ZB MED - Informationszentrum Lebenswissenschaften

Ernährung und Stoffwechselkrankheiten

Umber, Friedrich

Berlin [u.a.], 1925

ZB MED - Informationszentrum Lebenswissenschaften

Shelf Mark: Ui VI 1900

urn:nbn:de:hbz:38m:1-126153

Visual Library

ZB MED Köln
4474149-01

AUS DER BIBLIOTHEK
ERICH HOFFMANN

1978

Hoffmann
Bonn.

Ernährung
und
Stoffwechselkrankheiten

Prof. Hoffmann

Ernährung

erhalten vom Verfasser 3/6. 26.

und

Stoffwechselkrankheiten

Von

Prof. Dr. Friedrich Umber, Berlin

Ärztlicher Direktor des Krankenhauses Westend

Dritte, völlig neubearbeitete Auflage

Mit einem Anhang über die

Methodik der Stoffwechseluntersuchungen

Von Privatdozent Dr. Max Rosenberg, Oberarzt

Mit 55 Abbildungen und 12 farbigen Tafeln

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN N, FRIEDRICHSTRASSE 105 B — 1925 — WIEN I, MAHLERSTRASSE 4

U i VI
1900

Alle Rechte,
gleichfalls das der Übersetzung in die russische Sprache,
vorbehalten.

Copyright 1925 by Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien.

Zentral-
bibliothek
der
Medizin
Köln
38 M

Printed in Austria.
Druck: Christoph Reisser's Söhne, Wien V.

Dem Andenken

meines verehrten Meisters und väterlichen Freundes

Bernhard Naunyn †

in Dankbarkeit gewidmet.

Vorwort zur dritten Auflage.

Der Weltkrieg und seine verhängnisvollen Folgen haben die längst notwendige Neubearbeitung des vorliegenden Buches unliebsam verzögert. Sie war von Grund auf nötig, denn die Fortschritte auf dem Gebiet der Stoffwechselerkrankungen im Lauf des letzten Jahrzehntes sind erstaunliche, und zwar in allen wissenschaftlich arbeitenden Ländern. So mußten denn die Hauptkapitel, vor allem der Diabetes, der Diabetes insipidus, die Gicht, die Fettsucht so gut wie neu erstehen, um der erweiterten wissenschaftlichen Erkenntnis und den heute bestehenden Anschauungen gerecht zu werden.

Ich habe bereits im Vorwort zur vorhergehenden Auflage darauf hingewiesen, daß die vorliegende Bearbeitung der Stoffwechselerkrankungen infolge der kasuistischen Verwertung des ungewöhnlich reichen, sorgsam durchgearbeiteten Materials der Stoffwechselabteilung meiner Klinik mehr und mehr dem Rahmen eines einfachen Lehrbuchs entwachsen ist. Das gilt in erhöhtem Maße von der vorliegenden Neuauflage, in der auf die Darstellung zahlreicher Probleme durch Schilderung von Beobachtungen eigner Erfahrung besonderer Wert gelegt wird. Mag sein, daß unter diesen Gesichtspunkten vielleicht hie und da die Berücksichtigung der fast unübersehbaren Weltliteratur etwas zu kurz gekommen ist! Aber das Buch soll auch kein literarisches Kompendium sein, sondern sein subjektives Gepräge bewahren. Wer seit Jahrzehnten einem so großen, gut durchgearbeiteten einschlägigen Material gegenübersteht, hat zu dieser Form der Darstellung auch wohl das Recht.

Mein klinisches Laboratorium, dem seit nunmehr 22 Jahren die chemisch-analytische Arbeit obliegt, wie sie zu einer Stoffwechselabteilung gehört, arbeitet mit ausgewählter Methodik, die sich naturgemäß im Lauf der langen Jahre mehr und mehr vervollständigt hat — Zuverlässiges ausbauend, Unsicheres und Anfechtbares ablehnend. Um all den Arbeitsstätten und Kollegen, die im Lauf der Jahre mit diesbezüglichen Fragen an uns herangetreten sind, entgegenzukommen, habe ich meinen langjährigen klinischen Mitarbeiter und Laboratoriumsleiter Herrn Priv.-Doz. Dr. Max Rosenberg veranlaßt, lediglich das, was sich uns selbst praktisch bewährt hat, in einem methodischen Anhang niederzulegen.

Diese Neubearbeitung war meinem verehrten Meister und Freund Bernhard Naunyn zu seinem 86. Geburtstag (2. Sept. 1925) gewidmet. Das Schicksal hat es anders gewollt und uns den Unvergleichlichen am 2. Juli d. J. plötzlich entrissen, mitten aus seiner immer noch unermüdlichen Arbeit. —

So sei denn das Buch seinen Manen geweiht! —

Berlin-Charlottenburg,
Sommer 1925.

F. Umber.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Die Neuauflage hat erhebliche Umarbeitungen und Erweiterungen an Text und Illustrationen erfahren, entsprechend dem im Laufe von vier Jahren erfolgten Ausbau so manchen Kapitels der Stoffwechselpathologie. Ich verweise nur z. B. auf die Lipoide im Kapitel über die Fette, auf die Darstellung der Beziehungen der inneren Sekretion zu manchen Stoffwechselstörungen, speziell zur Fettsucht und zum Diabetes, auf die Erläuterung der neueren kolloidchemischen Forschungen, auf das Gebiet der intermediären Stoffwechselstörungen und dergleichen mehr.

Die Kapitel über Fettsucht, Diabetes, Diabetes insipidus, Gicht und intermediäre Stoffwechselstörungen sind durch zahlreiche eigne Beobachtungen und Studien erweitert und illustriert worden, wie sie ein so reiches Material liefert, das ich nachgerade überschaue. Seiner Bearbeitung kommt die Einrichtung einer besonderen Stoffwechselstation sehr zustatten, wie ich sie in Verbindung mit dem klinischen Laboratorium an der seit Januar 1912 von mir geleiteten ersten inneren Abteilung in Westend geschaffen habe. Diese Stoffwechselstation dient ausschließlich quantitativen Stoffwechselbeobachtungen verschiedenster Art und gibt durch ihre Organisation und die Einstellung besonders hieran interessierter Ärzte und speziell geschulter Schwestern denkbar größte Gewähr für Exaktheit der Beobachtungen. Diese Einrichtung hat sich mir ganz besonders gut bewährt.

So fügt es sich ganz von selbst, daß das vorliegende Buch den Rahmen eines Lehrbuchs, das doch lediglich einfacheren didaktischen Zwecken dienen soll, mehr und mehr überschreitet und sich allmählich zugleich zu einer Art von Archiv auswächst für Beobachtungen besonderer Dignität, wie ich sie im Verein mit meinen Mitarbeitern im Laufe der Jahre gewonnen habe und die hier zum großen Teil originaliter niedergelegt sind.

Wenn ich darum den Titel „Lehrbuch“ gestrichen habe, so will ich doch hoffen, daß dessenungeachtet auch die didaktische Seite der Darstellung, auf die ich großen Wert lege, nicht zu kurz gekommen ist.

Berlin-Charlottenburg,
Frühjahr 1914.

F. Umber.

Vorwort zur ersten Auflage.

Als ich im Herbst 1903 die Charité verließ, um mein jetziges Amt zu übernehmen, da war mir bereits von dem Herrn Verleger die Verpflichtung auferlegt, die vorliegende Arbeit in Bälde zu liefern, die ich nunmehr mit mehrjähriger Verspätung zum Abschluß bringe. Vielleicht wäre sie bei meiner jetzigen starken beruflichen Inanspruchnahme auch jetzt noch lange nicht zum Abschluß gekommen, wenn nicht aus dem Kreise meiner zahlreichen ärztlichen Hörer heraus immer wieder von neuem die Anregung an mich herangetreten wäre, das, was ich hier seit nunmehr 6 Jahren in regelmäßigen ärztlichen Fortbildungskursen mit Vorliebe behandelt habe, auch schriftlich niederzulegen. Die Verspätung der Herausgabe habe ich selbst nicht bereut, denn das Beobachtungsmaterial, welches den Ausführungen zu grunde liegt, ist damit ganz erheblich größer geworden, als es vor 6 Jahren hätte sein können.

Der Leserkreis, für den das Buch bestimmt ist, ist der der älteren Studierenden, vor allem aber der Kreis gebildeter Ärzte, deren Wünsche ich durch häufige Berührung in Vorlesungen und Beratungen am Krankenbette mir wohl zu kennen zutraue.

Derjenige, welcher die Absicht hat, diese oder jene Frage der Pathologie zu speziellem Studium weiter zu verfolgen, wird die Literaturangaben gerne hinnehmen, die ihm zuliebe vorzugsweise den Kapiteln über die Physiopathologie mitgegeben sind. Sie können bei einem so großen Gebiet, wie es die Stoffwechselpathologie heute darstellt, unmöglich erschöpfend sein. Ich hoffe aber, sie treffen das Wesentliche.

Die Technik der Arbeitsmethode ist absichtlich in diesem Buche, von ganz verschwindenden Ausnahmen abgesehen, nicht berührt, da sie dem Arzte ferner steht. Ihre Darstellung müßte außerdem den Rahmen des Buches räumlich zu sehr überschreiten. Wir besitzen ja Lehrbücher genug, die diesen Gegenstand eingehend erschöpfen, ich nenne nur die Lehrbücher der physiologisch-chemischen Analyse von Neubauer und Vogel, Hoppe-Seyler, das Salkowskische Praktikum, ferner die Lehrbücher der klinischen Untersuchungsmethoden von Sahli, Jacksch, Kolle-Weintraud, Brugsch-Schittenhelm u. a., die alle in ausgezeichneter Weise die Methodik der Stoffwechseluntersuchungen darstellen.

Den Meistern der Wissenschaft, die mich in den frohen und arbeitsreichen Lehrjahren meiner klinischen Assistentenzeit an der Straßburger Klinik und der Charité geleitet, sei das Buch in Dankbarkeit zugeeignet.

Altona, im Frühsommer 1909.

F. Umber.

Inhaltsverzeichnis.

I. Ernährung und Nährstoffe.

Seite

Nahrungsbedarf und Stoffumsatz 1
Zusammensetzung, Verdauung, Resorption und Assimilation der Nährstoffe . . 26
Eiweißkörper 28
Kohlenhydrate 38
Fette 44
Mineralstoffwechsel 51

II. Unterernährung und Ernährungskuren.

Sogenannte Mastkuren 56

III. Die extrabuccale, bzw. parenterale Ernährung.

Sondenernährung, Rectalernährung, subcutane und intravenöse Ernährung . . . 77
Nahrungsmitteltabellen 84

IV. Fettleibigkeit und Fettsucht.

Pathologie 90
Symptomatologie der Fettsucht 113
Therapie der Fettsucht 123

V. Der Diabetes mellitus.

Pathologie 152
Diabetische Anlage und ihre Erkennung 176
Zuckerausscheidungen bei Kindern 181
Extrainsuläre Glykosurien beim Erwachsenen 189
Zuckerausscheidungen in der Schwangerschaft 204
Der insuläre Diabetes 211
Klinische Kennzeichen und Komplikationen 248
Gibt es komplizierende Erkrankungen, die den Verlauf des Diabetes günstig beeinflussen? 267
Soziale Einwirkungen und Verbreitung 268
Prognose des Diabetes 272
Therapie des Diabetes 275
Technik der Insulinbehandlung 316

VI. Seltenere Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel.

Pentosurie 344
Lävulosurie (Fructosurie) 349
Heptosurie 353

Synth. s. S. 222.

VII. Diabetes insipidus.

Seite
Pathologie 354
Therapie 368

VIII. Die Gicht.

Wesen 374
Anlage, Vorkommen und klinische Symptomatologie 397
Differentialdiagnose 446
Therapie 469

IX. Steinbildung in den Harnwegen.

Der Nephrolithiasisanfall und seine Behandlung 501
Die steinbildenden Diathesen 509
Uratdiathese 509
Oxalatdiathese (Oxalurie) 516
Phosphatdiathese (Phosphaturie) 533
Seltenere Konkrementbildungen 545

X. Störungen des intermediären Eiweißabbaues (Aminosäurendiathesen).

Cystinurie und Diaminurie 546
Alkaptonurie 555

Die im Laboratorium der Umberschen Klinik bewährte Methodik der Stoffwechseluntersuchungen.

Von Priv.-Doz. Dr. Max Rosenberg, Oberarzt der Klinik.

I. Stoffwechseluntersuchungen des Harnes.

Nachweis, Bestimmung und Unterscheidung der verschiedenen Zuckerarten . . . 573
1. Traubenzucker 573. — 2. Lactose 576. — 3. Pentosen 576. — 4. Lävulose 579. — 5. Maltose 580. — 6. Glykuronsäuren 580. — 7. Osazone 581.
Acidosekörper 582
Qualitativer Nachweis 582
1. Aceton 582. — 2. Acetessigsäure 582. — 3. β-Oxybuttersäure 582.
Quantitative Bestimmung 583
a) Polarimetrische Bestimmung der β-Oxybuttersäure 583. — *b)* Bestimmung des Gesamtacetons 586. — *c)* Colorimetrische Bestimmung des Acetons nach Adler 587. — *d)* Bestimmung der Gesamtacetonkörper nach van Slyke, modifiziert nach W. Lintzel 589.
α) Gleichzeitige Bestimmung der Gesamtacetonkörper 590. — β) Bestimmung von Aceton u. Acetessigsäure 590. — γ) Bestimmung von β-Oxybuttersäure 590.
e) Mikromethode zur Bestimmung des Acetons und der β-Oxybuttersäure nach Lublin 591.

Seite
Bestimmung der Gesamtacidität nach Moritz 594
Ammoniakbestimmung nach Ronchèse-Malfatti 594
Bestimmung des Gesamtstickstoffes nach Kjeldahl 594
Bestimmung des Aminosäurenstickstoffes durch Formoltitration nach Henriques-Frey-Gigon 596
Harnsäurebestimmung nach Salkowski 598
Purinbasenbestimmung nach Camerer-Arnstein 600
Harnstoffbestimmung nach Marschall, modifiziert nach Strohmann u. Flintzer 601
Bestimmung von Kreatinin und Kreatin nach Folin 602
Kochsalz-(Chlor-)Bestimmung nach Volhard, modifiziert nach Arnold 603
Phosphorbestimmung 604
1. Feuchte Veraschung nach Neumann zur Vorbereitung 604. – 2. Alkalimetrische Phosphorbestimmung nach Neumann 605. – 3. Phosphorsäurebestimmung nach Pinkus-Neubauer 607.
Gewichtsanalytische Bestimmung von Calcium und Magnesium nach Mohr u. Beuttenmüller 608
Schwefelbestimmung 610
1. Bestimmung der Gesamtschwefelsäure nach Mohr-Beuttenmüller 610. – 2. Ätherschwefelsäurebestimmung nach Salkowski 611. – 3. Bestimmung der Ätherschwefelsäure nach Baumann 612. – 4. Die Bestimmung der Sulfatschwefelsäure 612. – 5. Bestimmung des neutralen Schwefels in Harn nach Modrakowski 613.

II. Stoffwechseluntersuchungen des Blutes.

Enteiweißung des Vollblutes, Plasmas oder Serums 614
1. Enteiweißung des Blutserums nach Hohlweg u. Meyer 614. – 2. Enteiweißung des Blutserums mit Uranylacetat 614. – 3. Enteiweißung des Blutserums oder Vollblutes nach Moog 614. – 4. Enteiweißung des Gesamtblutes nach Rolly u. Oppermann 615.
Blutzuckerbestimmungen 615
1. Makroblutzuckerbestimmung nach Bertrand 615. – 2. Mikrozuckerbestimmung nach Bang 618. – 3. Mikromethode nach Hagedorn-Jensen 624.
Bestimmungen der Blutacidose 626
1. Bestimmung der Gesamtacetonkörper, der β-Oxybuttersäure, der Acetessigsäure + Aceton nach van Slyke, im Serum oder Vollblut 626. – 2. Bestimmung der Acetonkörper nach Engfeldt-Pincussen 627. – 3. Mikromethode nach Lublin 629. – 4. Quantitativer Nachweis der Blutacidose durch Bestimmung der Alkalireserve des Blutes nach van Slyke 630.
Cholesterinbestimmung nach Bloor, etwas modifiziert nach Hahn 634
Harnsäurebestimmung nach Folin u. Wu 637
Kochsalzbestimmung im Serum 640
1. Makromethode 640. – 2. Mikromethode nach Bang 641.

III. Stoffwechseluntersuchungen des Kotes.

Bestimmung der Trockensubstanz und des Wassergehaltes 642
Bestimmung des Stickstoffgehaltes 642
Bestimmung des Fettes nach Schmidt 643

Seite

IV. Chemische Analyse der Harnsteine. 645

V. Stoffwechseluntersuchungen von Organen.

Bestimmung des Glykogens in Organen nach Pflüger 648
Bestimmung des Gesamtacetons in Organen nach Messinger-Huppert mit Enteiweißung nach Schenk 649

VI. Die Untersuchung des Grundumsatzes. 650

Tabellen zur Berechnung der normalen Wärmeproduktion nach Harris-Benedict 651

I. Ernährung und Nährstoffe.

A. Nahrungsbedarf und Stoffumsatz.

Unsere Kenntnisse von den Gesetzen und dem Wesen der Ernährung und des Stoffumsatzes unter normalen und krankhaften Lebensbedingungen sind eine glänzende Errungenschaft moderner physiologischer Forschung, und mit staunender Bewunderung wird jeder, der es versucht, sich in diese Probleme zu vertiefen, die gewaltige Geistesarbeit betrachten, die seit Liebigs Zeiten bis auf den heutigen Tag auf diesem Gebiet entfaltet worden ist. Zahllos ist die Reihe bedeutender Forscher, die daran teilnahmen, Voit und Rubner werden aber für alle Zeiten unter ihnen als Führer und Pfadfinder genannt werden. Wenn zu der Zeit, wo ihre Arbeit einsetzte, ja auch bereits der divinatorische Scharfblick eines Lavoisier die Auffassung der Stoffwechselvorgänge als Verbrennungsvorgänge längst klar erkannt hatte, und Robert Mayer und Helmholtz das Gesetz von der Erhaltung der Kraft in genialer Erkenntnis aufgeklärt hatten, so war doch von da bis zu dem von Rubner gelieferten rechnerischen Beweis, daß das Gesetz von der Erhaltung der Energie auch für den menschlichen Körper Geltung hat, noch ein weiter Weg. Ja, man kann sogar direkt sagen, daß der große Liebig die Ernährungslehre in falsche Bahnen geleitet hatte, aus denen sie erst Karl Voit wieder mit unendlicher Arbeit und scharfsinniger Rechnung auf den rechten Weg gebracht hat. Liebig war der erste, der mit den seit Lavoisier herrschenden Vorstellungen aufräumte, daß nämlich der Sauerstoff, je nachdem er durch die Atmung regulatorisch zugeführt würde, Ursache der Zersetzungen im Körper sei, und daß das Material für diese Verbrennungsvorgänge eine an Kohlenstoff und Wasserstoff reiche, durch die Organe produzierte Flüssigkeit in der Lunge sei, die nur des Sauerstoffs bedürfe, damit sie verbrenne. Weil eben die Atmung und damit die Sauerstoffzufuhr bei der Arbeit, bei der Verdauung und bei der Kälte lebhafter sei, deshalb seien auch die Verbrennungen hierbei gesteigert. Liebig klärte zunächst durch chemische Untersuchungen die Zusammensetzung der Organe und der Nahrung

auf, ermittelte als Zersetzungsprodukte die Kohlensäure und das Wasser und die stickstoffhaltigen Produkte im Harn, und betrachtete auf Grund seiner Untersuchungen nunmehr als Verbrennungsmaterial nicht mehr eine kohlenstoff- und wasserstoffreiche Flüssigkeit, sondern Eiweiß, Fette und Kohlenhydrate. Damit war ein gewaltiger Schritt in der Erkenntnis getan. Die Entdeckung, daß überall, in den Organen, in sämtlichen Nahrungsmitteln, ebensogut im Heu wie im Fleisch, eine stickstoffhaltige Eiweißsubstanz vorhanden sei, führte nun zu einer ganz ungeheuren Überschätzung des Eiweißes in der Nahrung. Das Eiweiß, so meinte Liebig, ist der Baustein für alle organisierte Substanz, vornehmlich die Muskeln, deren vorzüglichste Lebenserscheinung die Contraction darstellt. Die Muskelcontraction ist also die Ursache der Zersetzung des Eiweißes, das Eiweiß hat demnach die Kosten der Muskelarbeit zu bestreiten und die durch die Contraction, d. h. durch die Arbeit zerstörte Substanz wieder aufzubauen. Das Eiweiß allein, so folgert Liebig, ist also der ausschließliche Nahrungsstoff, er allein vermag Verluste im Körper zu ersetzen und Stoffwechsel ist eben Eiweißumsatz. Kohlenhydrate und Fette hingegen hätten mit der Muskelarbeit und dem eigentlichen Stoffwechsel nichts zu tun, sondern — hier dringt wieder die alte Lavoisiersche Vorstellung durch — dienen nur dazu, den schädlichen Sauerstoff abzufangen und dadurch das Eiweiß, die „plastischen Substanzen", vor der Verbrennung zu schützen. Hierbei liefern sie als „respiratorische Substanzen" Wärme im Körper. Diese maßlose Überschätzung des Eiweißes in der Nahrung und im Stoffwechsel beherrschte lange Zeit hindurch nicht nur die wissenschaftlichen, sondern noch in viel höherem Maße die Laienkreise. Wie Otto Cohnheim[1]) sehr richtig ausführt, ließ der Eiweißreichtum in der fleischreichen Kost der Wohlhabenden im Gegensatz zur eiweißarmen Kost des Unbemittelten das Eiweiß, bzw. das Fleisch als etwas besonders Erstrebenswertes erscheinen, und führte leicht dazu, die eiweißreichere für die vollkommenere Nahrung zu betrachten. Diese völlig falsche Wertschätzung des Fleisches und der Eiweißnahrung als einer besonders „kraftgebenden" sitzt noch heute in den Köpfen des Publikums, vor allem auch der unteren Volksschicht so fest, daß der Einsichtige demgegenüber nicht immer leichten Stand in der Kostaufstellung hat. Das weiß jeder erfahrene Diätetiker!

Durch die ungemein reichhaltige, scharfsinnige Arbeit, die seit Voits[2]) klassischen Untersuchungen auf diesem Gebiet geleistet worden

[1]) O. Cohnheim, Die Physiol. d. Verdauung und Ernährung. 1908. — [2]) C. v. Voit Physiol. d. allgem. Stoffwechsels u. d. Ernährung; in Hermanns Handb. der Physiol., Bd. 6, Teil 1, 1881.

ist, haben sich unsere Kenntnisse von dem Stoffwechsel des Menschen in einer für die Praxis überaus fruchtbaren Weise geklärt, und jeder Arzt, der Diätetik am Krankenbett betreibt, ohne die wir uns überhaupt keine erfolgreiche Therapie mehr denken können, steht — wissentlich oder unwissentlich — auf den von Voit und Rubner geschaffenen Grundlagen.

Wir wissen heute, daß der Nahrungsbedarf des Menschen sich nach Wärmeeinheiten berechnen läßt. Sein Bedarf hat einen Kräfteverbrauch zu decken, der zu seiner Entwicklung eine ganz bestimmte Menge von Spannkraft in lebendige Kraft, in Wärme umsetzt. Die Wärmemengen, welche zur Leistung einer bestimmten Arbeit entwickelt werden, sind durch genaue Messungen bekannt. Durch ebenso genaue Messungen kennen wir die Wärmemengen, die sich durch Oxydation aus den verschiedenen Komponenten unserer Nahrung, Eiweiß, Kohlenhydrate und Fette, entwickeln können, also können wir auch berechnen, wieviel Stoffeinheiten zugeführt werden müssen, damit eine bestimmte Kraftleistung sich daraus entwickeln kann.

Der Kraftwechsel des Menschen, sein Bedarf an Wärmeeinheiten, kann auf zwei verschiedenen Wegen ermittelt werden. Einmal durch direkte calorimetrische Messung der Wärmemengen, welche die Nahrung in der calorimetrischen Bombe von Berthelot entwickelt, von welchen dann die in den Ausscheidungsprodukten, Harn und Kot, zu ermittelnden Wärmemengen abzuziehen sind. Oder aber der Kraftwechsel läßt sich ermitteln durch die sog. indirekte Calorimetrie. Diese bestimmt die Stoffwechselprodukte, die abgegebene Kohlensäure und den Stickstoff in den Ausscheidungen durch Atmung und Harn, oder auch den verbrauchten Sauerstoff quantitativ. Das kann geschehen entweder in den Respirationskammern von Pettenkofer-Voit und ähnlich konstruierten Systemen (Rubner, Jaquet), in welchen die Versuchsperson sich längere Zeit hindurch in einem kleinen Zimmer aufhält, das von wasser- und kohlensäurefreier Luft gespeist wird. Die ausströmende Luft wird dann auf CO_2 und H_2O analysiert. Der Zuntzsche Respirationsapparat erstreckt sich auf die Analysen des aufgenommenen Sauerstoffs und der abgegebenen Kohlensäure. Die Versuchsperson befindet sich aber nicht in einer Kammer, sondern atmet kürzere Zeitabschnitte hindurch durch ein Mundstück.

In der großen, der Versuchsperson zu längerem Aufenthalt dienenden Kammer des amerikanischen Physiologen Atwater wird gleichzeitig eine genaue Bestimmung des Gaswechsels und anderseits die direkte calorimetrische Bestimmung der produzierten Wärme mit großer Präzision ermöglicht. Lediglich der Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs dienen die von Benedict sowie von Krogh eingeführten Respirationsapparate.

Das ermittelte Volumverhältnis von gebildeter Kohlensäure zum verbrauchten Sauerstoff wird nach Pflüger als respiratorischer Quotient = RQ bezeichnet. Derselbe beträgt bei ausschließlicher Verbrennung von Kohlenhydraten 1·0, bei ausschließlicher Verbrennung von Fett 0·70. Im Stoffwechsel wird aber neben Fett auch stets Eiweiß mitverbrannt, dessen Stickstoff in den N-haltigen Endprodukten in Harn und Kot wiedererscheint und hier analysierbar wird und dessen respiratorischer Quotient = 0·80 ist. Bei richtiger Versuchsanordnung und richtiger Technik können demnach aus der Größe des RQ bestimmte Schlüsse auf die zur Verbrennung gelangten Kraftquellen gezogen werden.

Die Wärmeeinheit, die die Grundstoffe unserer Nahrung bei der Oxydation entwickeln, beträgt für:

1 *g* Eiweiß	= 4·1	Calorien
1 *g* Kohlenhydrat ..	= 4·1	„
1 *g* Fett	= 9·3	„

daraus können wir den notwendigen Calorienersatz für den ermittelten Calorienverbrauch annähernd berechnen. Völlig genau ist die Rechnung nicht, da der sog. physiologische Nutzeffekt der Nährstoffe etwas hinter diesen Zahlen zurückbleibt. Einmal, weil die Nahrungsmittel in verschiedenem Grad bei der Verdauung ausgenutzt werden, zweitens aber, weil von der potentiellen Energie der Nahrungsmittel derjenige Anteil in Wegfall kommt, welcher den Kraftaufwand zur Verdauungsarbeit zu bestreiten hat. Dieser ist aber je nach der Verdaulichkeit der Nahrungsmittel verschieden. Der physiologische Nutzeffekt ist bei den leichtverdaulichen Nahrungsmitteln größer als bei den schwerverdaulichen.

Der Energieumsatz beim Gesunden ist am geringsten im nüchternen Zustand, bei Bettruhe und völliger Muskelentspannung oder im Schlafe. Magnus-Levy[1]) bezeichnet den Umsatz unter diesen Verhältnissen, wo also lediglich die normalen Lebensfunktionen erhalten werden sollen, bei möglichst weitgehendem Ausschluß der Organtätigkeit, als Grundumsatz, und berechnet dafür unter weitgehender Berücksichtigung aller experimentellen Beobachtungen hierüber als Mittelzahl für Personen von 65 bis 75 *kg* 22—24 Calorien pro 1 *kg* Körpergewicht oder 1430—1808 Calorien insgesamt in 24 Stunden. Bei schwereren Personen sinken die Werte bis auf 20 Calorien pro 1 *kg*, bei leichteren steigen sie bis auf 30 Calorien.

[1]) Magnus-Levy, Physiologie d. Stoffwechsels; in v. Noordens Handbuch der Pathol. d. Stoffw., Bd. 1, 1906.

Der individuelle Grundumsatz ist beim Gesunden viele Jahre hindurch annähernd konstant, weil die normale Zelle ihren Bedarf ziemlich unabhängig von äußeren Faktoren selbst bestimmt (Pflüger). Je nach Gewicht, Körperoberfläche, Alter, Geschlecht, Körperbeschaffenheit ist er bei verschiedenen Personen ungleich. Auch die verschiedenen Organe nehmen einen ganz verschiedenen prozentualen Anteil am Umsatz.

Die endogenen Faktoren, welche beim gesunden ruhenden und nüchternen Menschen den Grundumsatz bis zu einem gewissen Grade beeinflussen können, sind mannigfaltig:

Die Zersetzungsgröße des lebendigen sog. atmenden Protoplasmas im Körper, welches beim Menschen eine unmeßbare Größe darstellt und offenbar unter einer gewissen Regelung durch die vegetativen Centren steht. Der reflektorische Reiz des Protoplasmas durch den Wärmeverlust, der abhängig ist von der Oberfläche des Körpers. Die Auffassung Rubners[1]), daß beim hungernden und ruhenden Warmblüter der Energieverbrauch bei ungleicher Größe proportional der Oberfläche des Tieres geordnet sei, gilt auch heute noch mit gewissen Einschränkungen, obgleich sie lebhaft umstritten wurde. So erzeugt 1 m^2 Oberfläche des Menschen bei 15° Lufttemperatur in gesundem nüchternen Zustand im Mittel 1042 Calorien in 24 Stunden. Rubner legte bei seiner Berechnung die Meehsche[2]) Formel zu grunde: Oberfläche = $12{\cdot}3 \sqrt[3]{\text{Körpergewicht}^2}$. Der Rubnersche Satz, daß die Wärmebildung konform der Oberfläche ist, ist auch durch die neuesten sorgsamen du Boisschen Bestimmungen mit dem Russell-Sage-Calorimeter wiederum bestätigt, die als Maß des Grundumsatzes 40 Calorien pro m^2 und Stunde bei Mann, 7% weniger bei der Frau aufstellen. Diese du Boissche Formel wird auch von Graham Lusk als allgemein gültig bezeichnet.

Daß diese Rubnersche Grundlage der Berechnung beanstandet worden ist, ändert nichts an der Tatsache, daß von allen Einheiten, auf die die Wärmeproduktion des Menschen bei Ruhe und im Nüchternzustand bezogen werden kann, diejenige auf die Körperoberfläche praktisch die am besten übereinstimmenden Resultate gibt, sofern die Methodik und Berechung von Stoffwechsel und Oberfläche allen Anforderungen an Exaktheit genügen (E. Grafe[3]).

Der Wiener Pädiater v. Pirquet[4]) hat als Grundlage für sein viel diskutiertes „Ernährungssystem" die Berechnung des Nahrungsmittelbedarfs aus der resorbierenden

[1]) M. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig und Wien 1902. — [2]) Meeh, Zeitschr. f. Biol. 1879, Bd. 15, S. 425. — [3]) Grafe, Pathol. Physiol. d. Gesamtstoff- u. Kraftwechsels bei der Ernährung d. Menschen Ergebn. d. Physiol. Asher u. Spiro, 1923, Bd. 21, 2. Abt. — [4]) v. Pirquet, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1916, Bd. 14, Heft 3 u. 4/6; 1917, Bd. 15, Heft 3/4. Therap. Monatshefte 1917, Heft 10.

Darmoberfläche gewählt. Dieses Maß gründet sich auf die sog. Sitzhöhe, d. i. die Länge von Kopf und Rumpf zusammengenommen, die ungefähr $^1/_{10}$ der Länge des Darms entsprechen soll. Die Darmbreite beträgt ca. $^1/_{10}$ der Sitzhöhe, also $^1/_{100}$ der Darmlänge. Die resorbierende Oberfläche des Darms beträgt daher, als Produkt aus Länge × Breite, das Quadrat der Sitzhöhe („Siqua"), d. h. die Darmoberfläche entspricht einem Quadrat, dessen Seiten die Sitzhöhe darstellen. Pro cm^2 der Darmoberfläche ist maximal 1 *g* einer Milch, welche im Liter 667 Calorien enthält und 3–3·5 % Fett (= 1 Nem, d. h. **N**ahrungs-**E**inheit-**M**ilch) als Nahrungsbedarf erforderlich. Also erfordert der gesamte Nahrungsbedarf maximal so viele Nem, als das Quadrat der Sitzhöhe cm^2 enthält. Der minimale Nahrungsbedarf beträgt $^3/_{10}$ davon. Der optimale Nahrungsbedarf liegt zwischen beiden Größen. Auf die Einheit dieser Nem sind dann die sämtlichen Nahrungsmittel berechnet: 1 *g* Mehl = 5 Nem, 1 *g* Zucker = 6 Nem u. s. w. In diesem ganzen Ernährungssystem erblicke ich nur eine verkomplizierte Calorienberechnung auf unsicherer Grundlage. Es hat sich auch in Deutschland nicht eingeführt.

In der Praxis der Klinik wird heute in der Regel noch das Körpergewicht in Kilogrammen bei der Schätzung des Energieverbrauchs den Berechnungen zu grunde gelegt. Wenn diese Berechnungsart auch nicht exakt ist, so ist sie doch als einfachstes Maß bequemer und zur ungefähren Abschätzung des Bedarfs und Verbrauchs zulässig. Rubner selbst hat ja ermittelt, daß die Umsatzberechnung beim Menschen nach Kilogrammen Körpergewicht keinen wesentlichen Unterschied macht gegenüber der Oberflächenberechnung, u. zw. deshalb, weil die chemische Wärmeregulierung beim Menschen keine Rolle spiele. Die Berechnung des Calorienbedarfs pro 1 *kg* Körpergewicht verliert indessen in dem Maße einer bestehenden Fettleibigkeit an Zuverlässigkeit. Hier versagen aber alle Berechnungsweisen mehr oder weniger, wovon endlose Diskussionen und Polemiken in der Literatur Zeugnis ablegen (s. Kap. Fettsucht).

Auch das Alter hat eine gewisse Bedeutung für die Bewertung des Grundumsatzes. In den ersten Lebenstagen liegen die Werte ganz tief, steigen dann jenseits des 6. Monats um 40–50 % gegenüber dem Erwachsenen, um vom 1. Lebensjahr an erst rascher, dann langsam abzurücken und etwa mit 20 Jahren nach vollendetem Wachstum die Werte der Erwachsenen zu erreichen (Sondén u. Tigerstedt, Magnus-Levy u. Falk, Benedict u. Talbot).

Auch Körperlänge sowie der Grad der Muskelruhe haben einen gesetzmäßig schwer formulierbaren Einfluß auf den Grundumsatz.

Abundantere Eiweißkost vor der Nüchternperiode, Pulsfrequenz, endokrine Vorgänge sind gleichfalls nicht ohne Einfluß.

Nur ein sehr großes empirisches Beobachtungsmaterial kann daher maßgebend sein für die Durchschnittswerte des normalen Grundumsatzes, wie sie z. B. neuerdings Harris u. Benedict[1]) an 136 gesunden Männern und 103 Frauen gewonnen haben. Die Voraussagungstabellen

[1]) Harris u. Benedict, Carnegie Inst. Publ. 1919, S. 279.

zur Berechnung der normalen Wärmeproduktion je nach Körpergewicht, Alter, Körperlänge bei beiden Geschlechtern, welche die genannten Autoren aufgestellt haben und wie sie Grafe[1]) in die deutsche Literatur einführt, sind am Schlusse des Buches wiedergegeben.

Man darf annehmen, daß ein Wert, der mehr als 10% von den Normalwerten der Harris-Benedictschen Voraussagetabellen abweicht, pathologische Bedeutung hat, zumal wenn es sich um Minderung des Grundumsatzes handelt. Die Zuverlässigkeit dieser Tabellen ist in hohem Maße anzuerkennen.

Die Erforschung des Energiehaushalts bei Krankheiten ist übrigens in den letzten Jahren besonders von amerikanischen Physiologen durch Bestimmungen des Sauerstoffverbrauchs ganz außerordentlich gefördert worden (Benedict, du Bois, Harris[2]), Graham Lusk[3]), Boothby u. a.). Dazu hat die Konstruktion vereinfachter Respirationsapparate „in fast unbegrenzter Zahl" (Benedict) sehr wesentlich beigetragen. Die amerikanische Literatur über den „Basal Metabolism", d. h. den Grundumsatz ist dementsprechend unheimlich angeschwollen, und es gibt dort sogar schon Praktiker, die ihre transportablen Apparate zur Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs mit ans Krankenbett bringen.

In der Mayoschen Klinik in Rochester werden sogar in einem dafür besonders bereitgestellten Laboratorium nicht weniger als durchschnittlich 30 Gaswechselbestimmungen durchgeführt, die bei der Indikationsstellung zu chirurgischen Eingriffen besonders bewertet werden. Auch deutsche chirurgische Kliniken (s. z. B. Hellwig[4]) beginnen die Ermittlung des Grundumsatzes in ihr diagnostisches Rüstzeug aufzunehmen. Speziell in der Beurteilung von Schilddrüsenerkrankungen ist das bedeutungsvoll geworden. Seit den Beobachtungen von Magnus-Levy wissen wir, daß Hyperthyreosen und Morbus Basedowi mit einer ansehnlichen Erhöhung des Grundumsatzes einhergehen können, die bis zu 100% der Norm betragen können, während bei Hypothyreoidismus bzw. Myxödem der Grundumsatz erheblich verringert ist. Die Beobachtung der infolge therapeutischer Maßnahmen, verschiedener Operationsverfahren, Röntgenbestrahlungen u. s. w., erzielten Besserung kann dementsprechend durch Grundumsatzbestimmungen wirksam unterstützt werden. Man darf aber nicht vergessen, daß nicht nur die technische Ausführung dieser wissen-

[1]) E. Grafe, Die pathol. Physiol. d. Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung d. Menschen. Ergeb. d. Physiol. L. Asher u. Spiro, 1923, Bd. 21, 2. Abt. – [2]) Du Bois, Benedict u. Harris, Biometric Study of the Basal Metabolism in Man. Monographie 1919. Benedict, The Mesurement and Standards of Basal Metabolism. Journ. Americ. Med Assoc. 1921, Vol. 77, Nr. 4. – [3]) Graham Lusk, Fundamental Ideas regarding basal Metabolism. Journ. Americ. Med. Assoc. 1921, Vol. 77, Nr. 4. – [4]) Hellwig, Kl. Wochenschr. 1923, Nr. 45, S. 2061.

schaftlich so wertvollen Bestimmungsmethoden, sondern vor allem auch die kritische Verwertung der Resultate gründliche Kenntnisse der Physiologie des Kraft- und Stoffwechsels zur Voraussetzung hat, die nicht jedem beliebigen Praktiker zur Verfügung stehen können. Die Ausbildung der mit Grundumsatzbestimmungen hantierenden amerikanischen Praktiker hat aber in dieser Hinsicht mit der schnellen Entwicklung des geschäftsmäßigen Vertriebs von derartigen Apparaten in den Vereinigten Staaten begreiflicherweise nicht Schritt gehalten, worüber Benedict selbst, der vortreffliche Leiter der Bostoner Nutrition Laboratory, dem die Erforschung des Energiehaushalts so viel verdankt, bewegliche Klage führt. Er fordert darum mit Recht, daß jeder, der solche Apparate benützt, sich zuvor gründliche Kenntnisse der Stoffwechsellehre aneignen soll.

Der Leistungszuwachs, die Faktoren, die den Mindestbedarf an Calorien, den Grundumsatz normalerweise steigern, sind die Muskelarbeit, die Nahrungsaufnahme und Verdauung, das Wachstum und die Wärmeregulation.

Vor allem die Muskeltätigkeit. Man hat feststellen können, daß es im Energieverbrauch bereits einen Unterschied macht, ob die Versuchsperson mit völlig erschlafften Muskeln im Bett liegt oder in bequemer Lage, die eine gewisse Anspannung der Muskeln zur Folge hat. Jemand, der sitzt oder gar steht, hat einen gesteigerten Verbrauch gegenüber dem Liegenden. Militärisches Strammstehen steigert die Oxydationen um 12%! Mit der Intensität der Muskelarbeit steigt der aus dem erhöhten Gaswechsel ablesbare Energieumsatz und damit der Calorienbedarf, so daß der Spaziergänger mehr bedarf als der Stillstehende, der Radfahrer mehr als der Spaziergänger u. s. w. Besonders das Bergsteigen und der sportliche Training erhöhen den Umsatz gewaltig. Wenn 1 Stunde Gehen 281 Calorien erfordet, so steigt der Bedarf bei 1 Stunde Radfahren auf 312 Calorien, 1 Stunde Bergsteigen auf 576 Calorien (Leo Zuntz[1]). Caspari[2]) hat z. B. bei einem Distanzgeher, der in 27 Stunden 202 *km* zurücklegte, den bei seinem Marsch entwickelten Umsatz auf 11000 Calorien in 24 Stunden aus der Untersuchung des Gaswechsels berechnet. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß der Verbrauch des im Training Geübten ein wesentlich geringerer ist als der des Ungeübten.

Der über den Ruhe- oder Grundumsatz hinausgehende Energieverbrauch und damit der Nahrungsbedarf ist beim gesunden Erwachsenen in allererster Linie von der Größe seiner Muskelarbeit abhängig, und

[1]) Leo Zuntz, Untersuchungen über den Gaswechsel und Energieumsatz des Radfahrers. Berlin 1899. — [2]) Caspari, Pflügers Archiv 1905.

zwar von der Arbeit der willkürlichen Muskulatur. Die daraus erwachsende Steigerung der Herz- und Atemarbeit kommt daneben nur wenig in Betracht. Die Stoffwechselsteigerung durch die Muskelarbeit kann dieselbe erheblich überdauern.

Geistige Arbeit hat auf den Energieumsatz keinen irgendwie erkennbaren Einfluß, wenigstens läßt sich dieser calorimetrisch auch beim angestrengt geistig arbeitenden Menschen nicht nachweisen (Benedict). Ob die Studien Tangls an curarisierten Tieren, bei denen lebhafte Sinneseindrücke eine Steigerung des Energieverbrauchs bis zu ca. 10% brachten, auf die Energieverhältnisse beim geistig arbeitenden Menschen anwendbar sind, ist mehr als zweifelhaft.

Beim Aufenthalt in Gebirgshöhe wird der Ruheumsatz andauernd erheblich gesteigert. Wenn in Berlin der Ruheumsatz pro 1 Minute 230 cm^3 Sauerstoff erforderte, so wurde bei einer Monte Rosa-Besteigung in einer Höhe von 2840 *m* 291 cm^3 O_2 verbraucht, bei 4500 *m* 368 cm^3 O_2, bei 4560 *m* 430—552 cm^3 O_2! (Zuntz-Löwy-Caspari-Kolmer). Die absolute Höhe an sich ist nicht Ursache des gesteigerten Umsatzes. N. Zuntz hat bei einer Ballonfahrt bis zur selben Höhe, wie er sie auf dem Monte Rosa erreichte, genau denselben Umsatz wie in der Ebene gehabt, während sein Umsatz auf dem Monte Rosa um 44% des Normalwertes gesteigert war. „Wir dürfen daher kaum zweifeln," sagt N. Zuntz, „daß der Stoffwechsel im Hochgebirge noch unter dem Einfluß von Faktoren steht, welche bei unseren Ballonfahrten nicht mitwirkten. Ob da etwa das hohe Potentialgefälle auf Berggipfeln oder Ionisation der Luft in Betracht kommt, muß weiteren Forschungen vorbehalten bleiben."

Auch die Nahrungsaufnahme an sich beeinflußt den Ruhenüchterumsatz. Vor allen Dingen gilt das von der Eiweißzufuhr, wird dieselbe abundant, so kann sich der Umsatz gewaltig erhöhen, bei reiner Eiweißfütterung bis auf 40% des gesamten Kraftwechsels. — Reine Amylaceenkost setzt den Umsatz herab (Falta), während ein Überschuß von Kohlenhydraten eine Steigerung der Wärmebildung bis auf 10% verursachen kann, ein Uberschuß an Fetten den Kraftwechsel dagegen gar nicht steigert. Auf welchen Ursachen diese Steigerung des Umsatzes beruht, ist noch nicht völlig klargestellt, und die gesteigerte Arbeit der Verdauungsapparate, vor allem der Verdauungsdrüsen, scheint wenigstens hinsichtlich der Eiweißzufuhr den Mehrumsatz nicht ausreichend zu erklären. Nach Rubner handelt es sich hierbei um eine „specifisch-dynamische Wirkung" vornehmlich des Eiweißes nicht nur auf den Stoffwechsel der Drüsenzellen der Verdauungsorgane, sondern um eine allgemeine Reizwirkung auf die Zellen überhaupt.

Ob die im Blut bei der Verdauung circulierenden Aminosäuren des Eiweißabbaus bei dieser Umsatzsteigerung eine gewisse Rolle spielen können, ist eine Frage, die nahe liegt. Hat doch Buglia[1]) durch parenterale Aminosäurenzufuhr erhebliche Steigerungen sowohl des Eiweißumsatzes als des Gasstoffwechsels im Tierexperiment erzielen können, und Gottschalk[2]) auch nach reichlicher enteraler Einverleibung von Aminosäuren eine ausgesprochene Steigerung der eiweißabbauenden Leberprozesse. An einer Reizwirkung durch Eiweißverdauungsprodukte im Stoffwechsel und an einer Art von „pharmakodynamischer Nahrungsmittelwirkung" auf den intermediären Stoffumsatz im allgemeinen ist demnach wohl nicht zu zweifeln. Auch die Beobachtungen Abelins[3]) sprechen in demselben Sinne; er vermochte nicht nur durch Thyreoideastoffe, sondern auch durch gewisse proteinogene Amine (Tyramin, Phenyläthylamin) eine wesentliche Erhöhung der specifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungsstoffe zu erzielen, offenbar mittelst erhöhter Erregbarkeit der vegetativen Nervenapparate, die ihrerseits die Erregbarkeit der Stoffwechselstätten zu beherrschen scheinen. Vitamine scheinen die specifisch-dynamische Wirkung des Fleisches zu steigern.

Die interessante Tatsache, daß speziell durch vermehrte Eiweißzufuhr die Wärmeerzeugung des Körpers unabhängig von seinem Calorienbedürfnis und über das Maß seines energetischen Bedürfnisses hinaus gesteigert wird, und zwar progressiv mit der Menge des zugelegten Eiweißes, erklärt wohl, warum instinktiv bei hohen Außentemperaturen (südlichen Klimaten) und erhöhter Innentemperatur (Fieber) der Eiweiß-, bzw. Fleischkonsum beschränkt und Kohlenhydrate und Fette bevorzugt werden.

Der menschliche Körper muß seine Eigenwärme auf einer bestimmten gleichmäßigen Temperatur erhalten, wenn alle Lebensvorgänge sich in normaler Weise abwickeln sollen, und zwar muß er diese Temperatur ganz unabhängig von der Außentemperatur erhalten. Das gleiche gilt für den Warmblüter überhaupt. Während aber das Tier durch eine Steigerung der Verbrennung im Körper neben Verminderung der physikalischen Wärmeabgabe eine niedrige Außentemperatur kompensiert, eine hohe Außentemperatur dagegen durch Beschränkung der Verbrennung und erhöhte Wärmeabgabe, verhält sich der Mensch anders. Er verhält sich deshalb anders, weil er sich durch die Kulturerrungenschaft der Bekleidung von der Außentemperatur derart unabhängig gemacht hat, daß er sich lediglich mit der physikalischen Regulierung, d. h.

[1]) Buglia, Zeitschr. f. Biol. 1912, Bd. 58, S. 162. – [2]) Gottschalk, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 30, S. 1391. – [3]) Abelin, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 49, S. 2221.

durch die Blutcirculation, welche die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung modifiziert, sowie durch die Wasserverdunstung, Muskelleistung, d. i. Bewegung, in seiner Eigenwärme konstant hält. Die chemische Regulierung durch Erhöhung oder Verminderung der Verbrennungen spielt dagegen beim Menschen unter gewöhnlichen Verhältnissen gar keine Rolle, wenn auch ihre Möglichkeit unter abnorm gewählten Versuchsbedingungen nachweisbar wird (Rubner). Daher kommt es, daß sich der Mensch in bezug auf seinen Stoffwechsel so verhält, als ob er dauernd in einer Temperatur von 33° C lebte. Neuere Untersuchungen (v. Bergmann u. Castex, L. Hill) müssen freilich Zweifel erwecken, ob die chemische Wärmeregulierung beim Menschen wirklich eine so geringe Rolle spielt. Es scheint darnach, als ob bei starker Hyperämisierung der Haut auch eine chemische Wärmeregulierung beim Menschen ausgelöst werden kann.

Da der Nahrungsüberschuß, d. h. die quantitativ über die Deckung des Nahrungsbedarfs hinausgehende Nahrungszufuhr infolge der obenerwähnten specifisch-dynamischen Wirkung die Verbrennung steigert, vor allem dann, wenn der Nahrungsüberschuß in Form von Eiweiß gewählt wird, ist es begreiflich, daß auf diesem Wege eine wesentliche Regulierung der verminderten Außentemperatur erreicht wird. Sehr erschwert wird die Regulierung der Eigenwärme bei höherer Außentemperatur durch einen hohen Feuchtigkeitsgehalt der Luft. Feuchte Luft ist deshalb allemal mit einer Einschränkung der Arbeitslust verbunden, wenn die Temperatur 20° wesentlich überschreitet (Rubner). Daher die eminente Bedeutung des Feuchtigkeitsgrades der Luft für die Beurteilung eines Klimas.

Ein reiches Fettpolster ist, wie Rubner betont, für die Entwärmung in feuchter Luft sehr verhängnisvoll. Der Fette vermag sich bei 36—37° Außentemperatur nicht mehr ins Wärmegleichgewicht zu setzen und erträgt die Feuchtigkeit über 50% auch im nackten Zustand nur unter Erhöhung der Eigentemperatur. Diese Unfähigkeit der Fetten, die Wärmeabgabe bei hoher feuchter Außentemperatur zu regulieren, erklärt auch ihre verminderte Tropenfähigkeit. Den Gegensatz hierzu bilden jene Fälle, welche ihre physikalische Regulierung durch Alkoholintoxikation und dadurch verursachte periphere Gefäßlähmung aufgehoben haben, deshalb andauernd Wärme abgeben und sich dabei im Hunger- und Schlafzustand stundenlang der Abkühlung aussetzen. Das sind jene verkommenen Individuen, die nicht selten bei kühler Jahreszeit im Freien aufgelesen und in unsere Krankenhausabteilungen eingeliefert werden. Ich habe da ganz außerordentliche Verminderung der Eigentemperaturen beobachtet:

Ein 51jähriger Schuhmacher wurde im April 1906 im Rausch auf freiem Felde aufgelesen und kam morgens mit 29·7° C Körpertemperatur (Rectalmessungen!) zur Aufnahme, mittags maß er 31·3, nachmittags 34·0, abends 35·6, in der Nacht wieder 37° C; im Januar 1907 ein 66jähriger Arbeiter unter gleichen äußeren Umständen mit 29·8° C Köpertemperatur. Beide erholten sich und wurden ohne Störung entlassen. – Ein 42jähriger Arbeiter, der gleichfalls betrunken am 14. Mai 1906 eingeliefert worden war, maß 31·3° C, am Abend wieder 36·8° C. – Ein 32jähriger Diabetiker wurde im Coma diabeticum mit 31·9° C aufgenommen und starb am nächsten Tag, ohne daß seine Temperatur höher ging als 32° C. Offenbar spielten hier die Acetonkörper eine ähnliche Rolle wie dort der Alkohol.

Die Wärmeregulation beim Menschen stellt also nur insofern höhere Ansprüche an die Calorienzufuhr, als bei niedrigen Temperaturen durch willkürliche oder unwillkürliche Muskelleistung (Zittern) die Arbeitsleistung und damit die Verbrennungen gesteigert werden oder aber insofern, als der Frierende durch Zufuhr eines Nahrungs-, bzw. Eiweißüberschusses absichtlich seine Wärmebildung erhöht.

Der im Wachsen befindliche Körper hat im Gegensatz zum normalen Erwachsenen einen erhöhten Energiebedarf.

So bemerkt Rubner[1]), daß ein Kind von 1 Monat an Calorien pro 1 *kg* und Tag liefert: 91 Calorien, ein Kind von $2^1/_2$ Jahren: 81 Calorien, ein Kind von 10 Jahren: 60 Calorien, ein Erwachsener bei mittlerer Arbeit: 42 Calorien. Wenn die Oberfläche als Einheit genommen wird, lieferte das 1jährige Kind pro 1 m^2 im Tag 1221 Calorien, das $2^1/_2$jährige 1231, das 10jährige 1390, der Erwachsene (bei mittlerer Arbeit) 1390.

„Jugend und Alter", sagt Rubner[2]), „unterscheiden sich nach meiner Auffassung, was den Energiebedarf speziell in der Ruhe anlangt, nur insoweit, als sie eben ungleiche Größen der Individuen darstellen. Der Nachweis anderweitiger specifischer Verhältnisse, welche auf den Energieumsatz in quantitativer Hinsicht Einfluß haben, kann nicht erbracht werden. Alle Unterschiede fallen, wenn man die Wärmebildung auf gleiche Oberfläche berechnet."

Es darf auch nicht vergessen werden, daß das Kind im Gegensatz zum Erwachsenen für Muskelleistungen infolge seiner größeren Beweglichkeit mehr aufwendet. Ein sehr bemerkenswertes Beispiel dafür ist der Vergleich eines 20jährigen Zwerges, der 6·6 *kg* wog, mit einem ebenso schweren Säugling. Pro 1 *kg* Körpergewicht produzierte der Zwerg 80·5 Calorien, ein 5·4 *kg* schwerer Säugling 70·1 Calorien, der Zwerg pro 1 $m^2 = 1231$ Calorien, der Säugling pro 1 $m^2 = 1006$ Calorien, also hat der Zwerg an Lebensenergie nichts eingebüßt, im Gegenteil,

[1]) Rubner, Physiol. d. Nahrung und Ernährung; in Leydens Handbuch d. Ernährungstherapie, 2. Aufl., 1903, S. 69. – [2]) Rubner, Beitr. z. Ernährung i. Knabenalter. Berlin 1902, S. 46.

er hatte sogar einen etwas größeren Umsatz, der sich durch seine berufliche Tätigkeit (Schaustellungen) erklärte.

Benedict u. Talbot haben neuerdings in ihren umfassenden Beobachtungen gewisse Gesetzmäßigkeiten im Energieverbrauch des wachsenden Kindes ermittelt, die sich durch die Körperoberfläche allein nicht erklären lassen. So liegen die Werte in den ersten Lebenstagen tiefer und schwanken direkt nach der Geburt in ziemlich weiten Grenzen, von 32 bis 52 Calorien pro *kg*, resp. 459—732 Calorien pro 1 m^2 Oberfläche. Vom $1^1/_2$.—6. Tag sind die Werte pro 1 m^2 und 1 *cm* Länge ganz konstant ungefähr 12·65 Calorien pro 1 *cm*. Dann steigt der Umsatz in mäßigem Tempo auf die Größe der Erwachsenen an, und erst jenseits des 6. Monats beginnt die für das Kindesalter charakteristische Steigerung, die gegenüber den Erwachsenen-Werten 40—50% beträgt. Mit einem Jahr ist das Maximum erreicht; von da an sinken die Werte anfangs rascher, später langsamer ab, so daß nach vollendetem Wachstum, mit ca. 20 Jahren, die Erwachsenen-Werte erreicht sind.

Daß der Grundumsatz unter endokrinem Einfluß steht, ist zweifellos, u. zw. in erster Linie unter demjenigen der Schilddrüse. Eine gesteigerte Tätigkeit der Schilddrüse, wie wir sie beim Morbus Basedow annehmen, erhöht den Grundumsatz, wie bereits erwähnt, unter Umständen auf das Doppelte der Norm und mehr, eine herabgesetzte Tätigkeit bei Zuständen von Hypothyreoidismus, bzw. Myxödem, erniedrigt den Grundumsatz erheblich. Ob Störungen von anders endokrinen Organen her unmittelbar oder auf dem Umweg über die Schilddrüse den Grundumsatz beeinflussen, ist noch Controverse. Das gilt von den Keimdrüsen wie von der Hypophyse. Maranõn[1]) hat z. B. bei Akromegalischen den Grundumsatz erhöht gefunden und herabgesetzt bei hypophysärer Insuffizienz (Dystrophia genitalis), und R. Plaut[2]) hat im Kestnerschen Institut eine pathologisch erniedrigte Umsatzsteigerung nach der Nahrungsaufnahme bei hypophysären Fettsuchtsformen beobachtet (s. auch das Kap. Fettsucht).

Aufhören der Geschlechtsfunktion durch Kastration oder Klimakterium kann zweifellos den Ansatz begünstigen. Das ist eine sichere Erfahrungstatsache klinischer Beobachtung. Nicht sicher erscheint aber die Frage beantwortet, ob die Körpergewichtszunahme Folge eines herabgesetzten Grundumsatzes infolge der Kastration ist. Loewy u. Richter glaubten einen verminderten respiratorischen Gaswechsel bei kastrierten Hündinnen sicher nachgewiesen zu haben, und eine Reihe von Beobachtern besonders der letzten Jahre kamen zu gleichen Resultaten. Ich

[1]) Maranõn, Annales de Médecine 1923, T. XIII, No. 2, S. 124. — [2]) R. Plaut, D. Arch. f. kl. Med. 1922, Bd. 39; 1923, Bd. 142.

erinnere aber an die sorgfältigen Untersuchungen von Lüthje[1]), Leo Zuntz[2]), die ergaben, daß der Ruhe- oder Grundumsatz durch die Kastration nicht notwendig eine Änderung erfahren muß, sondern daß hierbei durch den Ausfall der Geschlechtsfunktion das Temperament sich verändern und damit der Umfang der Muskeltätigkeit sich vermindern kann, ebenso wie diese sich zu vergrößern scheint beim Einsetzen der Pubertät durch Lebhafterwerden des Temperaments. Das bedeutet dann natürlich einen Minderverbrauch oder Mehrverbrauch, der, bei gleicher Nahrungszufuhr wie vorher, zu Fettansatz oder Fettverlust führen kann, aber mit einer unmittelbaren specifischen Wirkung der Genitaldrüsen auf den Stoffwechsel nicht zusammenzuhängen braucht.

Der Einfluß der Menstruation auf den Grundumsatz ist umstritten.

Der Rekonvaleszent scheint nach Svensons[3]) Untersuchungen an der Müllerschen Klinik nach anfänglichem Sinken des O_2-Verbrauchs und der CO_2-Abgabe einen vermehrten Energieumsatz pro 1 *kg* Körpergewicht zu haben, so daß er die Normalwerte um 30—50% übertrifft. Benedict u. Surányi[4]) kamen zu gleichen Resultaten.

Wir sehen also, daß der weitaus überwiegende Faktor, der den Energiebedarf des Gesunden, also die Größe der Nahrungszufuhr bestimmt, die Muskelarbeit ist und daß verschiedene Muskelleistung bei gleichgroßen Menschen eine wesentliche Ursache verschiedenen Nahrungsbedarfs ist. Wenn von zwei gleichgroßen Menschen, die annähernd gleiche Nahrungszufuhr haben, der eine behauptet, er nehme dabei an Körpergewicht zu, während sein Tischgenosse mager bleibe, so bildet das noch keine Ausnahme von der obigen Regel. Der genaue Beobachter wird in der Regel die Ursache dafür bald herausfinden: Entweder gibt der Magere mehr für Muskelbewegungen aus infolge lebhafteren Temperaments, u. zw. kommen da auch vor allem die kleinen Muskelbewegungen in Betracht beim Arbeiten, beim Sprechen, bei der Verrichtung des Tagewerkes, die sich zu beträchtlichen Ausgaben summieren können. Hat doch Zuntz berechnet, daß der Lebhafte für überflüssige Bewegungen bis zu 1700 Calorien pro Tag verbraucht! — Oder aber der Magere nimmt doch weniger Calorienwerte auf und bevorzugt die Nahrung, die die Wärmebildung steigert, aber unter gewöhnlichen Umständen nicht zum Ansatz kommt, nämlich die Eiweiß-, bzw. Fleischkost bei verminderter Kohlenhydrat- und vor allem verminderter Fettzufuhr. Das Volumen seiner Kost braucht darum nicht

[1]) Lüthje, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48; 1903, Bd. 50. — [2]) L. Zuntz, Verhdl. d. gynäk. Ges. zu Berlin. 1904, Bd. 7. — [3]) Svenson, Zeitschr. f. klin. Med. 1901, Bd. 43. — [4]) Benedict u. Surányi, Zeitschr. f. kl. Med., Bd. 48.

geringer zu sein und kann durch calorienarme Nahrungsmittel, wie Gemüse, Früchte u. dgl. aufgefüllt sein.

So ist es also möglich, gewisse Standardwerte für den Calorienbedarf des arbeitenden Erwachsenen unter verschiedenen Leistungen, auch berufliche, aufzustellen.

Das berühmte, seit Jahrzehnten erprobte Voitsche Kostmaß beträgt für einen Menschen von 65 bis 70 *kg* Körpergewicht:

ohne besondere Muskelarbeit = 2500 Calorien (oder nach Abzug von 8·11 % Energieverlust im Kot: Umsatz = 2300 Calorien);

bei mittlerer Arbeit (Soldat in der Garnison) = 3050 Calorien (oder nach Abzug von 8·11 % Energieverlust im Kot: Umsatz 2800 Calorien);

bei schwerer Arbeit (Soldat auf dem Marsch) = 3600 Calorien (oder nach Abzug von 8·11 % Energieverlust im Kot: Umsatz = 3300 Calorien).

Nach der Zusammenstellung von Magnus-Levy beträgt der Umsatz für einen kräftigen Mann von 70 *kg*:

bei schwerer Arbeit = 3500 Calorien und mehr (= 50 Calorien pro 1 *kg* und mehr);

bei mittlerer Arbeit = 3100 Calorien (= 44·3 Calorien pro 1 *kg*);

bei leichter gewerblicher Arbeit = 2600 Calorien (= 37·1 Calorien pro 1 *kg*);

bei Zimmerruhe = 2230 Calorien (= 31·7 Calorien pro 1 *kg*);

bei Bettlägerigkeit = 2000 Calorien (= 28·5 Calorien pro 1 *kg*).

Rubner hat die verschiedenen Berufsarten je nach ihrem Calorienbedarf in 4 verschiedene Klassen eingeteilt, wobei er sich auf großes eigenes und fremdes Material stützt.

Zur untersten Klasse mit geringstem Bedarf gehören die geistigen Arbeiter mit geringer Muskelleistung: Beamte, Kaufleute, Ärzte, wissenschaftliche Laboratoriumsarbeiter, Schreiber, Schneider, Lithographen, Näherinnen, Zigarrenarbeiter, Textilarbeiter, Aufseher, Maschinenaufseher. Sie produzieren durchschnittlich 2445 Calorien und bedürfen einer Calorienzufuhr von 2630 bei einem Durchschnittsgewicht von 65 bis 70 *kg*. Bei kleineren und leichteren Menschen ist der Umsatz etwas geringer.

Zur nächsten Klasse gehören die Arbeiter, die im Sitzen schwerere Arbeit verrichten oder im Stehen tätig sind, bei denen aber die mechanische Arbeitsleistung zurücktritt. Schuhmacher, Schreiner, Schlosser, Maschinenarbeiter, Bauhandwerker, der Soldat in der Garnison, Briefträger, Dienstmänner u. s. w. Ihr Umsatz beträgt 2868 Calorien, ihr Nahrungsbedarf demnach 3121.

Die nächste Klasse hat einen Umsatz von 3362 Calorien und bedarf 3659 Nahrungscalorien. Hierher gehören Arbeiter, die ihre Körperkraft zur Arbeitsleistung brauchen: Schmiede, Brauer, Maurer, Soldaten bei anstrengenden Märschen.

Die Klasse mit größtem Umsatz betrifft die intensivste Muskelleistung: Lastträger, Erdarbeiter, Landarbeiter und Sportsleute im Training. Hier hat Atwater den Energiebedarf auf 4150—5500 Calorien berechnet und ihn sogar (bei Holzfällern) bis auf 7000—8000 steigen sehen!

Der natürliche Regulator der Calorienzufuhr ist der Appetit. Er arbeitet mit erstaunlicher Genauigkeit. Bedenken wir, daß durch diesen Regulator viele Menschen Jahrzehnte hindurch ihr Gewicht völlig konstant erhalten, so daß also der Energieverbrauch durch die Calorienzufuhr stets ganz genau gedeckt sein muß!

Daß die Hungerempfindung, welche den Appetit auslöst, eine Funktion gewisser Hirnregionen im Gebiete der vegetativen Centren des Zwischenhirns darstellt, hat schon Reichardt vermutet. Auch L. R. Müller[1]) vermutet ein Centrum derart im Zwischenhirn, u. zw. nahe der Wandung des III. Ventrikels, wofür auch die Beobachtungstatsache spricht, daß durch Tumoren in dieser Gegend eine gesteigerte Eßlust hervorgerufen werden kann. Der Nahrungsmangel, bzw. das Fehlen von Abbauprodukten der Verdauung im Blut, setzt nach seiner Auffassung einen Reiz der Ganglienzellen dieses Hungercentrums. Dieser kann außerdem auch vom Großhirn her beeinflußt werden, welches seinerzeit durch Leercontractionen des Magens, bzw. Muskelempfindungen, welche von diesem ausgehen, alarmiert werden kann. Aber auch lediglich die Vorstellung muß im stande sein, diese Centren der vegetativen Instinkte in den ältesten Teilen des Gehirns, die darum auch als Palaeencephalon bezeichnet werden, zu erregen. Eine krankhaft gesteigerte Vorstellung kann pathologischen Heißhunger zur Folge haben, wie wir ihn bei manchen Geisteskranken erleben, und auch eine durch fehlerhafte Erziehung entwickelte erhöhte Appetenz, welche ich als Dysorexie bezeichnet habe (s. Kap. Fettsucht), kann sicherlich auch die Hungerempfindung dauernd irreleiten und kontinuierlichem Fettansatz Vorschub leisten.

Zur Deckung des Calorien- und Aufbaubedarfs stehen nun dem Menschen 3 Nährsubstanzen zur Verfügung, Eiweißkörper, Kohlenhydrate und Fette. Diese 3 Nährstoffe sind isodynam, d. h. sie können sich, soweit sie zu dynamischen Zwecken verbrannt werden, untereinander vertreten nach Maßgabe der Energiemengen, die sie bei der Verbrennung liefern: 1 *g* Eiweiß = 4·1 Calorien, 1 *g* Kohlenhydrat = 4·1 Calorien

[1]) L. R. Müller, Münch. med. Wochenschr. 1915, Die Lebensnerven etc. II. Aufl., Berlin 1924, Jul. Springer.

1 *g* Fett = 9·3 Calorien. Indessen gilt dies Rubnersche Gesetz der Isodynamie der Nährstoffe nur mit gewissen Beschränkungen. Wird nämlich die Nahrungzufuhr über die Erhaltungsdiät hinaus gesteigert, so kommt der Überschuß nicht völlig zum Ansatz, sondern es bewirkt diese „abundante Kost" (Rubner) eine Steigerung der Verbrennungsvorgänge und Erhöhung der Wärmeproduktion infolge einer ihrer Wirkung nach noch nicht völlig aufgeklärten Eigenschaft der Nährstoffe, die Rubner als „specifisch-dynamische" Wirkung bezeichnet. Die specifisch-dynamische Wirkung ist nun keineswegs für alle drei die gleiche. Am energischsten ist sie für Eiweiß und steht zur Größe der Zufuhr in gesetzmäßiger Beziehung. Für die verschiedenen Eiweißkörper ist sie gleich groß[1]), u. zw. so beträchtlich, daß fast die ganze Eiweißmenge, um die die abundante Kost die Erhaltungskost übertrifft, verbrannt wird, so daß der Umsatz dadurch bis aufs Doppelte gesteigert werden kann Dieser gesteigerte Umsatz durch abundante Eiweißkost ist also für den Körper völlig zwecklos, im Gegenteil, der Körper muß gewaltige Kräfte aufwenden, um das überschüssige Eiweiß wieder zu zerstören, und die schädlichen N-haltigen Schlacken, die aus dieser nutzlosen Zerstörung hervorgehen, überschwemmen den Organismus und bilden eine Gefahr für ihn, wenn diese Mißwirtschaft länger dauert.

Der kindlich wachsende Organismus macht davon eine Ausnahme. Rubner u. Heubner[2]) haben in ihren Studien über die Ernährung des Säuglings gesehen, daß der Eiweißstoffwechsel sich hier fast nur auf den Verbrauch von Eiweiß zum Wiederansatz des Verlustes und Wachstums beschränkt, woraus folgt, daß unter diesen Verhältnissen „die dynamische Wirkung des Eiweißes im Kraftwechsel annähernd = 0 wird, der Aufbau des Körpers also sozusagen nach dem ökonomischesten Prinzip geleitet wird".

Die specifisch-dynamische Wirkung des Kohlenhydrats ist eine viel geringere, so daß von dem zugeführten Überschuß der abundanten Kost nur etwa 10% verbrennen und 90% zum Ansatz kommen. Das Fett dagegen hat so gut wie gar keine specifisch-dynamische Wirkung und sein Überschuß kommt daher fast ganz zum Ansatz.

Auch in der Erhaltungsdiät, die also nicht mehr Calorien zuführt, als zur Deckung der Ausgaben nötig sind, können sich die Nährstoffe nicht völlig beliebig untereinander vertreten, sondern auch hier nimmt das Eiweiß eine Sonderstellung ein, dadurch, daß der Körper ein Eiweißminimum nötig hat, unter welches man in der Nahrungszufuhr auf die Dauer nicht heruntergehen kann, ohne den Eiweißbestand des

[1]) Falta, Grote u. Stähelin, Hofm. Beitr. 1907, Bd. 9, 333. — [2]) Rubner u. Heubner, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. 1905, Bd. 1, S. 1.

Körpers, also das Muskel- und Organeiweiß, zu schädigen. Dieses durch andere Nährstoffe unersetzliche Eiweißminimum dient lediglich zum Wiederersatz lebendiger Körpersubstanz, welche durch die stofflichen Vorgänge des Lebens aufgebraucht wird. (Abnutzungsquote Rubners.) Die Muskelarbeit bedarf nicht des Eiweißes, nur der Calorien, welche natürlich auch vom Eiweiß gedeckt werden können, aber sie steigert den Eiweißzerfall nicht. Der zum Ersatz der absterbenden Körpersubstanz notwendige Bedarf an Eiweiß kann zwar durch Zufuhr stickstoffreier Nährsubstanz, Kohlenhydrate und Fette, eingeschränkt, aber nicht aufgehoben werden. Das sog. Eiweißminimum ist daher Vorbedingung jeder Kostmischung. Die Beziehungen von Gesamtumsatz und Abnutzungsquote sind nicht ganz konstant (Fr. Müller[1]). Im Durchschnitt beträgt der calorische Wert des Abnützungseiweißes etwa 4·3% der Gesamtcalorienproduktion.

Seitdem Voit 1881 bei der Aufstellung seines Kostmaßes für einen kräftigen, mittleren Arbeiter von 70 *kg* Körpergewicht 118 *g* Eiweiß verlangt hatte, d. h. 1·5 *g* resorbierbares Eiweiß pro 1 *kg* Körpergewicht, ist viel über diesen Punkt diskutiert worden.

Hirschfeld[2]) u. G. Klemperer[3]) haben bei ihren Beobachtungen am Krankenbette den Eiweißumsatz auf 0·6, bzw. 0·5 *g* Eiweiß pro 1 *kg* Körpergewicht erniedrigen können und damit Verlust von Körpergewicht, allerdings bei hoher Calorienzufuhr — bis zu 80 Calorien pro 1 *kg* Gewicht —, vermeiden können; das würde also für einen Menschen von 70 *kg* 35—42 *g* Eiweiß pro Tag bedeuten. Eine große Reihe von Forschern hat sich mit diesem Problem befaßt und die ermittelten Werte schwankten zwischen der letzterwähnten und der Voitschen Zahl. Rubner hat die Frage des kleinsten Eiweißbedarfs des Menschen in seinen „Volksernährungsfragen" (Leipzig 1908) eingehend erörtert. Wenn man auch auf Grund aller vorhandenen Zahlen mit Sicherheit aussagen konnte, daß es auch möglich ist, das Voitsche Maß der Eiweißzufuhr noch weiter zu reduzieren, und zwar um so leichter, je höher die Calorienzufuhr gewählt wird, so fehlte es doch lange an zuverlässigen Beweisen, aus denen hervorging, daß es auf die Dauer gelingt, Menschen in ihrer Tätigkeit mit wesentlich geringeren Eiweißgaben im N-Gleichgewicht zu erhalten, als sie die Voitsche Zahl verlangt. Chittenden[4]) hat in großangelegten Versuchen diese Lücke ausgefüllt, indem er an sich selbst sowie an 25 Versuchspersonen lang-

[1]) Friedr. Müller, Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 16 u. 17. — [2]) Hirschfeld, Pflügers Arch. 1887, Bd. 41; 1889, Bd. 44. — [3]) G. Klemperer, Zeitschr. f. kl. Med. 1889, Bd. 16. — [4]) Chittenden, Physiological economy in nutrition. New York. Frederick A. Stokes Company 1907.

dauernde, sich bis 9 Monate und länger erstreckende Beobachtungsreihen mit täglichen N-Bestimmungen im Harne gewann. Er versuchte dabei, bei unveränderter Arbeitsleistung der Versuchspersonen, allmählich die Eiweißzufuhr so viel wie möglich zu vermindern, bei einer Energiezufuhr, die den Bedarf eben deckte, nicht selten sogar geringer war als der Bedarf. Er dehnte seine Beobachtungen auf Personen mit ganz verschiedenen Beschäftigungen aus, auf Gelehrte mit Laboratoriumsarbeit, auf freiwilliges Sanitätspersonal mit mittlerer Körpertätigkeit und auf studentische Athleten, die neben ihrem Studium trainierten. Zur Beurteilung ihres Eiweißumsatzes diente ihm die Harnstickstoffzahl. Die 26 Versuchspersonen bewegten sich in ihrem täglichen Eiweißumsatz zwischen 47—55 *g* oder 0·75—0·80 *g* Eiweiß pro 1 *kg* Körpergewicht. Da diese Zahlen aus dem Harnstickstoff berechnet sind, muß man, um die tatsächliche Eiweißzufuhr zu erfahren, noch den nicht analysierten Kotstickstoff schätzungsweise hinzuaddieren. Daraus würde sich also eine Eiweißzufuhr von etwa 56—67 *g* berechnen, mit welchen die 26 Versuchspersonen, wie auch die mitgegebenen Photographien dartun, monatelang sich auf völliger Leistungsfähigkeit, selbst bei größter Muskelleistung gehalten haben. Ja, sie fühlten sich bei dieser eiweißarmen Diäteinstellung leistungsfähiger als zuvor und viele blieben aus freiwilliger Überzeugung dauernd bei dieser knappen Kost. Die hier ermittelten Werte erreichen also höchstens die Hälfte des oben erwähnten Voitschen Eiweißminimums.

In vielerörterten Versuchsreihen, auch an sich und seiner Familie, hat der dänische Forscher Hindhede[1]) gezeigt, daß das Eiweißminimum durch einseitige Brot- oder Kartoffelkost noch erheblich tiefer heruntergedrückt werden kann. Er hält auf Grund seiner jahrelang ausgedehnten Versuche ca. 20 *g* verdauliches Eiweiß bei einer Kost von 3000 Calorien für ausreichend, und ist der Meinung, daß Kartoffel- und Broteiweiß hierbei denselben Wert haben wie Fleischeiweiß und das Körpereiweiß Gramm für Gramm ersetzen können. Im Gegensatz zu Rubner, der dem Broteiweiß eine nur geringere biologische Wertigkeit zuerkennt als dem Fleisch- oder Kartoffeleiweiß. Diese Rubnersche Auffassung von der verschiedenen biologischen Wertigkeit der Eiweißkörper je nach ihrer Herkunft wird auch von Sherman, Thomar, Edelstein und Langstein u. a. geteilt und mit guten Gründen gestützt. Auch die Erfahrungen der hungerreichen Kriegs- und Nachkriegsjahre sprechen meines Erachtens durchaus im selben Sinne.

---

[1]) Hindhede, D. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 111, S. 366. Skandinavisches Arch. f. Physiol. 1914, Nr. 31, S. 259.

Die Schädlichkeiten einer abundanten Eiweißzufuhr, wie ich sie besonders unter der Bevölkerung meines vormaligen Wirkungskreises im Hamburger Gebiet auch bei den unteren Volksklassen und vor allem bei der ländlichen Bevölkerung Holsteins in den Jahren 1903—1911 zu beobachten Gelegenheit hatte, sind heute kaum mehr zu befürchten, und wir stehen heute in unserm Vaterland den Gefahren protrahierter Eiweißunterernährung mit viel größerer Sorge gegenüber.

Wenn sich nun auch die Praxis des täglichen Lebens um dieses Mindestmaß der Eiweißzufuhr beim Gesunden wenig kümmern wird, weil da soziale Lage und Appetit die Zufuhr regulieren, so hat es indessen eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für die ärztliche Uberlegung in solchen Krankheitszuständen, in denen jeder Überschuß über das Mindestmaß als Schädlichkeit zu betrachten ist, wie z. B. bei der Gicht, der Arteriosklerose u. s. w. Ich werde später in dem Kapitel über die Therapie der Gicht darauf zurückkommen und zeigen, daß solche unter meinen Gichtkranken, die jahrelang unter purinfreier und daher eiweißarmer Kost gestanden haben und sich dabei voll leistungsfähig erhielten, mit 0·8—0·9 *g* Eiweißzufuhr pro 1 *kg* Körpergewicht oder bis zu 60 *g* Eiweiß pro die bei einem Körpergewichte von ca. 70 *kg* gewirtschaftet haben, also mit einer Zahl, die der von Chittenden ermittelten gleichkommt. Ich habe bei derartigen Personen, die sich dauernd, Jahre hindurch, purinfrei, also eiweißarm ernährten, in Intervallen die N-Ausfuhr im Harn periodenweise analysiert und dabei gesehen, daß sie ganz von selbst in dem Eiweißumsatz allmählich zurückgingen, als ob der Organismus lernte, mit geringerem Eiweißumsatz zu wirtschaften!

Die Frage liegt nahe, ob es denn nicht möglich sei, das im Überschuß zugeführte Eiweiß vor der Verbrennung zu schützen und zum Ansatz zu bringen, indem man den Organismus reichlich eiweißfreie Nährstoffe zuführt. Dies ist nur unter zwei Bedingungen beim Menschen möglich: Einmal wenn er wächst — in toto oder organweise (Muskeln bei Training, Uterus in der Gravidität u. s. w.) — und andererseits wenn er rekonvaleszent oder durch Hunger heruntergekommen ist. Unter solchen Umständen reißt der Körper gewissermaßen auch bei calorisch unzureichender Kost das Eiweiß an sich, das er zum Aufbau oder Ersatz seiner Zellsubstanzen bedarf. Allerdings nicht den vollen in der Nahrung dargebotenen Eiweißüberschuß über das Minimum hinaus, sondern nur etwa 60% des Überschusses (Rubner). Auch der Säugling kann trotz ungenügender Kost weiterhin Eiweiß ansetzen (Rubner u. Heubner[1]), darum ist auch bei wachsenden Kindern und Rekonvaleszenten die Eiweiß-

[1]) Rubner u. Heubner, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1905, Bd. 1, S. 1.

zufuhr in der Nahrung relativ reichlicher zu bemessen wie beim gesunden Erwachsenen.

Den nicht stickstoffhaltigen Nährsubstanzen, den Kohlenhydraten und Fetten, kommt eine sog. „eiweißsparende" Wirkung zu, die aus dem Stoffwechsel am Hungernden, wie ihn Landergren verfolgte, am instruktivsten hervorgeht.

Der Erwachsene scheidet in den ersten Tagen strengen Hungerns ca. 8 – 10 – 12 *g* N im Harn aus. Durch Zulage von 700 *g* Kohlenhydrat wurde die N-Ausscheidung bis auf 3 *g* pro die herabgedrückt. Wenn statt dessen mehrere Tage hindurch ausschließlich Fett genossen wurde, waren die Stickstoffverluste um 3 – 5 *g* höher als in der Kohlenhydratperiode, so daß also der Eiweißabbau im Hunger relativ am besten durch Kohlenhydrate geschützt wird, trotzdem die Aufwendung der Energie für die Verbrennung der Kohlenhydrate viel größer ist als diejenige für die Verbrennung der Fette. Die Verdauungsarbeit der Fette nimmt nur ca. $2^1/_2$% der mit dem Fett zugeführten Gesamtenergie in Anspruch, diejenige der Kohlenhydrate hingegen 10% (N. Zuntz[1]). Wir vermögen also, was praktisch von Wichtigkeit ist, in solchen Fällen, wo wir den Menschen auf ein möglichstes Minimum von Nahrungs- und also auch Eiweißzufuhr einstellen, wie z. B. bei Entfettungskuren, den Verlust an Organeiweiß besser zu verhüten, wenn wir die zugebilligten Calorien vorzugsweise mit Kohlenhydraten bestreiten und nicht mit Fetten.

Jede Eiweißzufuhr steigert den Eiweißumsatz, darum vermag sich auch der Mensch mit den verschiedensten Eiweißmengen ins Stickstoffgleichgewicht zu setzen, d. h. die N-Einnahmen sind gleich der N-Ausfuhr im Harn + Kot. Steigert man die Zufuhr, so wird eben auch die Ausfuhr entsprechend erhöht.

Es ist viel darum diskutiert worden, ob es möglich ist, von dieser Regel insofern eine Ausnahme zu schaffen, daß unter Bedingungen der Mast die Stickstoffausfuhr kleiner wird als die Zufuhr, mit anderen Worten, daß N retiniert und zum Eiweißaufbau verwandt wird. Daß dies während der Wachstumsperiode, während der Rekonvaleszenz der Fall ist, haben wir bereits erwähnt, ebenso wenn partielles Wachstum im Körper eintritt: der Muskeln durch Training, des Uterus durch Gravidität u. s. w. Es fragt sich also, kann beim gesunden Erwachsenen entgegen dieser Regel in der Muskelruhe durch Überernährung, Mast, der Ansatz von Eiweiß, von Fleisch, d. h. eine Fleischmast, erzwungen werden? Daß bei abundanter Kost, vornehmlich dann, wenn neben

[1]) N. Zuntz, Ther. d. Gegenw. 1901, S. 289.

reichlicher Kohlenhydrat- und Fettmenge viel Eiweiß gereicht wird, eine Stickstoffretention beobachtet werden kann, ist unzweifelhaft. Ob diese Stickstoffretention aber einen echten dauernden Ansatz von organisiertem Eiweiß bedeutet oder, was wahrscheinlich ist, nur eine vorübergehende Vermehrung des von den Zellen eingeschlossenen Reserveeiweißes oder des circulierenden Eiweißes, ist trotz aller auf die Klärung dieser Fragen verwandten Mühe (Voit, Pflüger, v. Noorden, Krug, Bornstein, Dapper, Lüthje u. a.) keineswegs mit Sicherheit erwiesen.

Wenn eine Eiweißmast durch abundante Kost möglich ist, bedarf es dazu jedenfalls ziemlich gewaltsamer Kostordnungen, und praktisch spielt dieser passive, lediglich durch Überernährung möglicherweise erzwingbare Eiweißansatz jedenfalls keine Rolle, wenn nicht durch gleichzeitige Arbeitshypertrophie der Muskeln, also gewissermaßen durch ein partielles Wachstum der Muskelmasse für den Eiweißansatz günstige Bedingungen geschaffen wurden. An der Tatsache von der Unzweckmäßigkeit und Schädlichkeit einer überschüssigen Fleischzufuhr wird dadurch jedenfalls für die Praxis nichts geändert.

Unter gewissen pathologischen Verhältnissen kann es sich ereignen, daß die Stickstoffausfuhr die Stickstoffzufuhr dermaßen überwiegt, daß es entweder überhaupt nicht oder nur unter besonderer abundanter Kostordnung möglich ist, dieses Mißverhältnis zu beseitigen. In solchem Falle pflegt man von einem toxischen Eiweißzerfall zu sprechen, weil er dadurch zu stande kommt, daß irgend ein toxisches Agens im Stoffwechsel protoplasmazerstörend wirken muß. Derartigen Eiweißzerfall beobachten wir bei Kachexie durch Carcinom oder andere maligne Neubildungen, bei gewissen Fällen von Infektfieber, bei der Basedowschen Krankheit und bei noch manch anderen toxischen Veränderungen im Körper. Ist es möglich, das toxische Moment aus dem Körper zu beseitigen, dann pflegt dieser unaufhaltsame Eiweißzerfall wieder — eventuell über einen Rekonvaleszenteiweißansatz — in normalen Eiweißansatz überzugehen. Das ist bisher unter zwei verschiedenen Umständen in Stoffwechselbeobachtungen eruiert worden: Rosenquist[1]) konnte in sehr sorgfältiger Beobachtung dartun, daß bei einer Form der perniziösen Anämie, bei der Botriocephalusanämie, vor der Abtreibung der Würmer ein toxogener Eiweißzerfall im Stoffumsatz des Erkrankten besteht, der nach Abtreibung der Würmer einem normalen Eiweißumsatz Platz macht. Hierdurch ist also der direkte Beweis geliefert, daß in dieser Form der Anämien ein toxisches Agens von dem Wurme ausgeht, welches den Eiweißzerfall verursacht.

---

[1]) Rosenquist, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 49.

Eine ähnliche Beweisführung konnte ich[1]) auch dafür erbringen, daß bei einem bantiartigen Symptomenbild, das sich aus Milzvergrößerung, Anämie, leichtem Ikterus und Leberschwellung bei jugendlichen Individuen zusammensetzt, die Milz der primäre, toxische, anämisierende Ausgangspunkt der Erkrankung sein kann. Der mit der Anämie vor der Milzexstirpation nachweisbare toxische Eiweißzerfall ging nach der Milzexstirpation unter völligem Verschwinden der Krankheitserscheinungen in einen völlig normalen Stoffumsatz über.

Auch durch exogene toxische Ursachen kann es unter Umständen zu einem gesteigerten Eiweißzerfall kommen, ich erinnere da z. B. an den gesteigerten Eiweißzerfall durch Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten und durch Phosphorvergiftung.

Wir sehen also, daß der Eiweißumsatz im Stoffwechsel eine Sonderstellung beanspruchen darf, und man muß sich hüten, die Bedeutung des Eiweißes zu unterschätzen. „Es ist und bleibt der einzige Körper, der in seiner Totalität zum Ansatz gelangen und belebt werden kann", sagt Rubner, dessen Forschung nächst Voit wir nicht zum geringsten die Einsicht darein verdanken, daß anderseits das Eiweiß „jener Nahrungsstoff ist, welcher am allerwenigsten geeigenschaftet ist, das Maß der Energie darzustellen, welche dem Körper zugeführt werden muß".

Eine besondere Bewertung im Kostmaß kommt insofern auch den Kohlenhydraten zu, als bei ihrem gänzlichen Ausfall der gesunde Organismus zu Acidosis, d. h. Acetonkörperbildung aus Fetten und Aminosäuren, neigt, wie wir sie in ausgesprochenem Maße bei jenen Diabetikern entstehen sehen, für deren Stoffwechsel die Kohlenhydrate deshalb aus der Nahrung wegfallen, weil sie nicht mehr verwertet werden. Im hungernden Organismus, der also seinen Energiebedarf aus dem Körpereiweiß und -fett bestreitet, wobei ihm anfangs freilich noch Kohlenhydratvorräte in Glykogenform zu Gebote stehen, müssen nach einiger Zeit Acetonkörper im Stoffwechsel auftreten als Reaktion auf den Ausfall der Kohlenhydrate. Diese Hungeracidosis kann beträchtliche Werte erreichen. Der Hungerer Succi z. B., dessen Stoffwechsel wir[2]) vom 23. bis 30. Hungertag verfolgten, schied z. B. am 30. Hungertag 13·6 *g* β-Oxybuttersäure neben reichlicher Acetessigsäure und Aceton aus, Werte, die sonst nur der schwere Diabetiker erreicht. Noch höhere Werte haben Mohr u. Bönniger[3]) an einem Hungernden beobachtet. Gerhardt u. Schlesinger[4]) haben bei einer Patientin mit

[1]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 55. Ders., Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 27. – [2]) Brugsch, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905, Bd. 1. – [3]) Bönniger u. Mohr, ebenda 1906, Bd. 3. – [4]) Gerhardt u. Schlesinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42.

hysterischem Erbrechen sogar 40 *g* der Säure im Tagesharn gefunden, v. Noorden[1]) bei einem Mädchen mit Magengeschwür Werte von 48·8 *g* an den ersten 3 Hungertagen! Auch der unter normalen Ernährungsverhältnissen stehende Erwachsene pflegt bei Ausschaltung der Kohlenhydrate aus der Nahrung und lediglicher Verabreichung von Eiweißkörpern und Fetten Acetonkörper auszuscheiden. Woher diese Acetonkörper unter diesen Verhältnissen auch stammen mögen, sei es aus den Aminosäuren der Eiweißkörper oder den Fetten, oder, was wahrscheinlich ist, aus beiden Quellen: die Ursache ihres Auftretens ist jedenfalls lediglich der Ausfall der Kohlenhydrate im Energiebedarf, wie das F. Hirschfeld[2]) vor vielen Jahren zuerst prägnant ausgesprochen hat. Die Gegenwart von Eiweiß scheint daher unerläßlich zur Acetonkörperbildung.

Die Forschungen des letzten Jahrzehnts und die Kriegserfahrungen haben uns belehrt, welche außerordentliche Rolle neben den bisher besprochenen Gesetzen der Ernährung gewisse Ergänzungsstoffe spielen, die man heute in der Regel als **Vitamine** bezeichnet. Ihre längere Abwesenheit in einer vom rein energetischen Standpunkt aus noch so richtig gewählten Kost ist mit der Erhaltung der Gesundheit unvereinbar und hat das Auftreten von sog. Avitaminosen beim Menschen zur Folge, eigenartige Krankheitsbilder, zu denen wir Rachitis, Beri-Beri, Skorbut, Barlowsche Krankheit, vielleicht auch Pellagra und Hungerödem rechnen.

Der wesentlichste Anstoß der Vitaminforschung ging von dem Physiologen der Columbia-Universität Casimir Funk[3]) aus und beruhte auf Beobachtungen, die erwiesen, daß der tierische Organismus bei einem künstlich zusammengesetzten Nahrungsgenuß auf die Dauer nicht bestehen kann. Gewisse Ergänzungsstoffe, die Funk als Vitamine, Abderhalden und Schaumann als Nutramine bezeichneten, und die auch heute chemisch noch nicht genauer zu definieren sind, von denen wir aber wissen, daß sie dem Pflanzenreich entstammen und vom Tierkörper nicht synthetisch gebildet werden können, sind in der Kost unentbehrlich. In eifriger experimenteller Arbeit und enormer Literatur (s. Funk, 2. Aufl. 1922) wurde das Vitaminproblem im Laufe der letzten Jahre wesentich gefördert, wobei die Studien von Funk, Hopkins, Schaumann, Abderhalden, Stepp, Boruttau, Mc. Collum, Langstein u. Edelstein, Uhlmann, Mendel u. Osborne, Drummond, Hariette Chick u. v. a. eine führende Rolle spielten.

---

[1]) v. Noorden, Hdb. d. Path. d. Stoffw., 2. Aufl. – [2]) F. Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. 1895, Bd. 28; 1897, Bd. 31. – [3]) Funk, Die Vitamine. 1. Aufl. 1913, 2. Aufl. 1922. Verlag J. F. Bergmann.

Wir nehmen heute an, daß hauptsächlich 3 Typen unter den bis jetzt bekannten Vitaminen in Frage kommen: Das fettlösliche Vitamin A (antirachitisches Prinzip), das wasserlösliche Vitamin B (antineuritisches Prinzip), das wasserlösliche Vitamin C (antiskorbutisches Prinzip). Fehlen diese Vitamine in der Kostordnung des Menschen und geeigneter Versuchstiere, so treten allmählich, nach 2 und mehr Monaten, je nach Disposition, Ernährungszustand und vorhandenen Vitaminreserven des Körpers, Insuffizienzkrankheiten (Hofmeister) auf, die Funk als Avitaminosen bezeichnete. Das Vitamin A, dessen Fehlen in der Kost Rachitis zur Folge zu haben scheint, findet sich hauptsächlich in gewissen Fetten, wie Butter, Eigelb und Lebertran, aber auch in gewissen Blättern und in Magermilch. Es scheint ziemlich hitzeresistent zu sein und gehört nach Funks Meinung nicht zu den Lipoiden. Aber unsere Kenntnisse hinsichtlich seiner Natur sind noch so lückenhaft, daß wir nicht einmal mit Bestimmtheit wissen, ob es eine Einheit oder eine Summe von mehreren Substanzen desselben Typus darstellt. Das wasserlösliche Vitamin B, dessen dauernde Abwesenheit in der Nahrung polyneuritisähnliche Störungen hervorruft, die beim Menschen als Beri-Beri längst bekannt sind, findet sich in Getreidekörnern, zumal in der Reiskleie, u. zw. vorzugsweise in der Aleuronschicht, sowie in Keimen, auch in der Milch und in der Hefe, ist aber gleichfalls noch nicht näher identifiziert und hat gleichfalls mit Lipoiden nichts zu tun.

Das antiskorbutische Vitamin C ist vor allem in frischen Gemüsen, Obst, Zitronensaft, frischen Kartoffeln vorhanden, während alte, trockene Kartoffeln ihren Vitamingehalt verlieren. Hülsenfrüchte, zwar nicht getrocknete, wohl aber solche, die man durch 24stundenlanges Einlegen in Wasser bei Zimmertemperatur und darauffolgendem 48stündigen Liegen in feuchtem Zustand bei vollem Luftzutritt zum Keimen bringt (Fürst-Holst, Chick und Delf), enthalten reichlich antiskorbutische Vitamine, ebenso Milch und Eier von vitaminreich (Grünfutter!) ernährten Tieren.

Nahrungsmittel, die vertrocknet sind oder längere Zeit hindurch höheren Temperaturen, zumal bei erhöhtem Druck (Konservenbereitung! Dampfkochkessel!) und bei alkalischer Reaktion ausgesetzt waren, verlieren indessen ihren Vitamingehalt. Gerade der letztere Gesichtspunkt verdient beim Auftreten von Skorbut, bzw. Barlowschen Erkrankungen unter Anstaltsinsassen besondere Berücksichtigung.

Das Kochwasser von Gemüsen und Kartoffeln pflegt vitaminreich zu sein (Funk gibt in seinem Buche eine ausführliche Tabelle über den Gehalt an Vitaminen in den gebräuchlichsten pflanzlichen und tierischen Nahrungs- und Genußmitteln).

Es scheint, daß die Gefahren des Vitaminmangels in der Kost sich besonders dann geltend machen, wenn Ernährungsmangel herrscht, während bei Eiweißüberfluß die Vitaminbedürfnisse des Menschen auf ein Minimim beschränkt sind (Funk).

Vitaminmangel in der Kost verursacht bei Vögeln und Mäusen ein starkes Absinken des respiratorischen Gaswechsels und der Körpertemperatur (Abderhalden, Anderson u. Kulp, Gröbbels), auch scheint der Eiweißstoffwechsel gestört zu werden in dem Sinne, daß sich Fette und Kohlenhydrate nicht mehr isodynam vertreten können ohne Störung des N-Gleichgewichts (Desgrez u. Bierry).

Bickel u. Tsuji haben durch Stoffwechselversuche am vitaminfrei ernährten Hunde zeigen können, daß der Körpergewichtsverlust bei der Avitaminose zunächst durch Einschmelzung von Fett- und Kohlenhydratbestand, der nicht mehr genügend aus der Nahrung ersetzt werden kann, erklärt werden muß. Erst später kommt es zum Protoplasmaverlust. Auf Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel weist die von Collazo beobachtete anfängliche Hypoglykämie mit späterer Hyperglykämie und Glykogenverarmung sämtlicher Gewebe bei experimenteller Avitaminose. Normaler Umsatz und Assimilation in der Zelle sind offenbar von der Gegenwart von Vitaminen abhängig. Beim Fehlen derselben scheint ein mangelhaftes Speicherungsvermögen und eine gesteigerte Zerstörung des Glykogens die Folge (Rubino u. Collazo). Dabei entstehen offenbar toxische Produkte.

Zu den unentbehrlichsten Ergänzungsstoffen der Nahrung gehören zweifellos auch die **Lipoide** (Cholesterine, Phosphatide, Cerebroside?). Vitamine allein scheinen jedenfalls die durch eine lipoidfreie Nahrung gesetzten Schäden bei gewissen Versuchstieren (Hunde, Mäuse) nicht verhindern zu können (Stepp). Inwieweit die fettlöslichen Vitamine A mit diesen identisch sind, scheint mir noch nicht geklärt.

B. Zusammensetzung, Verdauung, Resorption und Assimilation der Nährstoffe.

Wir haben bereits bei der energetischen Betrachtung unserer Nährstoffe gesehen, daß sie sich vorzugsweise aus 3 Komponenten zusammensetzen, den Eiweißkörpern, Kohlenhydraten und Fetten und ihren Bausteinen. Die Aufgabe, aus diesem Nährmaterial Wärmequellen und Baumaterial zu gewinnen, obliegt der Zellarbeit im lebendigen Organismus. Zu diesem Zweck verfügt die Zelle über einen ansehnlichen Hausrat,

um mit Franz Hofmeister[1]) zu sprechen, der sie in kompliziertem Ineinandergreifen zu einer erstaunlich großen Reihe von chemischen und physikalischen Prozessen befähigt, die dem Auf- und Abbau der ihr zugeführten oder in ihr vorhandenen Stoffe dienen. Wirksame Werkzeuge in diesem Zellhausrat, wesentliche Träger der chemischen Umsetzungen in der Zelle sind Katalysatoren von vermutlich kolloidaler Beschaffenheit, die wir als Fermente bezeichnen, Stoffe, deren Wirkung wir zwar kennen, deren Wesen uns aber auch heute noch ein Rätsel ist. Diese von der Körperzelle gelieferten Fermente sind auf ganz bestimmte Substrate eingestellt, auf die sie passen müssen wie der Schlüssel zum Schloß (Emil Fischer), wenn sie wirksam werden sollen. Sie arbeiten mit denselben chemisch-physikalischen Reaktionen, wie der Chemiker sie in seiner Retorte verwendet, um Spaltungen unter Wasseraufnahme — Hydratationen, Oxydationen, Reduktionen, Kondensationen u. dgl. mehr zu vollziehen. So resultiert eine Spaltung der Eiweißkörper, der Fette, der Kohlenhydrate durch proteolytische, lipolytische, glykolytische Fermente, die alle nebeneinander und untereinander in der Zelle und außerhalb in den Sekreten und Inkreten am Werke sind. Die auftretenden unspecifisch gewordenen Reaktionsprodukte sind labile Stoffe in statu nascendi, die sich weiter verändern unter den herrschenden Bedingungen ihrer Umgebung, im Dienst des Zellaufbaues oder des Abbaues, bis sie die sog. Stoffwechselprodukte bilden, die als Schlacken den Körper verlassen. Auch die physikalischen Verhältnisse der Zelle unterliegen fortwährendem Wechsel. Ohne daß von außen Stoffe zugeführt werden, ändert die Zelle in ihrem Inneren fortwährend den osmotischen Druck. Bald entzieht sie der Lösung Krystalloide, indem sie diese zum Aufbau kolloider Stoffe benutzt, bald zerlegt sie umgekehrt kolloidale Reservestoffe, die ja keinen Einfluß auf den Innendruck der Zelle haben, in einfachere Spaltprodukte, die wirkliche molekulare, bzw. ionendisperse Lösungen bilden, und steigert so den osmotischen Druck. Nur die tote Zelle befindet sich im osmotischen Gleichgewicht! Bestimmten Funktionen entspricht dabei eine ganz bestimmt geartete Zellstruktur, die sich aus specifischen Bausteinen aufbaut. Ihr Bauplan ist ererbt und liegt begründet in der Bestimmung der Geschlechtszellen, aus denen sie ursprünglich hervorgegangen sind, und läßt sich nach Willkür nicht beeinflussen (E. Abderhalden[2]).

Zum Verständnis des Schicksals der Nährstoffe im Stoffwechsel, in welchem sie nicht nur als Wärmequelle sondern auch als Bausteine für den Organismus dienen, ist ein Blick in ihre chemische Natur unerläßlich.

---

[1]) F. Hofmeister, Die chemische Organisation der Zelle. Braunschweig 1901, Vieweg u. Sohn. — [2]) E. Abderhalden, Neuere Äußerungen über den Bau und den Stoffwechsel der Zelle. Jul. Springer, Berlin 1911.

a) Eiweißkörper.

Die Eiweißkörper stellen aus stickstoffhaltigen Aminosäuren zusammengesetzte, höchst komplizierte kolloidale organische Verbindungen dar, die der chemischen Aufklärung die allergrößten Schwierigkeiten bereitet haben, und die erst in den letzten Jahren, vornehmlich durch die Studien von Hofmeister, Kossel, Emil Fischer, Abderhalden und ihrer Schüler, in ihrem Wesen erkannt worden sind. Ihre elementare Zusammensetzung berechnet sich auf 50—55% Kohlenstoff, 6·5—7·3% Wasserstoff, 15—17·6% Stickstoff, 19—24% Sauerstoff und 0·3—2·4% Schwefel. Diese Elemente verteilen sich in dem großen Eiweißmolekül auf derartig komplizierte „Bausteine", die ihrerseits wieder sich zu komplizierter Zusammensetzung vereinigen, daß aus der elementaren Zusammensetzung eines Eiweißkörpers keinerlei Schlüsse auf dessen Natur gezogen werden können.

Die Größe des Eiweißmoleküls erklärt auch seine Haupteigenschaften. Die Eiweißkörper diffundieren, solange sie ungespalten sind, so gut wie gar nicht durch tierische Membranen, sie lassen sich durch Eintragen von Salzen in ihre Lösungen aus denselben verdrängen, „aussalzen", u. zw. im großen und ganzen um so leichter, je größer ihr Molekül ist. Sie werden in der Siedehitze ihrer kolloidalen Natur beraubt, denaturiert, d. h. sie gerinnen und werden dabei unlöslich. Sie drehen vermöge asymmetrischer Kohlenstoffatome die Ebene des polarisierten Lichtes nach links. Die Eiweißkörper werden durch Schwermetallsalze sowie die sog. Alkaloidreagenzien gefällt und sind mittels sog. Aussalzmethoden (Ammonsulfat, Zinksulfat) darstellbar.

Infolge bestimmter Atomgruppierungen im Molekül haben die Eiweißkörper bestimmte „Gruppenreaktionen", die einen Schluß auf die Anwesenheit bestimmter Aminosäuren gestatten: Die Biuretreaktion (Violettfärbung bei Zusatz von Lauge und ganz verdünnter $CuSO_4$-Lösung) weist auf eine ganz bestimmte Konfiguration von Kohlenstoffkernen hin, derart, daß mehr als zwei Aminosäuren säureamidartig miteinander verknüpft sind. Die Millonsche Reaktion (Rotfärbung der entstehenden Koagula beim Kochen mit salpetersaurem Quecksilber) spricht für die Anwesenheit eines aromatischen Komplexes, des sog. Tyrosinkernes, dessen Oxygruppe unbesetzt ist, die Xanthoproteinreaktion (Gelbfärbung beim Kochen mit Salpetersäure, Farbenumschlag in Orange beim nachherigen Versetzen mit Lauge oder Ammoniak) weist auf die Anwesenheit aromatischer Bausteine (Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan oder Oxytryptophan), die Adamkiewiczsche Reaktion (Violettfärbung mit Eisessig, resp. Glykoxylsäure und Schwefelsäure) auf

die Anwesenheit eines Indolkerns. Neben dem im Molekül festgebundenen Schwefel befindet sich noch sog. leicht abspaltbarer, dem Cystinkern angehöriger Schwefel im Molekül, welcher durch die Schwarzfärbung beim Kochen in alkalischer Bleilösung angezeigt wird.

Übermäßige Bedeutung wurde eine Zeitlang besonders von klinischer Seite den im Eiweiß vorhandenen präformierten Kohlenhydratgruppen beigemessen, welche durch die Furfurolreaktion der Eiweißkörper (Molisch-Udransky, einige Tropfen alkoholischer α-Naphthollösung und Unterschichtung mit H_2SO_4: rotvioletter Ring!) demonstriert werden können. Man glaubte in dem Nachweis dieser im Eiweißmolekül oder an demselben haftenden Gruppe die Quelle der Glykogen-, bzw. Zuckerbildung aus Eiweiß gefunden zu haben, welch letztere schon lange durch experimentelle und klinische Beobachtungen an schweren Diabetikern sichergestellt war (Claude Bernard, Naunyn, v. Mering u. a.). Indessen hat sich allmählich herausgestellt, daß diese präformierte Kohlenhydratgruppe die Herkunft des sog. Eiweißzuckers im schweren Diabetes nicht erklären kann, u. zw. vor allem deshalb, weil sie in so geringen Mengen vorhanden ist, daß sie quantitativ nicht in Betracht kommen kann. Chemisch ist dieser Komplex nach der Entdeckung von Emil Fischer freilich ein Derivat des Traubenzuckers, in welchem das in α-Stellung befindliche Hydroxyl durch Amid ersetzt ist, also eine Aminohexose oder Glykosamin. Der Körper könnte also dieses Glykosamin wohl durch Desamidierung in Traubenzucker überführen, indessen scheint gerade das Glykosamin vom Organismus zur Glykogenbildung nicht verwandt zu werden.

Es ist viel wahrscheinlicher, daß die übrigen Aminosäuren, in die das Eiweiß bei der Verdauung und Assimilation fast ganz aufgespalten wird — wie wir gleich sehen werden — nach Desamidierung die N-freien Kohlenstoffketten zum Aufbau des Traubenzuckers liefern können. Hierfür haben wenigstens die neueren Untersuchungen zahlreiche Anhaltspunkte gebracht (Fr. Müller[1], Embden u. Salomon[2], vor allen Dingen Lüthje[3] u. a.).

Diese grobe qulitative Orientierung über die Gruppen, welche im Eiweißmolekül vorkommen können, können aber das Verständnis für die Zusammensetzung und den Aufbau derselben nicht sehr wesentlich fördern. Erfolgreiche Studien in den Laboratorien von Hofmeister, Kossel, Salkowski, Emil Fischer[4]), Abderhalden[5]) haben indessen

[1]) Friedr. Müller, Zeitschr. f. Biol. 1901, Bd. 42. — [2]) Embden u. Salomon, Hofmeisters Beiträge, 1904 Bd. 6. — [3]) Lüthje, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904; Pflügers Archiv 1904. — [4]) Emil Fischer, Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). J. Springer, Berlin 1906. — [5]) E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie. 3. Aufl. Urban & Schwarzenberg, Berlin 1914.

mehr und mehr das früher unlösbar erscheinende Rätsel der Natur des Eiweißes aufgeklärt. Ja, die großartigen Entdeckungen Emil Fischers und seiner Schüler (Abderhalden, Bergell, Rona u. a.) haben soweit geführt, daß die Lösung des Problems, ein Produkt von den allgemeinen Eigenschaften eines Eiweißkörpers synthetisch aufzubauen, nicht mehr als ein Ding der Unmöglichkeit erscheint, da sie bereits bis zum Aufbau peptonähnlicher Substanzen vorgedrungen sind.

Die eigentlichen Bausteine, aus denen das Eiweiß im letzten Ende wie ein Mosaikbild aus verschiedenfarbigen und verschiedenartigen Steinen fast ausschließlich zusammengesetzt ist (Hofmeister), sind die Aminosäuren, deren Zahl eine sehr beträchtliche ist und deren weitaus größter Teil jetzt bekannt ist. Man hat bisher im Eiweiß an Aminosäuren gefunden: Monoaminosäuren (Glykokoll, Alanin, d-Aminobuttersäure?, Aminovaleriansäure, Norleucin, Leucin, Isoleucin, Serin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Valin), Diaminosäuren, auch Hexonbasen genannt (Lysin, Arginin, Guanidin), schwefelhaltige Aminosäuren (Cystein, Cystin), ferner Aminosäuren der aromatischen Reihe (Phenylamin, Tyrosin, Jodgorgosäure), die heterocyclischen Verbindungen (die Monaminocarbonsäuren; Prolin, Tryptophan, Histidin sowie das Oxyprolin und Oytryptophan), und endlich die Iminosäuren Prolin und Oxyprolin, deren Beteiligung am Eiweißaufbau aber noch nicht ganz sicher ist.

Es sind das Körper der normalen Fettreihe oder der ringförmigen Kohlenwasserstoffverbindungen, welche in der Regel eine Aminogruppe (= NH_2 = Gruppe) in a-Stellung zum Karboxyl tragen. So ist die einfachste dieser Verbindungen, das Glykokoll, z. B. eine Aminoessigsäure:

$$\begin{array}{l} CH_2\,(NH_2) \\ | \\ CO{\cdot}OH \end{array}$$

das Alanin eine a-Aminopropionsäure:

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH\,(NH_2) \\ | \\ CO{\cdot}OH \end{array}$$

u. s. w.

Diese Bausteine setzen sich also je nach der Art des Eiweißkörpers zu einem höchst komplizierten Molekül zusammen. Die Zahl der bis heute auf ihre Bausteine untersuchten Eiweißkörper beträgt etwa 100, es handelt sich aber immer, mit wenigen Ausnahmen, um die gleichen

Aminosäuren, die als Bausteine wiederkehren. Im ganzen sind heute etwa 20 Aminosäuren-Bausteine bekannt; die Zahl der strukturisomeren, aus diesen 20 Aminosäuren aufbaubaren Verbindungen ist aber, worauf Abderhalden[1]) hinwies, eine ganz enorme und erreicht mehr als tausend Quadrillionen. Der Schluß liegt also, wie Abderhalden mit Recht sagt, nahe, daß jede Tierart über besondere Zellbausteine verfügt und sich jede Zelle, die besondere Aufgaben zu erfüllen hat, in eigenartiger Weise ausstatten kann. Wir klassifizieren aber die Eiweißkörper einstweilen noch nicht nach ihrer jeweiligen Zusammensetzung aus Aminosäuren, sondern mehr nach äußerlichen physikalischen Eigenschaften, u. zw. in zwei Hauptgruppen: In einfache, eigentliche Eiweißkörper und zusammengesetze Eiweißkörper, neben den uneigentlichen Eiweißkörpern, den Albuminoiden (Knorpel, Leimsubstanz u. s. w.).

Zu den einfachen Eiweißkörpern rechnen wir die Albumine, Globuline und die gerinnenden Eiweißkörper des Muskels. Diese einfachen Eiweißkörper machen die Hauptmenge unseres Körpereiweißes und Nahrungseiweißes aus, und wenn wir kurzerhand von Eiweiß sprechen, so handelt es sich um diese Körper. Es ist sogar gelungen, gewisse Vertreter aus dieser Gruppe, das Albumin des Hanfsamens, das Albumin des Eierklars sowie gewisser Blutarten, in krystallinischer Form zu gewinnen (Hofmeister, Gürber u. a.), indessen liegt hierin, wie sich später herausgestellt hat, noch keine Gewähr für ihre Reinheit und Einheitlichkeit.

Zu den zusammengesetzten Eiweißkörpern gehören die Mucine, denen ein Kohlenhydratkomplex angelagert ist, die Nucleoalbumine, die eine Phosphorgruppe enthalten, z. B. das Casein der Milch, die Hämoglobine, denen eine eisenhaltige Gruppe angelagert ist. Endlich die hochmolekularen Eiweißkörper, die biologisch so wichtigen und die eigentlichen Funktionen des Lebens tragenden Kerneiweiße oder Nucleoproteide, die eine komplizierte „prosthetische Gruppe" (Kossel) enthalten. Diese letztere besteht aus purinkörper-, phosphor- und kohlenhydrathaltigen Komplexen, vornehmlich vom Typus der Pentosen.

Wenn nun diese Eiweißkörper in der Nahrung aufgenommen werden, so werden sie auf dem Wege der Hydrolyse, d. h. der Spaltung unter Wasseraufnahme, durch die Fermente unseres Verdauungstractus zerlegt, bis in ihre Bausteine. Hierdurch wird ihre spezielle Struktur zerstört, die sie ja auch für den Aufbau im Organismus des Empfängers ungeeignet machen würde. Der Modus der Spaltung ist ein stufenweiser. Das

[1]) E. Abderhalden, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 49, S. 2391, und Lehrbuch d. phys. Chemie 1923, 5. Aufl.

Pepsin der Fundusdrüsen spaltet zunächst den Eiweißkörper und zerlegt ihn in kleinere, aber immer noch sehr kompliziert gebaute und den genuinen Eiweißkörpern nahestehende primäre und sekundäre Spaltprodukte, in Albumosen und Peptone, oder vielmehr in Peptone verschiedenen Charakters. Abderhalden hält es für richtiger, nach dem Stand unserer heutigen Kenntnisse nur von Peptonen zu sprechen und den älteren Begriff der Albumosen ganz fallen zu lassen, da die Aussalzbarkeit, welche in erster Linie diesen Begriff früher bestimmte, für die Molekulargröße zweifellos nicht mehr maßgebend sein kann. Gibt es doch Peptone, die ein höheres Molekulargewicht haben und den Proteiden näher stehen als manche sog. Albumosen. Die Peptone koagulieren nicht mehr in der Hitze und diffundieren bedeutend leichter durch die tierische Membran. Durch diese Andauung im Magen werden die Eiweißkörper für die eigentliche Verdauung im Darm vorbereitet, den Darmfermenten gewissermaßen eine günstigere Angriffsfläche geschaffen. Die Spaltung in die kristallinischen Endprodukte wird im Magen überhaupt nicht oder nur in geringem Umfange eingeleitet und spielt praktisch wenigstens dort keine Rolle. Diese besorgt vor allen Dingen das Trypsin, welches durch die Enterokinase des Darmsaftes aus dem Zymogen, wie es das Pankreas liefert, freigemacht wird, sowie das von Otto Cohnheim[1]) entdeckte Erepsin der Darmschleimhaut, das nur Albumosen und Peptone im stande ist zu zerlegen, aber nicht die genuinen Eiweißkörper. Die Albumosen und Peptone werden durch die fermentative Spaltung im Darm in die krystallinischen Endprodukte der Aminosäuren zerlegt, wobei sie eine Zwischenstufe durchlaufen, in welcher sie keine Biuretreaktion mehr geben, aber auch noch keine Aminosäuren sind. Säureamidartige Verbindungen der Aminosäuren (Peptide) untereinander hat Emil Fischer als Polypeptide bezeichnet; je nach der Zahl der in den Verbindungen vereinigten Aminosäuren (Monopeptide) unterscheidet man Dipeptide, Tripeptide.

Die zusammengesetzten Eiweißkörper werden bereits frühzeitig von den Verdauungssäften gespalten, so daß die prosthetischen Gruppen von dem eigentlichen einfachen Eiweißkörper, dem sie angelagert sind, losgelöst werden und dann weiter ihre eigenen Wege gehen.

Als ich[2]) seinerzeit der fermentativen Spaltung der Nucleoproteide im Stoffwechsel nachging, habe ich gesehen, wie aus dem Nucleoproteid schon in den Frühstadien der Verdauung die Nucleinsäure von den

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. phys. Chemie 1901, Bd. 33; 1902, Bd. 35; Bd. 36; 1906, Bd. 47; Bd. 49; 1907, Bd. 51; Bd. 52. – [2]) F. Umber, Zeitschr. f. kl. Med., Bd. 43, S. 282.

Eiweißspaltprodukten abgespalten wird, so daß das Kohlenhydratmolekül der Pentose mit der Purinbase einerseits, das Eiweißmolekül anderseits bei dem Zerfall der Muttersubstanz ihre eigenen von einander unabhängigen Wege gehen.

Diese Tatsache zeigte, wie unberechtigt es war — bei dem komplizierten intermediären Eiweißumsatz — aus einer Gruppe von Stoffwechselprodukten im Harn, z. B. denjenigen, die durch den Harnstickstoff zusammengesetzt werden können, quantitativ Schlüsse zu ziehen, wie viel N-freie Kohlenstoffketten und somit wie viel Eiweiß überhaupt umgesetzt seien. Die Annahme, die ich[1]) zuerst im Jahre 1901 klar ausgesprochen habe, daß die verschiedenen Spaltprodukte des Eiweißzerfalles ganz verschiedene Wege im intermediären Stoffwechsel gehen können, derart, daß die einen abgebaut, die anderen aufgebaut werden, daß also ein „partieller Eiweißabbau" möglich ist, ist mehr und mehr bewahrheitet worden und unbewußt in die Vorstellung der Physiologen und Kliniker übergegangen. Der Versuch, künstlich ein partiell abgeartetes Eiweiß im Tierkörper zu züchten dadurch, daß man ihm systematisch Eiweißbausteine ganz bestimmter Art entzieht, begegnete freilich außerordentlicher technischer und methodischer Schwierigkeit, schien mir[2]) aber seinerzeit in positivem Sinne auszufallen. Neueren Untersuchern ist es freilich nicht gelungen, die Zusammensetzung der Eiweißkörper im Blutplasma eines Versuchstieres (Pferd) durch Verfütterung eines abnorm zusammengesetzten Eiweißkörpers abzuarten.

Die Eiweißkörper stellen nichts anderes dar als Polypeptide, welche durch säureamidartige Verkettung von Aminosäuren miteinander entstehen[3]). In welchem Stadium der Verkettung können nun diese Verbindungen vom Darme her resorbiert und assimiliert werden? Mit anderen Worten: Kann das Eiweiß als solches vom Stoffwechsel akzeptiert werden oder muß es erst in seine Spaltprodukte aufgespalten werden, und wie weit darf es in seine Aminosäuren zerlegt werden, damit es als Eiweißzufuhr seinen nutritiven Wert behält?

Die Zeit liegt noch nicht lange zurück, wo die Physiologen annahmen daß das Eiweiß im Darm als Albumosen und Peptone zur Resorption komme und in der Darmwand wieder zu Eiweiß regeneriert werde, ehe es in den Kreislauf eintrete (Hofmeister). Diese Vorstellung gründete sich auf die experimentelle Erfahrung, daß die Albumosen und Peptone im Darm verschwanden und jenseits der Darmwand nicht mehr nach-

[1]) F. Umber, Vortr. auf d. Naturforscherversammlung in Hamburg 1901. Ther. d. Gegenw. 1901. — [2]) F. Umber, Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 39. — [3]) Vgl. hierüber Abderhalden, l. c.

gewiesen werden konnten. Heute wissen wir, daß das Pepsin des Magens die Proteine in Peptone zerlegt und die Ursache für das Verschwinden der Peptone, der säureamidartig verketteten Polypeptide im Darm die weitere Aufspaltung derselben durch die Fermente des Darmes, vor allem das Trypsin, resp. die peptolytischen Fermente des Pankreassaftes und das Erepsin des Dünndarms (O. Cohnheim[1]), ist, und es ist wahrscheinlich, daß die Eiweißkörper im Darm und in der Darmwand stufenweise bis herunter in Polypeptide und Peptide zerspalten werden, ehe sie zur Resorption kommen und in das Blut eintreten. Jenseits der Darmwand hat man vergeblich nach höher zusammengesetzten Verbindungen gesucht, und wenn man unnatürlicherweise im Experiment unter Umgehung der abbauenden Darmwand zusammengesetzte Verbindungen dem intermediären Stoffwechsel einverleibt — subcutan, intravenös —, so wehrt sich derselbe gegen diesen Vorgang, indem er Antikörper gegen die Fremdlinge schickt, die wir sogar an ihren für diese Fremdlinge deletären Wirkungen nachweisen können. Sogar die Stoffwechselprodukte, die den eignen Zellkomplexen der Körperorgane entstammen und in das Blut gelangen, müssen so abgebaut worden sein, daß sie „bluteigen" (Abderhalden) werden. Kommen sie infolge krankhafter Destruktionsprozesse der Organe, infolge von Störungen ihrer Zellfunktionen nicht in bluteigner, sondern unvollkommen abgebauter Form in den Blutkreislauf, so entwickelt der intermediäre Stoffwechsel „Abwehrfermente" (Abderhalden) gegen die abnormen Zerfallsprodukte, die ganz specifisch auf letztere eingestellt sind und darum nachgewiesen werden können. Auch die Vorgänge der Präcipitinbildung, der Anaphylaxie u. dgl. sind als Abwehrvorgänge des intermediären Stoffwechsels gegenüber fremdartigen Eindringlingen zu deuten.

Stoffwechselversuche haben gezeigt, daß es gelingt, den Eiweißbedarf längere Zeit hinaus völlig zu decken und das Versuchstier im N-Gleichgewicht oder sogar im N-Ansatz zu halten, wenn das Nahrungseiweiß außerhalb des Körpers durch Magensaft, Pankreassaft, Darmsaft verdaut worden war und dann ausschließlich in Form von präformierten Aminosäuren zugeführt wurde (O. Löwi[2], Henriquez u. Hansen[3], Abderhalden und seine Mitarbeiter[4]). Es müssen also die verschiedenen Eiweißkörper im Organismus aus den niedersten Eiweißbausteinen, die

[1]) O. Cohnheim, Physiol. d. Verdauung u. Ernährung, 1908. — [2]) O. Löwi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48. — [3]) Henriquez u. Hansen, Zeitschr. f. phys. Chemie 1905, Bd. 43; 1906, Bd. 48, 49. — [4]) Abderhalden u. Rona, ebenda 1904, Bd. 42; 1905, Bd. 44; 1907, Bd. 52. Abderhalden u. Oppler, ebenda 1907, Bd. 51. Abderhalden u. London, ebenda 1907/08, Bd. 54.

vom Darm und der Leber her zufließen, wieder synthetisch aufgebaut werden, ähnlich wie das auch für die anderen Nährstoffe, die Kohlenhydrate und Fette, gilt.

Jenseits der Darmwand, in den Geweben des Körpers, wird das genuine Eiweiß der Organe auf fermentativem Wege stufenweise abgebaut, durch intermediäre fermentative Prozesse, die wir als Autodigestion (Salkowski) oder Autolyse (M. Jakoby) bezeichnen. Diese autolytischen Fermente wirken schwächer, aber ähnlich wie Trypsin, Erepsin und Arginase. Das ist der Weg, auf dem das zerfallende Körpereiweiß eingeschmolzen wird, und unter besonderen Umständen kann es sich ereignen, daß die Produkte dieses autolytischen Zerfalls in Körperhöhlen angesammelt und so der Analyse zugänglich werden. So gelang es mir[1]) seinerzeit z. B., aus Exsudaten seröser Höhlen höhere und tiefere krystallinische Spaltprodukte des intermediären Eiweißzerfalls zu fassen. Auch der Abbau des Eiweißes im Zellstoffwechsel der Organe führt zweifellos über die Aminosäurenstufe.

Die Stoffwechselendprodukte des Eiweißzerfalls, die die Nieren ausscheiden, sind vor allen Dingen der Harnstoff, von dem etwa 34 *g* in 24 Stunden ausgeschieden werden, wenn die Eiweißzufuhr ca. 100 *g* beträgt. Die Aminogruppe (NH_2) der Aminosäuren wird durch desamidierende Fermente im Organismus abgespalten, und während die nunmehr N-freien Kohlenstoffketten ihre eignen Wege gehen, wird das Ammoniak durch Bindung an Kohlensäure in kohlensaures Ammon und über das carbaminsaure Ammon in Harnstoff übergeführt. Wenigstens hat diese Auffassung (Schmiedeberg) unter den verschiedenen Hypothesen, die für die Harnstoffbildung aus Eiweiß vorhanden sind, die größte Wahrscheinlichkeit für sich. Zweifellos ist aus einer Aminosäure, dem Arginin, auch eine direkte Harnstoffabspaltung durch ein bestimmtes Ferment des intermediären Stoffwechsels, die Arginase, unter Bildung von Harnstoff und Ornithin, möglich. Der vorzugsweise Ort der Harnstoffbildung im Körper ist die Leber.

Die genetische Beziehung des Kreatinins, das bei fleischfreier Kost nach Folin in Mengen von 1·3 bis 1·7 *g* im Tagesharn auftritt, zum allgemeinen Eiweißstoffwechsel ist noch nicht sichergestellt. Die Harnsäure und die Purinbasen, vor allem Xanthin, Guanin, Hypoxanthin, Adenin, haben mit den eigentlichen Eiweißkörpern nichts zu tun, sondern stammen aus den Nucleotiden der Nahrung und des Organismus, die ihre eignen Wege gehen; indessen können die Purinkörper in Harnstoff umgewandelt werden. Diese Harnstoffquelle spielt

[1]) cf. F. Umber, Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 28; Berl. kl. Wochenschr. 1903, Nr. 9; Zeitschr. f. klin. Med. 1903, Bd. 48; Deutsche Klinik. 1903, Bd. 1.

aber für den Menschen eine sehr untergeordnete Rolle. Auch die Oxalsäure und das Allantoin des Harnes stehen mit dem Purinkörperstoffwechsel in näherem Zusammenhang als mit dem Eiweißstoffwechsel im strengeren Sinne.

Ein Teil des bei der Desamidierung der Aminosäuren freiwerdenden Stickstoffs wird als Ammoniak von Säuren des Organismus gebunden. Die Ammoniakausfuhr beträgt bei gemischter Nahrung 0·7 *g* in 24 Stunden (Neubauer). Sie steht, wie Schittenhelm u. Katzenstein[1]) betonen, normalerweise im bestimmten quantitativen Beziehungen zum Gesamtstickstoff des Harnes.

Eigentliche Aminosäuren kommen als normale Stoffwechselendprodukte im Harn nur in sehr geringen Mengen vor.

Dahin gehört z. B. die Hippursäure, der die Physiologen von jeher deshalb ein erhöhtes Interesse zuwandten, da sie eines der klassischen Beispiele für die Synthesen im Tierkörper darstellt. Sie ist ein Produkt der Paarung einer der Aminosäuren der Eiweißkörper, des Glykokolls, mit Benzoesäuren, bzw. substituierten Benzoesäuren. Wir steigern die Ausfuhr der Hippursäure, je mehr Benzoesäure wir darreichen, indem dann dem Körper Glykokoll zur Paarung entzogen wird. Hippursäure findet sich in reichlicher Menge im Harn der Pflanzenfresser und in geringen Mengen beim Fleischfresser. Die vom Menschen bei gemischter Kost in 24 Stunden ausgeschiedene Hippursäuremenge beträgt ca. 0·7 *g*. Nach reichlichem Genuß von Gemüse oder Obst kann ihre Tagesmenge bis auf 2 *g* und mehr steigen. Die Hippursäure findet sich auch im Harn hungernder oder ausschließlich mit Fleischkost ernährter Hunde (Salkowski[2]), und hier ist die Benzoesäurekomponente dann offenbar ein Derivat der Phenylpropionsäure und Endprodukt der Eiweißfäulnis im Darm. Der Ort der Hippursäuresynthese im Körper ist vorwiegend, aber nicht ausschließlich, die Niere. Die Hippursäure zerfällt bei der Fäulnis des Harnes oder beim Sieden desselben mit Mineralsäuren oder Alkalien wieder in Benzoesäure und Glykokoll.

Eine schwefelhaltige Aminosäure, die im Harn als Endprodukt des Eiweißstoffwechsels vorkommen kann, ist das Cystin und die ihm verwandten Substanzen, über das wir bei der Cystinurie ausführlicher sprechen werden. Salkowski[3]) hat es als „neutralen Schwefel" dem „sauren Schwefel" der Sulfate und Ätherschwefelsäure, der gleichfalls aus dem Eiweiß stammt, gegenübergestellt. Der neutrale Schwefel beträgt nach Salkowski nur 15% des Gesamtschwefels im Harn. Auch geringe

[1]) Schittenhelm u. Katzenstein, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1905, Bd. 2. — [2]) Salkowski, Ber. d. chem. Ges. 11. — [3]) Salkowski, Virchows Arch., Bd. 58; Zeitschr. f. phys. Ch., Bd. 9.

Mengen des schwefelhaltigen Rhodanwasserstoffs sind immer im Harn zu finden.

Weitere Aminosäuren werden im Harn und bei pathologischen Zuständen ausgeschieden, in denen — vermutlich durch gesteigerte autolytische Prozesse in den Organen — das Körpereiweiß in vermehrtem Maße im intermediären Stoffwechsel zerfällt, so bei der akuten Leberatrophie, bei Phosphorvergiftung und bei manchen schweren Infektionen. Derartige Aminosäuren sind das Tyrosin und das Leucin. Man findet sie entweder in ihrer typischen Krystallform direkt im Sediment des Harnes oder muß denselben nach der Fällung mit Bleiessig und Entfernen des Bleies durch Schwefelwasserstoff auf dem Wasserbad einengen, damit die Krystalle beim Erkalten ausfallen.

Das vornehmlich bei gewissen Störungen des Purinstoffwechsels im Harn ausgeschiedene Glykokoll (s. Kapitel Gicht) hat mit dem Eiweißstoffwechsel im engeren Sinne nichts zu tun.

Ein intermediäres Oxydationsprodukt des Eiweißstoffwechsels, das sich mit seinem N zu 2—3% am Gesamtstickstoff im Harn beteiligt, ist die Oxyproteinsäure, die Bondzynski u. Gottlieb[1]) sowie Cloetta[2]), der sie Uroprotsäure nennt, zuerst näher erforschten. Klinische Bedeutung hat sie vorläufig noch nicht gewonnen.

Es bleiben schließlich noch die dem aromatischen Kern des Eiweißes entstammenden Endprodukte zu erwähnen, welche als sog. aromatische Oxysäuren bei der Eiweißfäulnis im Harn entstehen und zum größten Teil unverändert in den Harn übergehen. Dahin gehören die Paraoxyphenylessigsäure und die Paraoxyphenylpropionsäure des normalen Harnes sowie die Homogentisinsäure und Uroleucinsäure bei gewissen Stoffwechselstörungen, die wir im Kapitel über die Alkaptonurie noch näher betrachten werden. Zum Teil erscheinen die aromatischen Abkömmlinge der Eiweißfäulnis als Skatoxyl und Indoxyl mit dem gleichfalls dem Eiweiß entstammenden, im Stoffwechsel zu Schwefelsäure oxydierten Schwefel gepaart im Harne wieder als sog. Ätherschwefelsäuren in Form von phenol- und kresolschwefelsaurer Salze, indoxylschwefelsaurer Salze oder indican-, skatoxylschwefelsaurer Salze. Der Abbau der Zerfallsprodukte des Eiweißes in die definitiven Stoffwechselendprodukte nimmt beim Gesunden einen ganz gesetzmäßigen Verlauf über bestimmte Zwischenstufen, wie uns die sorgsamen Studien der letzten Jahre von Embden, Knoop, Otto Neubauer, Neuberg u. a. gezeigt haben.

---

[1]) Bondzynski u. Gottlieb, Zbl. f. d. med. Wissensch. 1897. — [2]) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 40.

Die N-haltigen Stoffwechselendprodukte des Eiweißzerfalls setzen das zusammen, was wir in Stoffwechseluntersuchungen als „Gesamtstickstoff" durch die Kjeldahlsche Methode der N-Bestimmung ermitteln.

Nach v. Noordens Berechnungen so, daß

84—87% N dem Harnstoff
2— 5% „ „ Ammoniak
1— 3% „ der Harnsäure
7—10% „ dem Rest angehören.

Die einzigen Stoffwechselendprodukte des Eiweißstoffwechsels, welche der Körper durch die Atmung ausscheidet, sind Kohlensäure und Wasser.

Uber den seine eigenen Wege gehenden Purinkörperstoffwechsel siehe im Kapitel Gicht.

b) Kohlenhydrate.

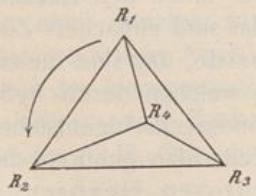
Die Kohlenhydrate gehören zu unseren verbreitetsten Nahrungsstoffen. Wir genießen sie in der pflanzlichen Nahrung als Cellulose, Stärke, Dextrine, Traubenzucker, Rohrzucker Fruchtzucker, Pentosen, in sehr viel geringerem Maße in der tierischen Nahrung in Form von Glykogen, Milchzucker, Pentosen.

Die Elemente C, H, O setzen die Kohlenhydrate zusammen gleichwie die Fette. Indessen ist die Zusammensetzung der Kohlenhydrate das Verhältnis von H zu O dasselbe wie im Wasser, so daß sie in der Regel ein Vielfaches der Formel $C \cdot H_2O$ darstellen, daher die Bezeichnung Kohlenhydrate. Die Zahl der C-Atome, welche sich in dieser Form zu Kohlenhydraten vereinigen können, ist offenbar eine sehr variable. Daß nicht die Sechszahl in den Kohlenhydraten die Rolle spielt, wie man vordem glaubte, dafür haben wiederum Emil Fischers[1]) glänzende Synthesen, die das bis dahin fast völlig dunkle Gebiet der Kohlenhydratchemie aufgeklärt haben, den Beweis geliefert, Synthesen, die bisher nur der Pflanzenzelle vorbehalten schienen. Sie allein vermochte bisher die Elemente C, H, O, die ihr der Boden und die Atmosphäre liefert, durch die lebendige Kraft der Sonnenstrahlen in die Dauerformen der Kohlenhydrate überzuführen, deren Spannkraft der Tierkörper wieder in lebendige Kraft umsetzt. Die Forschungen E. Fischers haben den Weg gefunden, wie man künstlich in der Retorte die Elemente zusammenügen kann, so daß je nach Willkür Diosen, Triosen, Tetrosen, Pentosen, Hexosen, Heptosen u. s. w. entstehen. Ausgehend von dem Glycerin

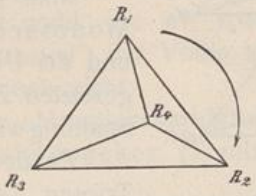
[1]) Emil Fischer, Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente, 1884 bis 1908. J. Springer, Berlin 1909.

38M.

vermochte er z. B. durch gelinde Oxydation eine Substanz aufzubauen, welche die Hälfte der Kohlenstoffatome des Traubenzuckers besaß und die typischen Eigenschaften eines Zuckers. Aus zwei Molekülen dieser Glycerose baute er einen 6 C-Zucker auf, der sich von der in der Natur vorkommenden Hexose nur dadurch unterschied, daß er die Ebene des polarisierten Lichtes nicht drehte. Auf einem anderen Wege, durch einfache Polymerisation des Formaldehyds CH_2O, vermochte er ebenfalls gleichwie aus der Glycerose jenen optisch inaktiven 6 C-Zucker $= 6 \times CH_2O = C_6H_{12}O_6$ aufzubauen, und ist damit also den Weg gegangen, den nach A. v. Baeyer die pflanzliche Synthese wählt, indem sie das CO_2 der Luft zu Formaldehyd CH_2O reduziert und aus diesen Gruppen dann die verschiedenen Kohlenhydrate kondensiert. Auch die letzte Brücke, die die Synthesen seiner Werkstätte zu den Synthesen der Werkstätte der Natur hinüberführt, hat er geschlagen, indem er seine künstlichen optisch inaktiven Zucker in die optisch aktiven zu verwandeln wußte, wie sie in der Natur vorhanden sind. Er fand, daß sein inaktiver Zucker, die Acrose, deshalb die Ebene des polarisierten Lichtes nicht dreht, weil sie sich aus zwei entgegengesetzt drehenden Komponenten aufbaut. Er vermochte dann diese Komponenten so zusammenzufügen, daß er je nach Willkür daraus linksdrehende und rechtsdrehende 6 C-Zucker darstellen konnte. Die Eigenschaft der Zuckerarten, die Ebene des polarisierten Lichtes zu drehen, die optische Aktivität, beruht nach den Hypothesen von Le Bel und van't Hoff auf der Anwesenheit eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms, dessen 4 verschiedene Affinitäten von 4 verschiedenen Gruppen besetzt sind. Wenn ein C-Atom also dadurch, daß es das Glied einer C-Kette darstellt, mit 2 Affinitäten an die Kettenglieder festgelegt ist, so bleiben noch 2 Affinitäten übrig, die verschiedene Bindungen mit Radikalen ermöglichen. Es wird das besser verständlich, wenn man sich nach van't Hoff das C-Atom als ein Tetraeder vorstellt, dessen 4 Ecken



I



II

die Affinität darstellen, die mit verschiedenen Gruppen (Radikalen) in Verbindung treten können. Wenn das Molekül I links dreht, wird also sein isomeres Spiegelbild, das Molekül II, rechts drehen müssen.

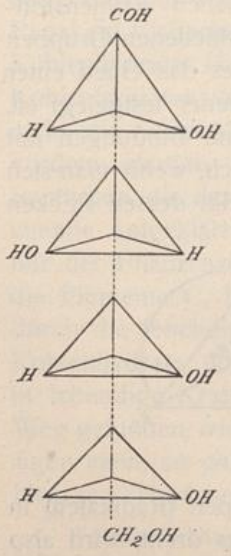
Das Drehungsvermögen der einzelnen Kohlenhydrate ist ein verschiedenes, für jedes charakteristisches. Die specifische Drehung $= \alpha D$ wird ausgedrückt durch die Größe der Ablenkung in Kreisgraden, die eine Lösung von 100 *g* Substanz in 100 cm^3 Wasser bei 20° C und einer Röhrenlänge von 10 *cm* im Natriumlicht zeigt:

Glucose	$\alpha D = +52{\cdot}5°$
Galaktose	$= +81°$
Lävulose	$= -92°$
Maltose	$= +140-138°$
Rohrzucker	$= +66{\cdot}5°$
Milchzucker	$= +52{\cdot}5°$

Die Richtigkeit der Vorstellungen von der optischen Aktivität ist durch die Fischerschen Synthesen glänzend bestätigt worden. E. Fischer ist es gelungen, fast alle möglichen Kombinationen von Zuckerarten, die durch verschiedene Konstellation der C-Atome möglich sind, und deren Eigenschaften man aus ihrem Bau theoretisch voraussagen konnte, auch tatsächlich synthetisch darzustellen.

So enthalten z. B. die Hexosen 4 asymmetrische Kohlenstoffatome, wie z. B. die Betrachtung der D-Glucose des Traubenzuckers ergibt (siehe Figur III). Es müssen also 16 verschiedene Isomere dieser Hexose möglich sein. 14 sind davon auch bereits tatsächlich dargestellt worden.

Auch ist es der Synthese gelungen, von den kohlenstoffärmeren Ketten zu kohlenstoffreicheren aufzusteigen: Nonosen mit 9 Kohlenstoffatomen hat man bereits aufgebaut.



III

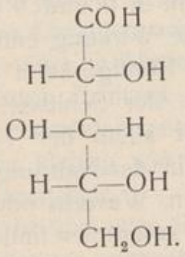
Alle Kohlenhydrate sind aldehyd- oder keton-artige Verbindungen, mehrwertige Alkohole, woraus sich auch ihre reduzierende Eigenschaft erklärt, die wir ja zum qualitativen Nachweis des Zuckers am Krankenbett benutzen.

Man unterscheidet unter den Zuckerarten die Monosaccharide, das sind einfachere Zuckerarten, und die Polysaccharide, das sind die zusammengesetzten Zucker, aus welchen durch hydrolytische Spaltung wieder die Monosaccharide entstehen können.

Zu den Monosacchariden gehören die Diosen, Triosen, Tetrosen, Pentosen, Hexosen, Heptosen u. s. w., von denen im Pflanzenreich und Tierreich vornehmlich die Hexosen und Pentosen eine Rolle spielen, häufig in Form der sog. Glucoside. Unter diesen versteht man zusammengesetzte Verbindungen,

welche leichtlich durch chemische oder fermentative Einwirkungen einerseits in Zucker und anderseits in Gruppen der aromatischen oder Fettreihe zerfallen. Zu diesen Glucosiden gehören bekanntlich auch pharmakologisch wichtige Körper, wie z. B. die Digitaliskörper, das Salicin, das Phloridzin u. a.

Seit Salkowskis u. Jastrowitz'[1]) Entdeckung wissen wir, daß die Pentosen auch im menschlichen Stoffwechsel eine Rolle spielen, auf die wir bei der Besprechung der Pentosurie noch näher eingehen werden. In der Natur sind bisher 3 verschiedene Pentosen gefunden worden: Arabinose, Xylose und Ribose, die alle Aldosen darstellen. Neuberg[2]) hat gezeigt, daß die im Tierkörper vorkommende Pentose — er machte seine Studien damals an dem Nucleoproteid des Pankreas — einen Aldehydzucker, u. zw. eine inaktive 1-Xylose darstellt:



Dieselben Pentosen hat Wohlgemuth[3]) aus dem Nucleoproteid der Leber isoliert. Die Pentosen kommen im Tierkörper offenbar nur in den Nucleoproteiden der Organe vor, gehören der prosthetischen Gruppe derselben an und gehen im Stoffwechsel unabhängig von der Eiweißgruppe, von der sie durch die Pepsin- und Trypsinverdauung frühzeitig losgelöst werden, ihren eignen Weg, wie ich[4]) das am Pankreasnucleoproteid seinerzeit feststellen konnte, und wie es auch J. Bang[5]) bei seinen Spaltungsversuchen mit verdünnter Kalilauge beobachtete. Das Pankreas enthält nach Grund[6]) z. B. 2·48 % Pentose. Die bei der Pentosurie ausgeschiedene Pentose ist nicht dieselbe, sondern stellt wohl, wie wir später sehen werden, eine racemische Arabinose (Neuberg[7]) dar. Völlig klargestellt ist die Natur der Harnpentose indessen noch nicht.

Die verbreitetsten Zuckerarten der Monosaccharidgruppe sind die Hexosen ($C_6H_{12}O_6$), die als Aldehydzucker (Traubenzucker:

[1]) Salkowski u. Jastrowitz, Zbl. f. med. Wissenschaft. 1892, Nr. 19, S. 337. — [2]) Neuberg, Ber. d. D. chem. Ges. 1902, Jahrg. 35, S. 1467. — [3]) Wohlgemuth, Zeitschr. f. phys. Chemie 1903, Bd. 37. — [4]) Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 1900, 1901. — [5]) J. Bang, Zeitschr. f. phys. Chemie 1900/1901. — [6]) Grund, ebenda 1902, Bd. 35. — [7]) Neuberg, Ber. d. D. chem. Ges. 1900, Jahrg. 33.

$CH_2(OH) - CH(OH) - CH(OH) - CH(OH) - CH(OH) - \mathbf{COH}$, ferner Mannose, Gulose, Galaktose, Talose) und Ketonzucker [Fructose oder Lävulose: $CH_2(OH) - CH(OH) - CH(OH) - CH(OH) - CO - \mathbf{CH_2 \cdot OH}$ und Sorbinose] existieren, sehr leicht oxydierbar sind und daher durch Reduktion in die entsprechenden mehrwertigen Alkohole übergeführt werden können. Die nahe Verwandtschaft aller Monosaccharide ergibt sich auch aus der von Lobry de Bruyn u. Alberda van Ekenstein[1]) ermittelten Tatsache, daß sie durch gelinde Alkaliwirkung wechselseitig ineinander verwandelt werden können, wie man das auch im Tierkörper beobachtet hat (Neuberg u. Paul Mayer[2]).

Die Monosaccharide sind gärungsfähig, d. h. sie werden durch ein in der Hefezelle vorhandenes Enzym, die Zymase, in Alkohol, Kohlensäure und Wasser verwandelt. Nicht alle Kohlenhydrate sind gärungsfähig, sondern nur solche mit 3, 6 und 9 C-Atomen! Damit das specifische Gärungsferment seine Wirkung entfalten kann, bedarf es einer ganz bestimmten sterischen Konfiguration des Substrates, zu welchem das Enzym passen muß wie der Schlüssel zum Schloß (E. Fischer).

Uns interessiert hier vor allem der Traubenzucker, dasjenige Monosaccharid, welchels wir in der Nahrung genießen, wenn wir Weintrauben, süße Früchte, Samen, Wurzeln oder Honig essen, wo es sich sehr häufig mit der Lävulose zusammen findet. Wir finden den Traubenzucker ferner im menschlichen Darmkanal während der Verdauung, im Blut und in den Gewebsflüssigkeiten und beim Diabetiker als Harnzucker. Aus der Stärke, aus Dextrin, Glykogen und manchen Glucosiden entsteht er leicht durch hydrolytische Spaltung, desgleichen kann er, wie wir bereits ausgeführt haben, seinen Ursprung in den Eiweißkörpern haben.

Wenn sich zwei Monosaccharide unter Wasseraustritt vereinigen, entstehen Disaccharide: $C_{12}H_{22}O_{11}$:

$$\text{Glucose} + \text{Lävulose} = \text{Rohrzucker} + H_2O$$
$$\text{Glucose} + \text{Glucose} = \text{Maltose} + H_2O$$
$$\text{Glucose} + \text{Galaktose} = \text{Milchzucker} + H_2O.$$

Diesen Aufbauprozeß, durch welchen Monosaccharide zu komplizierteren Kohlenhydraten kondensiert werden, nennt man Reversion, die hydrolytische Spaltung: Inversion.

Der Rohrzucker ist der Zucker, den wir im Haushalt benutzen und der im Pflanzenreich sehr vertreten ist. Er dreht stark rechts, gibt

[1]) Lobry de Bruyn u. Alberda van Ekenstein, Ber. d. D. chem. Ges., Bd. 28; ferner Chem. Zbl. 1896 u. 1897. — [2]) Neuberg u. Mayer, Z. f. phys. Chem., Bd. 37.

aber negative Mooresche und negative Reduktionsproben. Er vergärt mit Hefe, nachdem er durch ein Enzym der Hefe, das Invertin, invertiert worden ist. Der Malzzucker = Maltose ist der gärungsfähige Zucker der Kartoffel- und Branntweinmaischen und der Bierwürze. Malzzucker dreht stärker rechts, gärt und reduziert wie der Traubenzucker. Der Milchzucker hingegen dreht auch rechts, reduziert, aber vergärt nicht.

Die höheren zusammengesetzten Kohlenhydrate, die Polysaccharide, schmecken nicht mehr süß, im Gegensatz zu den bisher besprochenen Körpern. Sie lösen sich z. T. im Wasser, z. T. quellen sie nur, z. T. sind sie wasserunlöslich. In diese Gruppe gehören die Stärke, Gummi- und Pflanzenschleime, Cellulose.

Die Stärke, so wie sie in der Natur vorkommt, besteht aus kleinen Körnchen von charakteristischer konzentrischer Schichtung, die sich aus Stärkegranulose und Stärkecellulose zusammensetzen, von denen nur erstere von den diastatischen Enzymen angegriffen wird. Durch hydrolytische Prozesse wird die Stärke in Maltose und Glucose zerlegt.

Die aus der Stärke durch Erhitzen, Trocknen oder hydrolytische Spaltung mit Säuren und Fermenten entstehenden Dextrine sind in ihrer Lösung dickflüssig und klebrig wie Gummi und gehören gleichfalls zur Gruppe der Polysaccharide.

Die Cellulose endlich ist von allen für den Stoffwechsel wichtigen Kohlenhydraten das am schwersten angreifbare. Sie ist nicht nur in Wasser, sondern auch in Säuren und Alkalien unlöslich. Durch Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure kann man aus ihr Traubenzucker gewinnen. Der menschliche Darmkanal ist im stande, die Cellulose teilweise zu verwerten.

Alle verdaulichen Kohlenhydrate müssen in Monosaccharide, Dextrose, Lävulose und Galaktose zerlegt werden, ehe sie resorptionsfähig sind, denn nur in dieser Form kann sie der Körper verwerten. Die Kohlenhydrate unserer Nahrung, soweit sie Disaccharide und Polysaccharide sind, vor allem die Stärke, müssen also durch den Verdauungsprozeß erst gespalten werden. Diese Spaltung wird im Munde bereits durch das Ptyalin des Speichels begonnen, im Magen durch die Salzsäurewirkung weitergeführt und vor allen Dingen durch die Fermente des Dünndarms und der Leber, durch das Ptyalin des Pankreas, durch die Maltase, die Laktase, das Invertin, zu Ende geführt. Deshalb werden auch z. B. Doppelzucker, die mit Umgehung des Darmkanals in den Organismus eingeführt werden, als Fremdkörper mit dem Harn größtenteils wieder ausgeschieden (C. v. Voit, F. Voit, Weinland). Stärke und Maltosen können deshalb bei subcutaner Verabreichung besser verbrannt werden, weil Maltase- und Diastasewirkung auch in den Geweben zur Geltung kommen können.

Die Resorption der Monosaccharide geschieht auf dem Wege der Blutbahn. Sie werden entweder als Energiequellen sofort verbrannt oder, wenn sie im Überschuß vorhanden sind, in polymerisierter Form als Reservekohlenhydrat, Glykogen, in den Geweben des Körpers, vor allem in Leber und Muskeln, aufgestapelt. Die Leber allein vermag ungefähr ebensoviel Glykogen aufzustapeln wie die übrigen Gewebe des Körpers zusammen. Nur im Hunger, bei gleichzeitig starker Muskelarbeit, z. B. bei Strychninkrämpfen (E. Bendix[1]), kann die Leber bei normalem Organismus annähernd glykogenfrei gemacht werden. Aus dem Glykogen des Körpers bezieht der Körper den Traubenzucker, mit dem er den Zuckergehalt des Blutes konstant erhält. Ein weiterer Überschuß der Kohlenhydrate in der Nahrung wird in Körperfett verwandelt und in die Fettdepots abgeschoben (s. auch Glykogenabbau im Kapitel Diabetes!).

c) Fette.

Die dritte Komponente unserer Nahrung endlich, die Fette, sind im Tierreich sehr verbreitet und findet sich da in allen Organen und allen Geweben, vorzugsweise im Fettgewebe der Körperhöhlen, dem subcutanen Gewebe, dem intermuskulären Bindegewebe, dem Knochenmark, dem Eigelb, der Milch. Im Pflanzenreich steht das Fett weit an Bedeutung hinter den Kohlenhydraten zurück und findet sich vorzugsweise in den Samenkörnern.

Die Fette bestehen vorzugsweise aus den sog. Neutralfetten mit geringen Spuren von Fettsäuren.

Die Neutralfette sind Ester, d. h. Verbindungen von Alkohol und Säuren. Der Alkohol ist in diesem Fall ein dreiwertiger Alkohol, das Glycerin, dessen 3 Hydroxylwasserstoffatome durch je ein Säureradikal ersetzt sind:

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot R \\ | \\ CH \cdot O \cdot R \\ | \\ CH_2\, O \cdot R \end{array}$$

Die Säureradikale der tierischen Fette sind fast ausschließlich die 3 Fettsäuren: Ölsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure, also kohlenstoffreiche Glieder der Fettsäurereihe, die mit der Ameisensäure beginnt. 90% des Fettmoleküls sind Fettsäuren. In manchen tierischen Fetten finden sich freilich als Säureradikale auch kohlenstoffärmere Glieder der Fettsäurereihe, flüchtige Fettsäuren, wie Buttersäure, Capronsäure, Capryl-

[1]) E. Bendix, Zeitschr. f. phys. Chemie 1901, Bd. 32.

säure, Caprinsäure und eine Reihe nicht flüchtiger Fettsäuren, Laurinsäure, Myristinsäure, Arachinsäure. Die uns im Stoffwechsel interessierenden Fette sind also vornehmlich Triolein, Tristearin und Tripalmitin. Die beiden letzteren sind bei Körpertemperatur fest, indem der Schmelzpunkt 71·5°, bzw. 62° C beträgt, das Triolein hingegen ist flüssig mit einem Schmelzpunkt von −6° C. Die Zusammensetzungen von Fettsäuren haben einen wechselnden Schmelzpunkt. Im Tierreiche herrschen Tristearin und Tripalmitin vor, im Pflanzenreich das flüssigere Triolein, gleichwie auch im Reiche der Kaltblüter. Die verschiedenen Fettarten des Tierreichs haben einen ziemlich konstanten Schmelzpunkt[1]):

Gänsefett	= 26–34°
Pferdefett	= ca. 40°
Schweinefett	= 36–46°
Hühnerfett	= 33–40°
Hundefett	= 37–40°
Menschenfett	= 17·5°
Rindertalg	= 42–49°
Hammeltalg	= 44–51°
Butterfett	= 28–33°

Die Hydroxylgruppen des Glycerins können auch mit verschiedenen Fettsäuren verbunden sein. Die natürlichen Fette sind Gemische verschiedener Fettarten. Über die Art, wie sich die Säuren im Molekül der natürlichen Fette verteilen, sind wir noch nicht genauer unterrichtet, und die Kenntnisse der einzelnen Fettbausteine stehen noch in ihren Anfängen.

Durch die Wirkung der Fermente und anderer hydrolytischer Prozesse (Behandeln mit Säure oder Alkali) werden die Neutralfette wieder in ihre Komponenten, Säure und Alkohol, zerlegt, d. h. verseift. Bei gleichzeitiger Gegenwart von Alkalien tritt ein Teil der Fettsäuren mit Alkali in salzartige Bindung: Seifen. Fette sind im Wasser unlöslich, werden aber schon, zumal in alkalischer Flüssigkeit, bei Gegenwart von Spuren von Seifen in feinsten Tröpfchen in Suspension gehalten, d. h. emulgiert. Auf diesen Prinzipien beruht die Verdauung des Fettes im Darmkanal.

Wir genießen die Fette z. T. in nicht emulgiertem Zustand als Fleisch- und Pflanzenfett, z. T. in emulgiertem, tropfenförmig fein zersplittertem Zustand als Milch, Rahm, Eigelb, Butter. Von fettspaltenden Fermenten, sog. Lipasen oder Steapsinen, bereiten im Magen- und

[1]) Zit. nach Abderhalden, Lehrb. d. phys. Chemie 1914, Teil I, S. 225.

Darmkanal die Fettverdauung vor vor allen Dingen die Lipase des Pankreas, das Pankreassteapsin. Dabei müssen die nicht emulgierten Fette zunächst in Emulsionen übergeführt werden, was bei Gegenwart freier Fettsäuren im alkalischen Darmsafte unter Mitwirkung der Galle geschieht. Diese Fettemulsion bietet nun den Lipasen eine viel günstigere Angriffsfläche dar, wodurch die weitere Emulgierung und Spaltung befördert und die Resorption vorbereitet wird. In welcher Form die eigentliche Resorption der Fette erfolgt, ist Gegenstand einer durch viele Jahrzehnte sich hinziehenden Kontroverse, die auch heute noch nicht endgültig aufgeklärt ist. So hat Munk die Meinung vertreten, daß die feine, staubförmige Emulsion als Triglycerid resorbiert werde, während Pflüger die Resorption der Fette nur in wasserlöslicher Form, also in Form abgespaltener Seifen für möglich hält. Jedenfalls, mag nun die der Resorption vorausgehende Spaltung im Magendarmkanal eine vollkommene sein oder nicht, wird das in gespaltener Form von der Darmwand aufgenommene Fett in der Darmwand selbst durch synthetische Prozesse wieder zu Triglycerid aufgebaut und tritt als solches in den Lymphstrom, vielleicht auch teilweise in den Pfortaderstrom ein, welcher zum größten Teil den Fetttransport nach den Orten der Fettverdauung und den Fettdepots besorgt. Ob das nach fettreichen Mahlzeiten in Form feinster Tröpfchen im Serum auffindbare Fett durch das von Connstein u. Michaelis[1]) in den roten Blutkörperchen gefundene „lipolytische Ferment" wasserlöslich gemacht wird, ist noch nicht völlig aufgeklärt.

Die Ausnutzung des Nahrungsfettes beim Menschen verhält sich nun normalerweise so, daß bei einer Fettzufuhr von 80—100 *g* etwa 4—6% des Fettes im Kot erscheinen.

Einen Fettverlust, der 10% des eingeführten Fettes nicht übersteigt, dürfen wir aber jedenfalls, das kann ich aus zahlreichen eigenen Fettstoffwechselversuchen behaupten, nicht als pathologisch betrachten. Etwa 75% des Kotfettes sind normalerweise gespalten.

Bei gewissen Erkrankungen ändern sich diese Verhältnisse. Bei Ikterus und gleichzeitigem Abschluß der Galle vom Darm kann sich nach unseren eigenen Erfahrungen, die Brugsch[2]) seinerzeit aus meiner Abteilung mitgeteilt hat, die Resorption derart verschlechtern, daß 45% des zugeführten Fettes im Kot wieder erscheinen. Steigt die Verschlechterung der Resorption, so daß 60% und mehr des Nahrungsfettes im Kot wieder ausgeschieden werden, so darf man daraus auf eine Mitbeteiligung des Pankreas, bzw. Störung im Bauchspeichelzufluß schließen.

[1]) Connstein u. Michaelis, Ergebnisse d. Physiol. von Spiro-Ascher 1904. — [2]) Brugsch, Zeitschr. f. klin. Med. 1906, Bd. 58.

Besteht kein Ikterus und gehen über 50% des Nahrungsfettes im Kot wieder verloren, so ist dadurch eine Beeinträchtigung des Pankreaszuflusses wahrscheinlich gemacht. Werte zwischen 10—50% haben wir bei schweren Katarrhen, ulcerösen Prozessen im Darm, unter Umständen auch bei nervösen Zuständen abnorm beschleunigter Peristaltik ohne organische Läsion gefunden; so stieg in einem derartigen Falle die Resorptionsverschlechterung bis auf 40·8%. Bei gleichzeitigem Abschluß von Galle und Bauchspeichel sahen wir die Fettresorption bis auf 13% des aufgenommenen Fettes heruntersinken!

Bei völliger Pankreasachylie kann auch bei Gegenwart von Galle im Darm die Fettresorption aufs schwerste geschädigt werden. So habe ich einen Patienten in klinischer Beobachtung gehabt, der seit über 3 Jahren an einer schweren Pankreasachylie litt, ohne Ikterus. Bei genauem Stoffwechsel- und Fettausnutzungsversuch stellte sich heraus, daß nach 3 Vortagen, bei denen die Fettzufuhr sich bis 39·6 und 55·2 *g* bewegte, in der 2tägigen Hauptperiode, in welcher zusammen 62·8 *g* Fett zugeführt wurden (am 1. Tag 17·4 *g*, am 2. Tag 45·4 *g*, und zwar vorzugsweise in emulgierter Form: Milch, Eier, kleinste Mengen von Butter und Fleischfett), davon 47·3 *g* = 75·3%! im Kot unresorbiert wieder ausgeschieden wurden. Von diesem Kotfett waren 15·0 *g* Neutralfett, 32·8 *g* = 68% in gespaltener Form (19·7 *g* freie Fettsäure, 12·6 *g* Seifen) enthalten. Selbst bei fast völligem Versagen der Fettresorption kann die Spaltung normal erhalten bleiben! Der Magendarmkanal kann auch ohne Pankreasferment normale Fettspaltung bewerkstelligen[1]). Als Beweis führe ich zwei Fälle meiner Erfahrung an, in denen durch Obductio in vivo der Beweis organischer isolierter Pankreaserkrankung geliefert war:

I. Ein Kranker, bei dem die klinische Diagnose auf Pankreasabsceß gestellt wurde, schied vor der operativen Beseitigung des Krankheitsherdes von 49 *g* Nahrungsfett = 29·23 *g*, d. i. 59·7%, unresorbiert im Kot aus. Dasselbe war völlig normal, d. i. zu 82% gespalten. Der Kranke wurde durch operativen Eingriff geheilt und wies in der Rekonvaleszenz, als er von 143·7 *g* Nahrungsfett noch 26·1% unresorbiert ausschied, genau die gleiche Fettspaltung auf wie zur Zeit seiner Pankreaseiterung mit daniederliegender Resorption, nämlich 82%.

II. Ein Kranker, bei dem die durch nachherige Probelaparatomie bestätigte klinische Diagnose auf beginnendes Pankreascarcinom gestellt war, wies vor der Operation eine Fettspaltung von 77·36% auf, bei einem Gehalt des Trockenkotes an Fett von 55·4%. Bei reichlicherer Fettzufuhr von 224·8 *g* in 2 Tagen schied der Kranke 143·7 *g* = 63·92% unresorbiert wieder aus, wovon 70·53% gespalten waren.

Im Laufe der Jahre habe ich eine große Zahl gleichartiger Beobachtungen erheben können.

---

[1]) Umber u. Brugsch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55.

Daß sich dies im Stoffwechsel des Hundes ähnlich verhalten kann, haben seinerzeit Abelmann u. Minkowski[1]) bei experimenteller Pankreasexstirpation gesehen. Daß im Gefolge von Pankreaserkrankungen unter Umständen auch die Fettspaltungsvorgänge im Darm notleiden können, haben Fr. Müllers[2]) klassische Untersuchungen über den Ikterus erwiesen.

Auch die quantitativen Ausnutzungsversuche, die Deucher[3]) in 2 Fällen von isolierten Pankreaserkrankungen gemacht hat, führten zu ähnlichen Resultaten.

Es müssen also im Darmkanal noch andere, nicht pankreatische fettspaltende Kräfte wirksam sein.

Die Galle, das wissen wir seit Fr. Müllers Untersuchungen, kann im Darm völlig fehlen und trotzdem normale Fettspaltung vorhanden sein. Das habe ich auch in eignen Ausnutzungsversuchen gesehen:

Bei einer isolierten totalen Verlegung des Ductus choledochus durch Tumor (späterer Obduktionsbefund) schied eine Kranke von 64 *g* Nahrungsfett 48·14% wieder unresorbiert aus, und davon waren 82% gespalten!

Ja, sogar als Bauchspeichel und Galle im Darmkanal eines Kranken gänzlich fehlten (Verlegung durch malignen Tumor) und dabei 89·1% des Nahrungsfettes (bei Einnahme von 180·75 *g* Fett in 2 Tagen) unresorbiert den Darm verließen, waren 77% der Fette gespalten!

Also auch der Galle bedarf es nicht zur Erhaltung normaler Fettspaltung im Darm.

Daß die Magenschleimhaut ein fettspaltendes Ferment produziert, welches nach Volhards eingehenden Untersuchungen die Ursache der Spaltung emulgierter Fette im Magen darstellt, scheint uns heute eine unbestreitbare Tatsache. Wir haben uns selbst von ihrer Richtigkeit überzeugt:

Ich hatte Gelegenheit, einen 31jährigen Kranken auf meiner Abteilung zu beobachten, welcher 20 Jahre früher wegen Verätzung des Ösophagus auf der Esmarchschen Klinik gastrostomiert worden war und sich seitdem lediglich durch die Magenfistel ernährte. Der Ösophagus war völlig verschlossen. Wir gaben dem Kranken zur Prüfung dessen eine Indigcarminlösung zu trinken. Nach 10 Minuten wurde die Farblösung wieder heraufgewürgt, und der Magen erwies sich — auch beim Spülen mit physiologischer Kochsalzlösung von der Fistel her — völlig frei von Farbstoff. Durch zweckmäßiges Einlegen eines Gummidrains in die Magenfundusfistel konnte man leicht bei dem Kranken,

[1]) W. Abelmann, Diss. Dorpat 1890. — [2]) Fr. Müller, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 12. — [3]) Deucher, Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte 1898.

wenn er gleichzeitig Nahrung kaute, reinen wirksamen Magensaft gewinnen, in ähnlicher Weise, wie wir[1]) das seinerzeit an einem anderen Fistelträger beobachtet und berichtet haben. Sowohl den „Brotkausaft" als auch den „Fleischkausaft" des Magens habe ich auch auf seine fettspaltende Eigenschaft untersucht, gegenüber einer Eiemulsion unter Einhaltung der Versuchsbedingungen, wie sie Volhard-Stade[2]) angegeben haben. Der Fleischkausaft spaltete 42%, der Brotkausaft 64% der Eiemulsion in 20 Stunden bei 37° C.

Daß also das Volhardsche Ferment fettspaltend im Magen tätig ist, erscheint auch mir darnach zweifellos[3]). Indessen kann man es meines Erachtens unmöglich für die ganze Fettspaltung im Darmkanal der obenerwähnten pankreaskranken Menschen, resp. der pankreaslosen Hunde verantwortlich machen. Dagegen sprechen verschiedene Tatsachen: Einmal die von Volhard selbst mitgeteilte Beobachtung, daß der Magensaft selbst schon durch geringe Mengen Alkali an Wirksamkeit in seinem fettspaltenden Vermögen stark notleidet, weil das freie wirksame Enzym alkaliempfindlich ist. Dazu kommt aber, daß die Fettspaltung im Jejunum des pankreaslosen Hundes am geringsten und in den untersten Darmabschnitten am umfangreichsten ist, wie man es nicht erwarten könnte, wenn hier das Magensteapsin noch der einzige Fettspalter wäre. Wir haben nämlich feststellen können, daß die Fettspaltung im Darmkanal eines pankreaslosen Hundes zwischen Polyrus und Papille 18·2%, im unteren Ileum unweit der Klappe 42% und zwischen S Romanum und Anus 72·9% beträgt. Das sind Verhältnisse, wie wir sie auch im normalen menschlichen Darmtrakt gefunden haben: Duodenum unterhalb der Papille 30·2%, unteres Ileum 48·9%, Mastdarm 81% Fettspaltung!

Ähnlich lauten Abelmanns Zahlen für den normalen Darmkanal des Hundes: Jejunum 32%, Ileum 57%, Kolon 76% Fettspaltung.

Die Möglichkeit einer geringen Fettspaltung im Darmkanal durch Bakterien hat bereits Fr. Müller erörtert. Dieselbe beträgt indessen nach seinen Erfahrungen nicht mehr als 9·14—13·4%. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß außer dem fettspaltenden Ferment des Magens und der geringfügigen Bakterienspaltung, die bei Abwesenheit des Bauchspeichels im Darm infolge isolierter Pankreaserkrankung die völlig normal bleibende Fettspaltung nicht allein bestreiten könnten, noch eine ganze Reihe von Organen (Leber, Milz, Darm, Galle und Blut) enzymatische Fettspaltung entfalten, die so beträchtlich werden kann, daß sie der pankreatischen Fettspaltung nahekommt. Alle diese

[1]) F. Umber, Berl. klin. Wochenschr. 1905. — [2]) Stade, Hofmeisters Beiträge 1903, Bd. 3. — [3]) Vgl. darüber auch Zinsser, Hofmeisters Beiträge 1906, Bd. 7.

Säfte stehen in sehr mannigfachen und zweckmäßigen gegenseitigen Wechselbeziehungen, die sich zum Teil als Aktivierungen, zum Teil als Hemmungen erklären und wiederum variieren, je nach Art und Verlaufsstadium der Verdauung.

Die Fettverdauung bedarf verhältnismäßig langer Zeit, was sich hauptsächlich dadurch erklärt, daß fettreiche Speisen lange im Magen verweilen. Schon Penzoldt hat das vor Jahren bereits beobachten können bei Sondenaushebungen des Magens, und Pawlow hat später die Erklärung dafür in der Tatsache gefunden, daß das Fett auf die Magenentleerung dadurch hemmend wirkt, daß der Eintritt der ersten Fettportion in das Duodenum einen reflektorischen Pylorusschluß bewirkt, so lange, bis das Duodenum wieder fettfrei ist. Außer der auf diese Weise verursachten beträchtlichen Verzögerung der Magenentleerung scheint das Fett auch auf die Peristaltik des Magen- und Darmkanals erheblich verlangsamend einzuwirken.

Da nun aber die „Verdaulichkeit" einer Speise durch die Verweildauer derselben im Magen bestimmt wird, erklärt es sich, warum die Speisen um so schwerer verdaulich sind, je fetter sie sind.

Das Nahrungsfett ist die wichtigste, aber nicht die einzige Quelle des Körperfettes, und wir haben bereits darauf hingewiesen, daß im Stoffwechsel auch aus Eiweiß, vor allem aber aus Kohlenhydrat, Fett entstehen kann.

Unter Lipoiden verstehen wir fettähnliche Substanzen, deren Hauptrepräsentanten das Cholesterin und das Lecithin darstellen. Wie die zunehmende Erkenntnis gezeigt hat, kommt ihnen im intermediären menschlichen Zellstoffwechsel offenbar eine hohe Bedeutung zu und darum hat man ihnen in den letzten Jahren eine ganz besondere Aufmerksamkeit zugewandt.

Das Cholesterin geht im menschlichen Stoffwechsel seine eignen Wege und hat kaum einen direkten Zusammenhang mit den Abbaustufen der Fette, Kohlenhydrate und Eiweißkörper. Es gehört aber sicherlich zu den wichtigsten Bausteinen der Zelle. In chemischer Hinsicht stellt es einen cyclischen, ungesättigten, einwertigen Alkohol dar und kann sich mit Fettsäuren (Palmitin-, Stearin- und Ölsäure) zu Cholesterinestern verbinden, welche sich im Blut und in den Geweben vorfinden.

Auch freies Cholesterin ist durch den Windausschen Digitoninnachweis in Geweben (cf. Erlandsen[1]) im Blut gefunden worden. Meine Mitarbeiter Bürger u. Beumer[2]) konnten zeigen, daß die Werte

[1]) Erlandsen, Zeitschr. f. phys. Chem. 1907, Bd. 51, S. 71. — [2]) Bürger u. Beumer, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 3. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 311. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 13. Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 56.

des freien Cholesterins im Serum nicht unter 30% absinken. Auch die Erythrocyten enthalten nach ihren Forschungen reines Cholesterin. Gerade dem freien Cholesterin scheint aber infolge seiner besonderen Reaktionsfähigkeit eine hervorragende Bedeutung für allerhand vitale Vorgänge des intermediären Stoffwechsels zuzukommen, so z. B. bei Entgiftungsprozessen gegenüber Infektionen, bei der Resistenz der Erythrocyten gegenüber hämolysierenden und anämisierenden Prozessen im Stoffwechsel, die offenbar zum quantitativen Cholesteringehalt der Erythrocyten nach unseren Beobachtungen in Beziehung stehen. Auf tiefergreifende Störungen im intermediären Abbau weisen die hohen Cholesterin- und Lecithinwerte im Serum schwerer Diabetiker und bei hepatischer Intoxikation. Bei schweren Erschöpfungszuständen pflegt dagegen das Cholesterin im Serum zu schwinden. Das Cholesterin geht im Darmkanal vermutlich durch Reduktion in Dihydro-Cholesterin-Koprosterin über.

Das Lecithin ist der Hauptrepräsentant jener Gruppe von P- und N-haltigen Lipoiden, die als Phosphatide bezeichnet werden und die in fast allen Zellen des Körpers vorkommen. Speziell die Phosphatide haben offenbar die biologisch wichtigste Bedeutung unter den Lipoiden. Die Bausteine des Lecithins sind Glycerin, Phosphorsäure, Cholin und verschiedene Fettsäuren. Mit der Gruppe des Lecithins ist nahe verwandt das Kephalin[1]). Man bezeichnet sie auch als Monoaminomonophosphatide, da das Verhältnis von P:N = 1:1 beträgt. Als Monoaminodiphosphatide (1N:2P) hat man das Cuorin des Herzmuskels, ferner gewisse Phosphatide in Leber und Eigelb bezeichnet. Als Diaminomonophosphatide (2N:1P) das Sphingomyelin der Gehirnsubstanz. Auch aus Stroma der roten Blutkörperchen haben meine Mitarbeiter Bürger und Beumer Phosphatide dargestellt, die dem Kephalin sowie dem Sphyngomyelin nahestehen.

Die Phosphatide werden im Zellstoffwechsel auf fermentativem Wege abgebaut und in ihre Bausteine: Glyceryl-Phosphorsäure, Fettsäuren und Cholin zerlegt.

C. Der Mineralstoffwechsel.

Unsere Vorstellungen über die Bedeutung und Wirkungsweise der Mineralstoffe im Organismus haben sich im Laufe der letzten Jahre von Grund aus verändert und anscheinend gesicherte Tatsachen auf diesem Gebiet des Stoffwechsels stellen sich heute, unter den modernen Gesichtspunkten der physikalischen Chemie, in völlig anderm Lichte dar. Man

[1]) Thudichum, Chemische Konstitution des Gehirns d. Menschen u. Tiere. Tübingen 1901.

vergleiche nur die umfassende Bearbeitung des Mineralstoffwechsels von Neuberg u. Albu aus dem Jahre 1906 mit dem Standpunkt, der bei der Behandlung dieses Problems auf dem Kongreß für innere Medizin 1924 in den beiden Referaten von Wiechowski und Straub zum Ausdruck kam! Die Fortschritte der Ionenforschung und der Kolloidlehre haben hier einen völligen Umschwung gebracht. Die bedeutsame Rolle, die die Mineralien im Organismus spielen, wird nicht mehr in ihren chemischen Eigenwirkungen gesucht, als vielmehr in der physikalischen Ionenwirkung bei der elektrolytischen Dissoziation ihrer Salze. Die positiv geladenen gelösten Kationen stehen in Wechselwirkung mit den fast immer negativ geladenen Kolloidteilchen, und in Abhängigkeit hiervon vollziehen sich die für den Ablauf der Lebensäußerungen so wichtigen Vorgänge des Stoffaustausches, des Auf- und Abbaus der organischen Substanz, der Katalysen und Synthesen, der Quellung, der Adsorption, der Viscosität, der Flockung und Agglutination, der Zellpermeabilität u. dgl. mehr. Sie bestimmen Maß und Richtung im Stoffwechsel und regeln nach dem Gesetz der Massenwirkung das dynamische Gleichgewicht umkehrbarer Prozesse (Straub).

Vor allem Fr. Kraus u. S. G. Zondek[1]) haben den Mechanismus dieser Vorgänge erforscht und gezeigt, wie durch elektrolytische Veränderungen die Aciditätsverhältnisse in der Zelle beeinflußt werden, wobei sie von der Zelle des Froschherzens ausgingen. Sie haben ferner die Einwirkungen der Elektrolyte auf die Wasserbewegung in der Zelle studiert. Dabei steigt der Sauerstoffverbrauch des Herzens unter der Calcium-Ionwirkung und sinkt unter der Kalium-Ionwirkung (Arnoldi[2]). Auch die elektrische Ladung der Kolloidteilchen in der Zelle ist nach ihren Forschungen abhängig von der Änderung der Elektrolytverhältnisse, welche ihrerseits wieder unter der regulierenden Wirkung des Centralnervensystems stehen. So ist Vagusreiz gleichbedeutend mit Kaliumwirkung, Sympathicusreiz gleichbedeutend mit Calciumreiz, und es ist wahrscheinlich, daß die specifischen Reize des vegetativen Systems durch Beeinflussung der Elektrolytverteilung wirken. Der Intensitätsgrad der Zellfunktion scheint abhängig zu sein von beständig variierten Verschiebungen im Elektrolytsystem (S. G. Zondek[3]).

Unter sämtlichen anorganisch gebundenen Ionen im lebenden Organismus spielen die Hauptrolle Calcium-, Natrium-, Kalium- und Magnesium-Ionen als Kationen, Chlorid- und Phosphat-Ionen als Anionen. Zu den Kationen gehören ferner Eisen, Ammonium und schließlich als mehr zufällige, dem eigentlichen Mineralbestandteil des

[1]) Kraus u. Zondek, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 17. – [2]) Arnoldi, Klin. Wochenschrift 1924, Nr. 17. – [3]) S. G. Zondek, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 17.

Körpers fremde Kationen Mangan, Arsen, Blei und Zink. Zu den weniger bedeutsamen Anionen sind das Sulfat-, Jodid- und Silication zu rechnen.

Im lebenden Organismus sind organische Verbindungen dieser Mineralien, d. h. Atomverkettungen, in welchen die Mineralstoffe unmittelbar mit dem C-Atom organischer Komplexe in Verbindung stehen, unbekannt. Sie kommen lediglich vor in anorganischer Bindung, welche dadurch gekennzeichnet ist, daß sie in wäßriger Lösung, zumal bei höherer Temperatur, nicht beständig, sondern dissoziiert sind, d. h. hydrolytisch in Säure und Hydroxyd, elektrolytisch in Ionen gespalten sind. So wird also das Auftreten von dissoziierten Ionen in wäßrigen Lösungen zum Kennzeichen für das Vorhandensein von anorganisch gebundenen Komplexen. Die genannten sechs Ionen, Calcium-, Natrium-, Magnesium-, Chlorid- und Phosphationen, sind die einzigen, die sich nach unseren bisherigen Kenntnissen am Mineralstoffwechsel beteiligen, und ihre Ionen gelten als eigentliche Träger der Mineralwirkungen im Organismus.

In der Verteilung der Ionen auf Körperflüssigkeiten (Blut, Lymphe, Liquor, Kammerwasser) einerseits und Zellen anderseits besteht eine gewisse Gegensätzlichkeit. Im Blutserum und der Lymphe überwiegt weitaus das Natrium- und Calciumion gegenüber dem Kalium- und Magnesiumion. In den Zellen dagegen das Kalium- und Magnesiumion gegenüber dem Calcium- und Natriumion. Wie das Blutserum verhalten sich auch Liquor cerebrospinalis und Kammerwasser, vielleicht auch die übrigen Gewebsflüssigkeiten, die wahrscheinlich, ebenso wie sie, eiweißfreie Salzlösungen darstellen, eingeschaltet zwischen das in festem Röhrensystem eingeschlossene Blut und die Zellen.

Auch bezüglich der Anionen besteht eine ähnliche Gegensätzlichkeit, indem das Chloridion in den flüssigen, das Phosphation in den zelligen Bestandteilen des Organismus vorherrscht, letzteres zum größten Teil daselbst esterartig gebunden. Ein bestimmtes physiologisches Kationengleichgewicht, welches die Voraussetzung für eine normale Zellfunktion ist, wird vom Organismus zäh festgehalten. Darum werden auch die einzelnen Mineralien nicht im Verhältnis zu ihrem Angebot in der Nahrung, sondern in einem ganz andern Verhältnis angesetzt. Offenbar ist der Austausch in der Weise möglich, daß der Organismus auf Kosten eines seiner Kationen an einem andern Kation reicher wird, und umgekehrt. Die Zufuhr eines Kations im Überschuß garantiert keineswegs auch dessen Ansatz! Die Möglichkeit eines Kationenansatzes hängt ab von der gleichzeitigen Einfuhr anderer Ionen, u. zw. Kationen und Anionen. Wiechowski demonstriert zum Beweis dessen Kaninchen, welche bei Haferernährung eine negative Calciumbilanz aufweisen, die durch Calcium-

Chloridzulagen nicht gebessert wird, wohl aber durch Zusatz gewisser Mineralwässer, in denen nur sehr wenig Ca enthalten ist.

Die Möglichkeit einer Mineralisation, einer Demineralisation, sowie einer Transmineralisation, d. h. einer Verschiebung des anorganischen Milieus ist also zweiffellos möglich. Sie scheint centralnervösen Einflüssen unterworfen zu sein, aber auch bis zu einem gewissen Grad von der Zusammensetzung der Kost abhängig. Dauernd läßt sich aber die mineralische Zusammensetzung des Blutes, bzw. des Serums nicht verändern, selbst nicht bei noch so tiefen Eingriffen in den Mineralstoffwechsel. Wiechowski konnte vielmehr zeigen, daß selbst bei hochgradig positiver Calciumbilanz durch übermäßige Calciumzufuhr der Calciumgehalt des Blutes unverändert bleibt.

Jedes einzelne Kation ist giftig. Nur ihr Zusammenwirken garantiert den normalen Ablauf der Zellfunktionen. Ein gewisser Antagonismus zwischen Calcium und Natrium in den Körperflüssigkeiten und von Magnesium und Kalium innerhalb der Organzellen wird vermutet. Ein ähnlicher Antagonismus zwischen den Anionen scheint nicht zu existieren. Jedes einzelne Organ scheint sein individuelles optimales Ionengleichgewicht zu besitzen (Spiro). Änderungen desselben haben auch Funktionsstörungen des Organismus zur Folge.

Bei allen Änderungen im Mineralstoffwechsel, sofern sie von physiologischen und pathologischen Funktionszuständen der Organe begleitet sind, kommt es nicht auf die Quantitäten der vorhandenen Mineralbestandteile an, sondern ausschließlich auf die Konzentration der einzelnen Ionen. Wird durch irgend einen Vorgang im Organismus die Ionisation aufgehoben, so hat das denselben physiologischen Effekt, als ob der betreffende Mineralbestandteil überhaupt nicht existiert!

Aus dem ermittelten Mengenverhältnis des Minerals an sich kann kein Schluß auf seine Wirkung gezogen werden.

Über die Erhaltung des Ionengleichgewichts im intermediären Stoffwechsel wacht die Niere. Der Urin wird sauer bei der Zunahme saurer Valenzen im Organismus, und alkalisch bei Ansteigen der basischen Valenzen. Der komplizierte Regulationsmechanismus zur Konstanterhaltung der drei grundlegenden physikalischen Eigenschaften des Blutes, nämlich der Isotonie, der Isoionie und der Isohydrie, arbeitet offenbar mit erstaunlicher Präzision. So bewegt sich z. B. die Isohydrie, d. h. die Konstanterhaltung der Wasserstoffionenkonzentration, in den engen Grenzen von $10^{-7{\cdot}28}$ bis $^{7{\cdot}40}$.

Daß Erkrankungen der Nieren, der Hauptregulatoren der Ionenverhältnisse im Körper, schwerste Störungen des Mineralstoffwechsels mit sich bringen müssen, ist verständlich und wird durch die Vorgänge

bei der Urämie illustriert. Aber auch bei Erkrankungen der Atemwege, der Kreislauforgane, des Verdauungsapparates sowie bei Stoffwechselkrankheiten entwickeln sich schwere Störungen der Ionenlage im Körper, sei es auf dem Wege chemischer, centralnervöser oder hormonaler Fehlsteuerung.

Physiologie und Klinik stehen erst im Beginn der Erkenntnis aller dieser für die Beurteilung des Mineralstoffwechsels so wichtigen Vorgänge. Die früher üblichen chemischen Aschenanalysen sind zweifellos nicht ausreichend zu ihrer Aufklärung. Das gesamte Basen-Säuren-Gleichgewicht muß in Zukunft im Rahmen des organischen Stoffwechsels berücksichtigt werden (Straub), wenn es sich darum handelt, tiefen Einblick in die Vorgänge des Mineralstoffwechsels und der so bedeutsamen elektrolytischen Dissoziation zu erschließen und die funktionellen Vorgänge im intermediären Ionenstoffwechsel zu erfassen. Ob dabei die Bedeutung der Ionenwirkung so entscheidend im Vordergrund des Mineralstoffwechsels bleiben wird, oder ob nicht doch auch specifische chemische Mineralwirkungen mehr zu ihrem Recht kommen werden, muß die Zukunft zeigen.

II. Unterernährung und Ernährungskuren.

(Sogenannte Mastkuren.)

Der gesunde Erwachsene erhält unter normalen Umständen sein Körpergewicht auf gleicher Höhe, u. zw. deshalb, weil er instinktiv sein Kostmaß so einstellt, daß sein Bedarf an Energie dadurch genau gedeckt wird. Wenn die Zufuhr der nötigen Energiemengen sinkt, sei es einfach durch ein vermindertes Angebot, wie bei bedürftiger sozialer Lage, bei erschwerten Verpflegungsverhältnissen sowie bei Menschen, die sich die Zeit zum Essen nicht nehmen oder bei denen der Appetit, bzw. die Resorption durch Erkrankungen des Magendarmkanals darniederliegt, dann tritt der Zustand ein, den wir als Unterernährung bezeichnen. In diesem Falle schwindet zunächst der Fettvorrat am Körper, während der Eiweiß-, d. h. Organ- und Muskelbestand noch intakt bleibt, vorausgesetzt, daß die Eiweißzufuhr die Grenzen des oben erläuterten Eiweißminimums von etwa 50—60 *g* pro Tag nicht unterschreitet. Wie viel der Körper an Fett einbüßt, hängt davon ab, wie viel Calorien der Körper zur Deckung seines Energieumsatzes selbst aufzuwenden hat, also von der Differenz zwischen Bedarf und Zufuhr. Hierbei liefert 1 *g* Fett (= 1·44 *g* Fettgewebe) = 9·3 Calorien. Wenn also beispielsweise ein bettlägeriger, 70 *kg* schwerer Mensch, der zur Bestreitung seines Umsatzes 2000 Calorien braucht, nur 1070 Calorien pro Tag bekommt, so muß er 930 selbst liefern aus seinem Glykogen- und Fettbestand. Letzterer müßte in diesem Fall um 144 *g* Fettgewebe = 100 *g* Fett pro Tag verringert werden. Ist das verfügbare Fettpolster ein gutes, so wird es diese Unterernährung, falls sie eine vorübergehende ist, ohne Schaden aushalten und später schnell wieder ausgleichen. Wer aber dauernd eine Eiweißbeschränkung in der Kost betreibt, die unter etwa 50—60 *g* pro Tag heruntergeht, begibt sich in eine Gefahrzone! Diese wird um so bedrohlicher, je größer der gleichzeitige Calorienmangel ist. Zwar haben uns die Beobachtungen in der Kriegszeit gelehrt, wie weitgehend zunächst die Anpassung des Organismus an eine längerdauernde Unterernährung sein kann, und daß in dem ersten Stadium der Unterernährung häufig ein Absinken der Verbrennungen in dem unterernährten Körper gegenüber einem normal

ernährten, also eine sparsame Einschränkung des Umsatzes tatsächlich erreicht werden kann, aber wir wissen auch heute, daß es hierbei schwer ist, auf die Dauer den Eiweißbestand zu schützen, selbst durch Erhöhung der Eiweißzufuhr! Und daß also der Eiweißumsatz zu einem sehr feinen Indikator werden kann für die Beurteilung, ob die Nahrung calorisch überhaupt ausreicht oder nicht. Wenn auf diesem Wege die Eiweißeinbußen des Körpers eine nicht unbeträchtliche Höhe erreicht haben, beginnt das zweite Stadium der Unterernährung, in welchem sich der Eiweißabbau ganz abnorm niedrig einstellt, wodurch N-Gleichgewicht erzwungen wird, sogar N-Ansatz erfolgen kann, selbst bei calorisch unzulänglicher Kost. Im Endstadium der Unterernährung läßt sich aber dann der Protoplasmazusammenbruch nicht mehr aufhalten: Die negative N-Bilanz wächst beträchtlich an und läßt sich auch schließlich durch Steigerung der Gesamtcalorienzufuhr nicht mehr beseitigen, ähnlich wie beim sog. prämortalen Eiweißzerfall im absoluten Hunger (Grafe). Praktisch kommt in der überwiegenden Zahl der Beobachtungen am Menschen in der Regel nur das sog. I. Stadium der Unterernährung in Betracht, bei welchem dann, wenn es länger dauert, gewaltige Mengen Depotfetts eingeschmolzen werden können, wie wir es ja an den erheblichen Gewichtsabnahmen der Bevölkerung in den Jahren unserer Verelendung sattsam erlebten, wo Gewichtsverluste von 20—30 *kg* keine Seltenheiten waren. Körperliche und geistige Ermüdbarkeit, Herabsetzung der allgemeinen Leistungsfähigkeit, allerhand Schwächezustände, erhöhte Reizbarkeit psychischer und auch kardiovasculärer Art waren die viel beobachteten Folgen. Es ist nicht zweifelhaft, daß, wie bereits oben angedeutet, eine gewisse Verminderung der immunbiologischen Resistenz und eine dadurch erhöhte Bereitschaft der Bevölkerung gegenüber allerhand chronischen Infektionsschäden (Tuberkulose, Chronioseptikämie u. dgl.) mit diesen Unterernährungsvorgängen im ursächlichen Zusammenhang steht, ebenso die Beeinträchtigung gewisser vegetativer Funktionen (Amenorrhöen, Laktationsstörungen!). Es ist wiederholt, auch von mir, darauf hingewiesen worden, daß speziell die Leber, mehr wie die übrigen parenchymatösen Organe, durch langdauernde Inanitionsperioden geschädigt wird und relativ hohe Gewichtsverluste aufweist. Der dadurch gesetzten Glykogenverarmung des Organs habe ich auch eine gewisse Bedeutung beim Zustandekommen von Parenchymerkrankungen der Leber durch infektiöse oder toxische Schädigungen zuerkannt, die sich zeitweise in unseren nordischen Großstädten so erschreckend vermehrt haben.

Bei chronischer Unterernährung ist die Tätigkeit mehr oder weniger aller Drüsen mit äußerer und innerer Sekretion bedroht: Talgdrüsen,

Schweißdrüsen, Mund- und Bauchspeicheldrüsen (Hungerglykosurie!), Magendrüsen, Schilddrüsen, Epithelkörperchen (Hungertetanie!), Keimdrüsen: Zusammenhänge, auf die Lichtwitz hinwies.

In solchen Fällen, in denen eine gewisse Abundanz der Friedensernährung zur Entwicklung von Stoffwechselerkrankungen diabetischer oder gichtischer Art beigetragen hatte, konnten Perioden chronischer Inanition sogar zunächst einen gewissen günstigen Einfluß auf das bestehende Stoffwechselleiden mit sich bringen. Korpulente, leichte Diabetiker verloren ihre Glykosurie, die Gichtanfälle robuster Gichtiker wurden seltener. Manche wollten das als eine neue Erscheinung und einen Fortschritt in der therapeutischen Erkenntnis der Stoffwechselkrankheiten deuten. Ganz zu Unrecht! Daß die allgemeine kalorische Beschränkung reichlich ernährter Diabetiker und Gichtkranker ein zweckmäßiger diätetischer Gesichtspunkt sei, ist eine alte klinische Erfahrung! Daß eine dauernde calorische Unterernährung aber für beide Stoffwechselkrankheiten üble Folgen bringen muß, darüber kann kein Zweifel sein. Gerade die schweren Diabetiker haben nach meinen eigenen umfangreichen Erfahrungen in jener Zeit der Verelendung besonders zu leiden gehabt und sind vorzeitig dem Koma zum Opfer gefallen.

Die relative Eiweißunterernährung, die also eine wesentliche Begleiterscheinung dauernder Unterernährung darstellt, ist aber nicht die einzige qualitative Nahrungsinsuffizienz, die bei der Verelendung vor allem der großstädtischen Bevölkerung in den letzten Jahren eine Rolle gespielt hat. Fettmangel, kombiniert mit Eiweißunterernährung, spielt da sicherlich gleichfalls eine erhebliche Rolle, speziell beim sog. Hungerödem, worauf auch Schittenhelm und Schlecht hingewiesen haben, besonders wenn noch dabei Kälte und Überanstrengung mitwirken. Kohlenhydratreichtum der Kost scheint hier geradezu die Entstehung dieser Krankheit zu befördern, die uns ja in den Kriegs- und Nachkriegsjahren nur allzuoft begegnet ist.

Osteomalacieartige Erkrankungen des Skeletts, die sog. Hungerostheopathien, scheinen gleichfalls durch qualitative Nahrungsinsuffizienzen hervorgerufen zu werden, wobei nicht nur organische, sondern auch anorganische Nahrungsstoffe eine gewisse Rolle spielen müssen.

Die hierdurch verursachten klinischen Zustandsbilder: Knochenbrüchigkeit, Knochenschmerzen, Paresen der Extremitäten —, die von Unkundigen für „Rheumatismus" gehalten wurden — Rachitis, bzw. osteomalacieähnliche Veränderungen der Knochen mit unverkalktem osteoidem Gewebe, erhöhte Bereitschaft für den Einbruch maligner Metastasen in das Skelettsystem, haben wir früher in glücklicheren Zeiten

kaum gekannt und höchstens ganz vereinzelt beobachtet. Es ist wahrscheinlich, daß beim Zustandekommen dieser Osteopathien, vielleicht auch des Hungerödems, das Fehlen gewisser Ergänzungsstoffe in der Nahrung eine Rolle spielt, Stoffe, deren Gegenwart zur Erhaltung des Lebens unerläßlich ist, die man heute mit Kasimir Funk als Vitamine zu bezeichnen pflegt. Ihre Bedeutung ist erst durch Forschungen des letzten Jahrzehnts richtig gewürdigt worden, und speziell die Kriegserfahrungen haben uns gelehrt, daß längere Abwesenheit von Vitaminen in der Kost unvereinbar ist mit der fortdauernden Gesundheit und das Auftreten von sog. Avitaminosen beim Menschen zur Folge hat, eigentümliche Krankheitsbilder, zu denen wir heute die Rachitis, Beri-Beri, Skorbut und Barlowsche Krankheit, vielleicht auch Pellagra rechnen dürfen (s. Kap. I, A.).

Von diesen Zuständen der quantitativen und qualitativen Unterernährung unterscheiden sich wesentlich diejenigen Ernährungsstörungen, die mit einem pathologisch vermehrten Eiweißzerfall einhergehen. Hierher gehören die durch das Fieber, durch vorgeschrittene Tuberkulose, Carcinom und bösartige Neubildungen, durch Basedowsche Krankheit u. s. w. verursachten Ernährungsstörungen. In solchen mit Kachexie einhergehenden Zuständen wird der Eiweißbestand des Körpers angegriffen, auch wenn genügend Eiweiß in der Nahrung zugeführt werden kann. In solchen Fällen kann es bei Calorienüberschuß in der Nahrung sogar geschehen, daß der Körper Fett ansetzt, trotzdem sein Organeiweiß zu Verlust geht. Wir sprechen dann von toxischem Eiweißzerfall, der diese Art der Ernährungsstörung von jener Unterernährung wesentlich unterscheidet. Man kann sie auch als Konsumption oder besser noch als kachektische Ernährungstörung bezeichnen. Der Stickstoffverlust kann zwar in diesem Falle durch exorbitante Kohlenhydrat- und Fettzufuhr unter Umständen gewaltsam unterdrückt werden, das hat aber keine praktische Bedeutung, da der hierzu erforderliche Nahrungsüberschuß auf die Dauer den Kranken gar nicht beizubringen ist. In diesen Fällen von kachektischer Ernährungsstörung leidet der Herzmuskel frühzeitig, was um so folgenschwerer ist, als infolge der Schwankungen im Vasomotoriusgebiet, wie sie die konsumierenden fieberhaben Erkrankungen mit sich bringen, besonders hohe Anforderungen an den Herzmuskel herantreten und das Zustandekommen von Circulationsstörungen mit Thrombosen, Embolien, Blutungen sowie des Herzkollapses befördern.

Zu den seltenen klinischen Beobachtungen gehören jene merkwürdigen Fälle von unaufhaltsamer Kachexie, die durch Erschöpfung zum Tode führen, ohne daß sich auch mit größter Sorgsamkeit irgend ein krankhafter Befund an den inneren Organen nachweisen läßt.

So beobachtete ich im Dezember 1921, zusammen mit seinem Hausarzt Dr. Liepelt, einen 40jährigen Herrn von 1·72 *m* Körperhöhe, der 1910 bei einem Körpergewicht von 57 *kg* eine vorübergehende Glykosurie dargeboten hatte und von da an eine beständige Abnahme seines Körpergewichts erfuhr, welches 1914 bereits auf 51·5 *kg* gesunken war, bei allgemeinem Wohlbefinden. Er wurde im Krieg sogar im Etappendienst verwendet. Die Gewichtsabnahme war völlig unaufhaltsam: 1916 = 47 *kg*, bis er seinem Leiden 1922 mit einem Gewicht von **34** *kg* erlag!

Abb. 1.

Hypophysäre Kachexie.

Auch bei genauester Untersuchung war keinerlei klinischer Befund bei ihm zu erheben, als eine geradezu groteske Abmagerung. Dabei hatte er einen leidlichen Appetit und war beruflich als Leiter eines industriellen Betriebes fast bis zu seinem Todestag tätig. Als ich ihn einige Monate vor seinem Tode untersuchte und photographieren ließ (s. Abb. 1), war er förmlich skelettiert und nirgends die geringste Spur Fettgewebe nachweisbar. Die Schädelbasisplatte ergab eine normale Sella turcica. Obduktion leider abgelehnt.

Diese progressiven unaufhaltsamen Kachexien sind zweifellos, worauf M. Simmonds[1]) zuerst hingewiesen hat, hypophysären Ursprungs und also endokrinen Charakters. Simmonds hat in 3 ähnlichen Fällen, die er im Laufe von 12 Jahren zu obduzieren Gelegenheit hatte, eine totale Zerstörung der Hypophyse, zweimal durch Geschwulstbildung (basophiles Adenom), einmal durch einen alten embolischen Prozeß, feststellen können, und deutet derartige Fälle als Folgen einer Hypophysenvernichtung mit Ausschaltung der inneren Sekretion dieses Organs. Auch in unserem Fall bleibt keine andere Erklärung, als daß hier ein mit Verödung der Hypophyse einhergehender, röntgenologisch nicht darstellbarer Prozeß stattgehabt haben muß, eine Annahme, die durch die vorübergehende initiale Glykosurie sehr wesentlich gestützt ward. Derartige Fälle von „hypophysärer Kachexie", bei welcher auch der völlige Ausfall der Achsel- und Schamhaare sowie der Zahnverlust als specifische Symptome zu werten sind, können lediglich mit einfach-atrophischen Zu-

[1]) M. Simmonds, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 7; 1916, Nr. 7.

ständen der Hypophyse einhergehen, werden aber auch bei anscheinend normaler Hypophyse beobachtet (A. Simons[1]).

In den verschiedenen Fällen von Ernährungsstörungen steht der Arzt zunächst vor der Aufgabe, die Ursache derselben zu ermitteln, deren Beseitigung vielfach zur Wiederherstellung der Gesundheit genügt.

Jeder Erfahrene weiß, daß der Kranke, der ein längeres Siechtum durchgemacht hat, ganz ähnlich, wie man das zuweilen bei Greisen findet, den richtigen Maßstab für die notwendige Nahrungszufuhr verlieren kann, ohne daß der Appetit dabei in irgend besonderem Maße gestört scheint. Solche Personen verlernen gewissermaßen das Essen und treiben, ohne es zu wissen, eine chronische Unterernährung, die sie der allmählichen Entkräftigung in die Arme führt. In solchen gar nicht seltenen Fällen kann nur dann der Fehler aufgedeckt werden, wenn der Arzt die tatsächliche Nahrungsaufnahme quantitativ ermittelt, und zwar dadurch, daß die 24stündige Nahrungsaufnahme mit der Wage bestimmt wird. Kennt er sich dann in der Berechnung einigermaßen aus, so wird er leicht feststellen können, wo der Fehler steckt. Wie viele derartige Entkräftigungszustände in der Rekonvaleszenz und vor allem im höheren Alter habe ich mit Strophantus, Digitalis, Eisen u. s. w. bekämpfen sehen, bei denen die einfache Berechnung und Regulierung der Ernährung wieder volle Leistungsfähigkeit herbeigeführt hat!

Eine daniederliegende Eßlust führt nicht selten Personen, die in aufreibenden Berufen und unregelmäßiger Lebensweise stehen, der Unterernährung zu, die dann ihrerseits in ihrem Fortgang zusammen mit den Berufsschädlichkeiten die Neurasthenie in ihren verschiedenen Formen auslöst. Die Regulierung der Lebensführung, der Tageseinteilung und Essenszeiten ist hier zuweilen die rationellste Bekämpfung der Unterernährung. Daß eine Unterernährung, die sich allmählich auf dem Boden einer Resorptionsstörung im Darme entwickelt hat, erst dann ausgeglichen werden kann, wenn normale Resorptionsverhältnisse wiederhergestellt worden sind und nicht sofort mit einer Überernährung bekämpft werden soll, bedarf keiner besonderen Erwähnung.

Bei den zur kachektischen Ernährungsstörung führenden oben erwähnten Krankheitszuständen muß neben der Bekämpfung der Erkrankung an sich das Körpereiweiß möglichst vor dem Zerfall geschützt werden, was durch Regulierung der Ernährung mit besonders reichlicher Zumessung von leicht resorbierbaren Kohlenhydraten zu geschehen hat.

---

[1]) A. Simons, Zbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 30, S. 125; Bd. 39, S. 191.

Das dankbarste Feld für eine rationelle, planmäßige Überernährung bieten diejenigen Fälle, in welchen aus den ebenerwähnten Gründen Ernährungsstörungen im Sinne einer chronischen Unterernährung mit neurasthenischen und nervösen Beschwerden einhergehen, Rekonvaleszenten, deren Ernährung daniederliegt und nicht zuletzt Ernährungsstörungen, welche mit jener Konstitutionsanomalie vergesellschaftet sind, die ihren Ausdruck in partiellen oder allgemeinen Erscheinungen der Enteroptose hat (Asthenia universalis). Die symptomenlose Enteroptose an sich bei ausreichendem Ernährungszustand ist nicht Gegenstand einer Ernährungskur. Uberhaupt muß gewarnt werden vor einer kritiklosen Überernährung! Es kommt leider oft genug vor, daß sog. Mastkuren ohne viel Zaudern zwangsweise durchgeführt werden, wo es sich um Störungen handelt, die mit einer Unterernährung nicht das geringste zu tun haben, sondern sich bei gut ernährtem Körper entwickelt haben: Hysterien und Neurosen, beginnende Tuberkulosen verschiedener Art werden vor allen anderen Erkrankungen besonders häufig das Opfer derartiger irrationeller Therapie. Es gehen dann oft genug gemästete muskelschwache „Fettlinge", wie sie v. Noorden einmal treffend genannt hat, aus dieser Behandlung hervor, die zu ihren Beschwerden noch die durch ihre Fettleibigkeit ausgelösten circulatorischen Behinderungen hinzugewonnen haben!

Ernährungskuren haben nur da einen Sinn, wo Ernährungsstörungen im Sinne einer Unterernährung mit krankhaften Zuständen in ursächlichem oder komplizierendem Zusammenhang stehen. Daraus ergibt sich auch anderseits, daß Magerkeit an sich, sofern sie mit gutem Wohlbefinden einhergeht, nicht Gegenstand einer Ernährungskur sein soll.

Wenn wir nun zu der Überzeugung gelangt sind, daß in einem Falle eine Überernährung durchgeführt werden muß, so haben wir uns dann den Weg klar zu machen, auf welchem wir in dem einzelnen Fall unser Ziel erreichen werden. Wenn es sich nur darum handelte, wahllos eine bestimmte Form einer sog. Mastkur in Anwendung zu bringen, wäre die Aufgabe einfach. Das ist freilich lange genug so gehandhabt worden, nachdem Weir-Mitchell erst einmal den Nutzen der Überernährung bei heruntergekommenen Nervösen und Hysterischen richtig erkannt und seine Mastmethode proklamiert hatte. Sie besteht darin, daß der in der Anstalt isolierte Kranke in strenger Bettruhe gehalten wird, dabei 2mal täglich 1 Stunde lang massiert und 2mal täglich $^1/_4$ Stunde steigend bis 1 Stunde faradisiert wird. Die ersten 4 Tage wird strenge Milchdiät durchgeführt, so daß alle 2 Stunden 100 cm^3 Milch genossen werden und bis zum 4. Tag das Tagesquantum auf 3 l

ansteigt. Die Milch muß schluckweise ausgetrunken werden und zur Aufnahme von $^1/_2$ *l* soll wenigstens $^1/_2$ Stunde verwandt werden. Dann werden allmählich Weißbrot, Kartoffelpüree, gebratenes Fleisch, Gemüse aller Art, Butter zugelegt. Diese schematische Form der Überernährung ist heute wohl ziemlich aus der Mode gekommen, glücklicherweise! Eine derartige „Mästung" im — womöglich noch abgedunkelten — Isolierzimmer bei völliger Vermeidung aller Muskelbewegung ist nicht allein unästhetisch, sondern auch irrationell und nicht das erstrebenswerte Ziel zweckmäßiger Ernährungskuren. Wir wissen, daß auch der unterernährte, an Muskeleiweiß verarmte Muskel, wenn die Eiweißzufuhr richtig gewählt und gleichzeitig der Muskel durch tägliche Übung zur Leistung angeregt wird, an Masse zu gewinnen vermag, was nicht erreichbar ist, wenn man, wie Weir-Mitchell, den Muskel zur Untätigkeit verurteilt. Muskelleistung steigert freilich den Energiebedarf, und das, was bei Muskelruhe an Energie gespart wird, kommt daher als Fett zum Ansatz. Wenn man also auf reine Fettmästung ausgeht, wird dies Ziel durch völlige Muskelruhe am schnellsten erreicht. Bei den meisten Ernährungskuren handelt es sich aber um die Beseitigung von Ernährungsstörungen des gesamten körperlichen Bestandes und nicht nur des Fettgewebes! Dazu kommt, daß der Erfolg einer derartigen Fettmästung, wie ihn die Weir-Mitchell-Kur erstrebt, häufig nur von sehr vorübergehender Dauer ist. Sowie die Gemästeten wieder aus ihrer Haft entlassen sind und ihre gewöhnlichen Muskelleistungen zu vollbringen haben, was ihnen um so schwerer fallen wird, je weniger der Muskel und je mehr das Fettpolster bei der Kur gewonnen hat, schwindet das Fettpolster wieder dahin und der Muskelapparat ist infolge der mangelnden Muskelarbeit noch leistungsunfähiger geworden. Es muß ferner hervorgehoben werden, daß die ausschließliche Milchnahrung, wie sie in den ersten Tagen der Weir-Mitchell-Kur angewendet wird, kein rationelles Mittel zur Überernährung darstellt. Sie ist im Verhältnis zu ihrem Volumen und dem Sättigungsgefühl, das sie produziert, calorienarm: 1 *l* hat etwa 600—650 Calorien und wird dazu vom Darm noch schlecht ausgenutzt, sogar am schlechtesten von sämtlichen tierischen Nahrungsmitteln, indem etwa der 10. Teil wieder im Stuhle verloren geht. Die ersten 4 Tage der Weir-Mitchell-Kur sind also direkt Tage der Unterernährung. Selbst 3 *l* Milch genügen nicht, um einen mittleren Energiebedarf zu decken.

Ich bin überhaupt der Meinung, daß es nicht erlaubt ist, bei einer so individuell verschiedenen Aufgabe, wie sie die Hebung von Ernährungsstörungen darstellt, ein bestimmtes Schema aufzustellen. Der Diätetiker wird sich zuerst klar zu machen haben, worauf es im einzelnen Falle

ankommt: Eine durch soziale Not und gehäufte Wochenbetten in Unterernährung gekommene Arbeiterin bedarf anderer Maßnahmen als der durch die Hetze des Berufs und die häufig vernachlässigten Mahlzeiten heruntergekommene wohlhabende Neurastheniker, eine abgemagerte Hysterische mit allgemeiner Enteroptose anderer als ein Kranker, der durch chronische Magendarmstörungen oder Lungentuberkulose in schwere Ernährungsstörungen verfallen ist.

Die Grundsätze, nach denen die Überernährung zu leiten ist, bleiben überall die gleichen: Es muß dafür gesorgt werden, daß in der Diätaufstellung bei ausreichender Eiweiß- und Vitaminzufuhr ein die Erhaltungskost übertreffender Calorienüberschuß vorhanden ist, und zwar in einer Form, die für den Ansatz am günstigsten ist. Es wäre unzweckmäßig, den Nahrungsüberschuß in Form des Eiweißes zu wählen. Wir haben oben gesehen, daß es nur unter besonderen Umständen gelingt, Eiweiß beim gesunden Erwachsenen zum Ansatz zu bringen. So begierig der Wachsende sowie der Rekonvaleszent das in der Nahrung dargebotene Eiweiß an sich reißt und es zum Aufbau, bzw. Wiederaufbau seiner Gewebe verwendet, so schwer ist es bei dem Gesunden, nicht mehr Wachsenden, einen Eiweißansatz zu erzwingen. Daß es unter besonders gewählten Versuchsbedingungen möglich ist, haben bereits die Beobachtungen von v. Noorden und Krug[1]), vor allem von Bornstein[2]), Pflüger[3]), Lüthje u. Berger[4]) gelehrt. Wenn man eine gesteigerte Eiweißzufuhr bei gleichzeitiger hoher Calorienzufuhr und Muskelarbeit bei einem Menschen erzwingt, so kann Stickstoffretention erzielt werden, und es ist wahrscheinlich gemacht, daß der retinierte Sticktoff zu Eiweiß regeneriert wird. Dieses Eiweiß wird offenbar in den Zellen als eine Art von Reserveeiweiß, wie es v. Noorden genannt hat, aufgestapelt und ist dadurch vielleicht im stande, die Qualität der Zelle zu bessern. Die Quantität der Zellen im Körper bleibt durch diese „Eiweißmast" unverändert. Es ist aber nur ein verhältnismäßig kleiner Teil, welcher von dem zugeführten Eiweißüberschuß zur Retention gebracht werden kann. Durch vermehrte Eiweißzufuhr wird, wie bereits oben auseinandergesetzt wurde, vor allem die Stickstoffausfuhr gesteigert und die Gesamtverbrennungen können sich durch abundante Eiweißzufuhr bis auf 40% erhöhen, unabhängig vom Calorienbedarf infolge der specifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes. Überflüssige Steigerung der Verbrennungen, erhöhte Stickstoffausfuhr und Überflutung des inter-

[1]) Krug, v. Noordens Beiträge 1894, 2, 83. – [2]) Bornstein, Berl. klin. Wochenschr. 1898, 791; Pflügers Arch. 1901, Bd. 83, S. 540. – [3]) Pflüger, Pflügers Arch. 1899, Bd. 77, S. 425. – [4]) Lüthje u. Berger, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 81, S. 278.

mediären Stoffwechsels durch die schädlichen Eiweißschlacken sind die Nachteile der abundanten Eiweißkost bei der Ernährung des gesunden Erwachsenen. Wenn als Eiweißträger nicht Pflanzeneiweiß, Milcheiweiß, Eiereiweiß gewählt wird, sondern gar Fleisch, so tritt noch die Schädlichkeit der Harnsäure-, bzw. Purinkörperüberschwemmung hinzu, die wir im Kapitel der Gicht näher zu erörtern haben werden.

Wenn es aber darauf ankommt, einen wachsenden Körper oder einen Rekonvaleszenten, der bei seiner Erkrankung schwere Eiweißeinbuße erlitten hat, zu ernähren, dann muß die Eiweißration höher bemessen werden, als das Eiweißminimum (50—60 *g*) es erfordert. Es kann sogar bis auf das Doppelte und Dreifache dieses Minimalmaßes gestiegen werden. In Fällen, wo die Ernährungsstörung auch zu Schädigungen des Muskel- und Organbestandes geführt hat, ist ein gewisser Überschuß über das Eiweißminimum ebenfalls rationell, besonders dann, wenn durch zweckmäßige Muskelübung der Muskelansatz befördert wird. Über eine Eiweißzufuhr von 100 bis 120 *g* hier hinauszugehen, hat keinen Wert. Auch ist es keineswegs nötig oder wünschenswert, daß das Eiweiß nur in Form von Fleisch gereicht werde, sondern das Milch- und Eiereiweiß soll einen beträchtlichen Teil der Eiweißzufuhr ausmachen.

Durch Kohlenhydrate wird Eiweiß relativ am besten vor der Verbrennung geschützt. Wenn es also gilt, gesteigerten Eiweißzerfall im Körper bei konsumierenden Krankheiten nach Möglichkeit einzuschränken, so eignen sich dazu am besten die Kohlenhydrate, ganz abgesehen davon, daß ihre Verdaulichkeit eine besonders günstige ist. Wir werden also in solchen Fällen durch Zufuhr von Saccharide, Disaccharide und Polysaccharide in der Form von Traubenzucker, Milchzucker, Maltose und durch feine Weizen-, Mais- und Reismehle, Grieß, Reis am meisten leisten. Speziell das feine Weizenbrot hat als Kohlenhydratträger von allen Kohlenhydratnahrungsmitteln die größte Bedeutung, da in jeder anderen Form die Kohlenhydrate zur Zubereitung ziemlich viel Wasser brauchen. Wir erhöhen die Wasserarmut, also den Nährwert durch das Rösten oder Toasten des Weißbrotes.

Wird der Überschuß über die Erhaltungskost in Form von Kohlenhydraten geboten, so werden etwa 90% der Kohlenhydrate als Glykogen angesetzt oder, wenn die Glykogenspeicher gefüllt sind, als Fett. Bis zu 10% des Kohlenhydratüberschusses werden verbrannt, infolge der specifisch-dynamischen Energie der Kohlenhydrate, die im Gegensatz zu derjenigen des Eiweißes, welches im Überschuß fast völlig verbrennt, also viel geringer ist. Mehr als 300 *g* Kohlenhydrat pro Tag können indessen schwer bewältigt werden.

Ganz einseitige Kohlenhydraternährung bei Abwesenheit von Eiweiß in der Nahrung scheint auch bei erheblichem Calorienüberschuß sowohl bei Tieren (Hunden, Schweinen) als auch beim Menschen nur verhältnismäßig geringfügige Gewichtszunahme, oft sogar Gewichtsabnahme zu bringen, unter sehr beträchtlichem N-Verlust, trotz starker Einschränkung des Eiweißumsatzes (Grafe). Starke Wasserabgabe des Körpers unter derartig einseitiger Kohlenhydratmast scheint hier hauptsächlich die Körpergewichtskurve zu bedingen. Zulagen von Eiweiß zu den großen Kohlenhydratmengen verwandelten in den Grafeschen Versuchsreihen die stark negative Wasserbilanz sofort in eine deutlich positive. Das sind zwar interessante, aber gewaltsame und in der Praxis nicht durchführbare Versuchsanordnungen.

Weitaus am günstigsten in bezug auf den Ansatz verhalten sich die Fette, denn sie werden zu 100%, also völlig angesetzt, wenn ihre Zufuhr den Energiebedarf überschreitet, da ihre specifische dynamische Energie gleich Null ist.

Nach Abzug der specifisch-dynamischen Energie leisten z. B. für den Fettansatz 10 *g* Fett ebensoviel wie 28·4 *g* Kohlenhydrate oder wie 31·3 *g* Eiweiß = 188 *g* Fleisch, wie es vom Fleischer bezogen wird.

Davon muß auch bei der Kostaufstellung Nutzen gezogen werden und den Fetten in geeigneter Form ein hervorragender Platz bei der Überernährung eingeräumt werden. Eigelb, Butter, Sahne, also emulgierte Fette, sind da vor allen Dingen heranzuziehen. Die nicht emulgierten Fette werden in möglichst fein verteilter Form, z. B. in den Gemüsen, im Kartoffelpüree am besten ertragen, während fettes Fleisch, Speck u. dgl. den Appetit wegen ihrer schweren Verdaulichkeit zu sehr stören, als daß sie in größeren Mengen verwendet werden könnten.

Die Bedeutung des Fettes für die Überernährung ist bereits auch von F. Hirschfeld, von v. Noorden gebührend betont worden.

Der Alkohol in mäßigen Gaben erleichtert bei denjenigen Unterernährten, die an Alkohol gewöhnt sind, die Überernährung. Er erleichtert vor allem die Fettzufuhr. Einige Tropfen Kognak in die Milch, Rotwein oder Portwein mit Eigelben angerührt, ein Gläschen leichten Weines zur Mahlzeit, ein Glas gutes kohlenhydratreiches Bier (Kulmbacher, Porter u. s. w.) zur Abendmahlzeit unterstützt oft die Durchführung der Vorschriften. Der Caloriengewinn durch die Zufuhr des Alkohols (1 *g* = 7 Calorien) kann keine wesentliche Rolle spielen, weil die zu erlaubenden Alkoholmengen zu klein sind, als daß sie calorische Bedeutung gewinnen dürften.

Die Verdaulichkeit der Nahrungsmittel spielt natürlich in der Auswahl der Kostordnung eine hervorragende Rolle. Der Begriff der Ver-

daulichkeit deckt sich, wie wir wissen, mit der Geschwindigkeit, mit welcher die Speisen im Magen von den Verdauungssäften angegriffen werden und aus dem Magen in den Darm übergehen.

Die nun als schwerverdaulich bekannten Speisen zeichnen sich durch eine lange Verweildauer im Magen aus.

Penzoldt hat systematisch festgestellt, wie lange gewisse Gewichtsmengen von Nahrungsmitteln im Magen verweilen und darnach eine Art von Verdaulichkeitstabelle aufgestellt.

Es verließen den Magen in:

1–2 Stunden inkl.:

100–200 *g* Wasser, rein
220 „ Wasser, CO_2-haltig
200 „ Tee } ohne Zutat
200 „ Kaffee } ohne Zutat
200 „ Kakao } ohne Zutat
200 „ Bier
200 „ leichte Weine
100–200 „ Milch, gesotten
200 „ Fleischbrühe ohne Zutat
100 „ Eier, weich

2–3 Stunden:

200 *g* Kaffee mit Sahne
200 „ Kakao mit Milch
200 „ Malaga
200 „ Ofner Wein
300–500 „ Wasser
300–500 „ Bier
300–500 „ Milch, gesotten
100 „ Eier, roh und Rührei, hart oder Omelette
100 „ Rindfleischwurst, roh
250 „ Kalbshirn, gesotten
250 „ Kalbsbries, gesotten
72 „ Austern, roh
200 „ Karpfen, gesotten
200 „ Hecht, gesotten
200 „ Schellfisch, gesotten
200 „ Stockfisch, gesotten
150 „ Blumenkohl, gesotten
150 „ Blumenkohl als Salat
150 „ Spargel, gesotten

2—3 Stunden:
150 *g* Kartoffel, Salzkartoffel
150 „ Kartoffel als Brei
150 „ Kirschenkompott
150 „ Kirschen, roh
70 „ Weißbrot, frisch- und alt, trocken oder mit Tee
70 „ Zwieback, „ „ „ „ „ „ „
70 „ Brezel
50 „ Albert-Biskuits

3—4 Stunden:
230 *g* junge Hühner, gesotten
230 „ Rebhühner, gebraten
220—260 „ Tauben, gesotten
195 „ Tauben, gebraten
250 „ Rindfleisch, roh, gekocht
250 „ Kalbsfüße, gesotten
160 „ Schinken, gekocht
160 „ Schinken, roh
100 „ Kalbsbraten, warm und kalt, mager
100 „ Beefsteak, gebraten, kalt oder warm
100 „ Beefsteak, roh, geschabt
100 „ Lendenbraten
200 „ Rheinsalm, gesotten
72 „ Kaviar, gesalzen
200 „ Neunaugen in Essig, Bücklinge geräuchert
150 „ Schwarzbrot
150 „ Schrotbrot
150 „ Weißbrot
100—150 „ Albert-Biskuits
150 „ Kartoffeln, Gemüse
150 „ Reis, gesotten
150 „ Kohlrabi, gesotten
150 „ Möhren, gesotten
150 „ Spinat, gesotten
150 „ Gurkensalat
150 „ Radieschen
150 „ Äpfel

4—5 Stunden:
210 *g* Tauben
250 „ Rindsfilet gebraten
250 „ Beefsteak, gebraten

4—5 Stunden:

250 *g* Rindszunge, geräuchert
100 „ Rauchfleisch in Scheiben
250 „ Hase, gebraten
240 „ Rebhühner, gebraten
250 „ Gans, gebraten
280 „ Ente, gebraten
200 „ Heringe in Salz
150 „ Linsen als Brei
200 „ Erbsen als Brei
150 „ Schnittbohnen, gesotten

Nicht allein die Verweildauer im Magen entscheidet über den Wert eines bestimmten Nahrungsmittels, sondern auch die Resorptionsfähigkeit desselben ist von Bedeutung, und manche Nahrungsmittel gehen zu verhältnismäßig großem Prozentsatz wieder unverdaut durch den Darm ab: So hat Rubner festgestellt, daß z. B. von gelben Rüben 20·7% durch den Stuhl wieder verloren gehen, von Roggenbrot aus ganzem Korn gemahlen 20%, von Pumpernickel 19·3%, von Schwarzbrot 15%, von grünen Bohnen 15%, von Wirsingkohl 14·9%, von der Kartoffel 9·4%, während hingegen von den gut ausnutzbaren Nährstoffen Weißbrot nur zu 3·7% im Kot wiedererscheint, Reis, Makkaroni zu 4·1 resp. 4·3%, Eier zu 5·2%. Daß die Milch zu den verhältnismäßig schlecht ausnutzbaren Nährstoffen gehört, haben wir bereits erwähnt. Je nach der aufgenommenen Menge gehen 8—10%, nach Rubner im Mittel 8·8% unresorbiert wieder im Kot ab!

J. König[1]) berechnet den Ausnutzungskoeffizienten für verschiedene Nahrungsmittel folgendermaßen:

Nahrungsmittel	in Prozenten der verzehrten Menge werden ausgenutzt			
	Trockensubstanz	Stickstoffsubstanz	Fett	Kohlenhydrate
I. Tierische Nahrungsmittel:				
1. Milch:				
a) bei Kindern	96·0	95·5	97·0	99·0
b) bei Erwachsenen . . .	94·5	93·5	95·0	99·0
2. Käse	92·0	95·0	90·0	—
3. Eier	95·0	97·0	95·0	—
4. Fleisch:				
a) von Schlachttieren . .	95·5	97·5	94·0	—
b) von Fischen	95·0	97·0	91·0	—
5. Schlachtabgänge	90·0	89·0	92·0	—

[1]) J. König, Nährwerttafel. J. Springer 1913.

Nahrungsmittel	in Prozenten der verzehrten Menge werden ausgenutzt			
	Trocken-substanz	Stickstoff-substanz	Fett	Kohlen-hydrate
II. Pflanzliche Nahrungsmittel:				
1. Weizenmehl, bzw. Weizenbrot:				
a) feines	95·0	81·0	75·0	98·5
b) mittelfeines	93·5	75·0	60·0	97·5
c) grobes	90·0	72·0	55·0	92·5
2. Roggenmehl, bzw. Roggenbrot:				
a) feines	93·0	73·0	—	95·8
b) mittelfeines	88 5	68·0	—	93·3
c) grobes	84·0	60·0	—	90·0
3. Reis	96·0	80·0	93:0	99·0
4. Maismehl	93·5	83·0	70·0	96·5
5. Hülsenfrüchte, Erbsen, Bohnen:				
a) mit Schale	80·5	70·0	30·0	92·5
b) als Mehl	90·5	84·5	40·0	95·0
6. Kartoffeln	93·0	78·0	97·5	95·8
7. Gemüse	82·0	72 0	93·0	83·5
8. Pilze	80·0	70·0	—	—
9. Kakao	—	41·5	94·5	93·0
III. Gemischte Nahrung:				
1. Viel tierische Nahrungsmittel	95·0	91·0	95·0	97·0
2. Wenig tierische Nahrungsmittel	90·0	78·0	86·0	93·0
3. Mittlere Menge tierischer Nahrungsmittel	94·0	85·0	92·0	95 0

Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, daß sowohl die Verdaulichkeit als auch die Resorbierbarkeit der Nährstoffe erheblichen individuellen Schwankungen unterliegt. Es hängt viel davon ab, wie die Zubereitung geschieht, ob die mechanische Zerkleinerung und Durchspeichelung der Nahrungsmittel beim Kauen eine mehr oder minder sorgfältige und wie die jeweilige Disposition des Essers ist.

Bezeichnung der Personen	Körpergewicht	Rohnährstoffe			Ausnutzbare Nährstoffe			Nährstoff-Verhältnis Nh.: Nfr. wie 1:	Energie-	
		Stickstoff-Substanz	Fett	Kohlenhydrate	Stickstoff-Substanz	Fett	Kohlenhydrate		Rohwerte	Reinwerte
	kg	*g*	*g*	*g*	*g*	*g*	*g*		Cal.	Cal.
Kinder im Alter von:										
1 bis 2 Jahren . . .	6–11	2·8	5·5	9·5	2·7	5·3	9·4	8·3	103	100
2 „ 4 „ . . .	11–15	3·5	3·0	9·8	3·3	2·9	9·7	5·0	84	81
6 „ 8 „ . . .	16–30	2·7	1·8	10·0	2·4	1·7	9·6	5·4	70	67
16 „ 18 „ . . .	40–60	1·8	1·4	6·0	1·6	1·3	5·7	5·3	46	43
Erwachsene bei:										
Ruhe	70	1·4	0·7	5·7	1·2	0·6	5·4	5·8	36	33
mittlerer Arbeit		1·7	0·9	7·0	1·5	0·8	6·7	5·4	45	42
schwerer „		2·0	1·4	6·5	1·7	1·3	6·2	5·0	49	45
Im Alter	–	1·4	0·9	5·0	1·3	0·8	4·8	5·2	36	33

Manche Menschen resorbieren z. B. die Milch schlecht, weil sie bei ihnen sofort Durchfall erzeugt, wieder andere leiden unter dyspeptischen Erscheinungen, wenn sie Eier genießen u. s. f. So ist die Bedeutung der einzelnen Nährstoffe ihrem nutzbaren Reincalorienwert nach nicht für jedes Individuum gleich, ganz abgesehen davon, daß noch Unterschiede im Energiebedarf für verschiedene Altersstufen und bei verschiedener Arbeit für die Körpergewichtseinheit zu berücksichtigen sind, wie sie die vorstehende, J. Königs Nährwerttafel entnommene Tabelle zeigt, die die Zufuhrmengen für die Körpergewichtseinheit, nämlich für 1 Körperkilo ausdrückt.

Bei jeder Kostordnung, die sich in ihrer Form von einer gewöhnlichen gemischten Kost weiter entfernt, ist besonders darauf zu achten, daß genügend Vitamine verabfolgt werden, in Form von Früchten, Fruchtsäften, grünen Gemüsen, Milch, Eier, Butter, u. zw. in möglichst frischem Zustand, damit nicht durch längerdauernde Hitzeeinwirkung, wie das bei Konserven vielfach der Fall ist, der Vitamingehalt vernichtet ist.

Ein sehr wichtiger Faktor für die erfolgreiche Ernährung, den der Diätetiker von jeher hoch eingeschätzt hat und den auch die moderne experimentelle Physiologie dem Verständnis erschlossen hat, ist der Appetit. Durch die vortrefflichen Untersuchungen des russischen Verdauungsphysiologen Pawlow sind wir mit dem komplizierten Reflexmechanismus bekannt geworden, der die Abscheidung wirksamer Verdauungssäfte aus den Verdauungsdrüsen des gesamten Darmtractus beherrscht. Wir haben erfahren, daß durch den vorbereitenden Akt des

Kauens, durch den Geruch der willkommenen Nahrung, ja schon durch die Vorstellung derselben auf rein psychischem Wege über die vegetativen Centren im Zwischenhirn die Sekretion der Verdauungssäfte in Fluß kommt, so daß dann beim Eintritt der Speisen in den Magen bereits wirksames Sekret auf sie wartet und daß der wirksame Magensaft, sowie er in das Duodenum eintritt, dadurch wieder zu einem Reiz für die Absonderung der Bauchspeichelsäfte und Darmsäfte wird. Ich habe mich seinerzeit selbst gelegentlich von Untersuchungen im Pawlowschen Sinne am menschlichen Fistelträger mit Verwunderung davon überzeugt, wie prompt die Magensaftabscheidung rein durch die Vorstellung in Fluß kommen kann. Ich war mit dem Auffangen des Nüchternsekretes aus dem Magen des hungrigen Fistelträgers beschäftigt. Plötzlich begann aus dem bis dahin nicht secernierenden Magen klarer salzsäure- und fermentreicher, wirksamer Magensaft zu strömen, u. zw. in dem Moment, als ein mit Butter bestrichenes Weißbrot von der Schwester hereingebracht wurde, nach welchem der Hungrige mit begehrlichen Blicken hinschielte. Als das Brot unauffällig seinen Blicken entzogen wurde, versiegte die Sekretion des wirksamen Magensaftes sofort wieder. Das war also ein auf dem rein psychischen Weg der Vorstellung gewonnener wirksamer „Appetitsaft" (Pawlow)!

Derartige Beobachtungen müssen uns ein Ansporn sein, auch dem zu Ernährenden die Nahrungsaufnahme recht begehrlich zu machen und so seinen Appetit, d. h. also die die Verdauung vorbereitende Saftabsonderung zu reizen. Ein gefälliges Servieren der Speisen, appetitliches Zurichten der Platten, reine Servietten u. dgl. sind heute keine Imponderabilien mehr, seitdem wir eben wissen, daß alles das safterzeugend wirkt.

Darum sind auch die gewaltsamen Fütterungsmethoden, sogar mit der Schlundsonde, wie sie bei Debove als Suralimentation forcée bezeichnet werden, ganz abgesehen von der Unmenschlichkeit der Methode beim Geistesnormalen etwas Unphysiologisches. In Fällen von Nahrungsabstinenz, in welchen durch psychische Erkrankung die freie Willensbestimmung ausgeschlossen ist, kann natürlich unter Umständen eine gewaltsame Sondenernährung notwendig werden, um die Fortdauer des Lebens zu erhalten.

Um einen darniederliegenden Appetit wieder zu heben, genügt es freilich häufig genug nicht, durch Gefälligkeit und Appetitlichkeit in der Bereitung des Mahles und der Nahrungsaufnahme den „Appetitsaft" zu reizen, zumal, wenn schon an sich mehr oder minder ausgesprochene Störungen der Saftsekretion vorliegen. Wenn solche vermutet werden, empfiehlt es sich auch nach meinen Erfahrungen, der Überernährungskur eine funktionelle Magenprüfung voraus-

zuschicken. Stellt sich dann z. B. heraus, daß die Saftsekretion mehr oder weniger darniederliegt, wie das bei Unterernährten sehr häufig der Fall ist, so ist es ratsam, durch Verabreichung einer indifferenten Kochsalzquelle frühmorgens (Kissinger Rakoczy-, Homburger Elisabethquelle, Wiesbadener Kochbrunnen u. s. w.) in kleineren Mengen, ca. 150—250 *g*, anregend auf die Saftsekretion zu wirken, und den Chymus während der Mahlzeiten annähernd auf dem richtigen Säuregrad zu erhalten durch Verabreichung von Salzsäure oder Acidolpepsin. Nur dürfen hierbei nicht zu kleine Dosen gewählt werden und meist wird der Grad der normalen Acidität, der doch angestrebt werden soll, unterschätzt. Die offizinelle Salzsäure vom spec. Gew. 1·124 enthält ca. 25% HCl, das offizinelle Acid. hydrochl. dilutum, welches sich aus Acid. hydrochl. und dest. Wasser zu gleichen Teilen zusammensetzt, also $12^1/_2$% HCl. Demnach enthalten 20 Tropfen unverdünntes Acid. hydrochl. dil. = 0·12 *g* HCl. Diese Menge würde also gerade ausreichen, um 60 *g* salzsäurefreien Mageninhalt auf die normale Acidität zu bringen, die ca. 0·2% HCl betragen soll! Wir sehen also, wie ungenügend eine derartige Salzsäuremedikation ist, wie sie gewöhnlich in der Praxis gehandhabt wird, wo die verabreichten Mengen oft noch erheblich unter dieser beispielsweisen Gabe von 20 Tropfen reinem Acid. hydrochl. dil. liegen. Man muß, wenn man einigermaßen rationelle Salzsäuretherapie treiben will, mehrmals während der Mahlzeit 20—30 Tropfen Acid. hydrochl. dil. ordinieren und wird dann immer noch hinter der normalen Acidität zurückbleiben, wenn die Sekretion einigermaßen darniederliegt.

Von appetitanregenden Mitteln können die Bittermittel, die Amara, in ihrer verschiedenen Form in solchen Fällen zuweilen mit Nutzen verwendet werden. So die einfachen Amara: Tincturae Chinae, Tincturae Strychni, Tincturae gentianae aa., davon $^1/_4$ Stunde vor der Mahlzeit in etwas Wasser oder Wein, oder auch Extractum Chinae Nanning in der gleichen Verabreichungsweise. Ganz gut wirkt auch zuweilen das Angosturabitter teelöffelweise vor der Mahlzeit. Vom Orexinum tannicum habe ich eine deutliche appetitreizende Wirkung nur selten wahrnehmen können. Man kann es versuchen in Dosen von 0·3 bis 0·5 *g* als Oblatenpulver, mit Nachtrinken einer kleinen Tasse warmer Bouillon $^1/_4$ Stunde vor der Mahlzeit.

Bei den bei Unterernährten seltener anzutreffenden hypersekretorischen Zuständen und gesteigerter Schleimproduktion ist die Verabreichung von einem Glas einer angewärmten glaubersalzhaltigen Quelle: Karlsbader Mühlbrunn, Neuenahrer Sprudel, Mergentheimer Karlsquelle u. dgl., empfehlenswert, was eventuell im Laufe des Vormittags noch einmal wiederholt werden kann.

Eine völlige Ruhekur im Bett ist nur dann wünschenswert, wenn es sich um schwere Erschöpfungszustände Unterernährter handelt, die durch die Ernährungskur gehoben werden sollen. Bei einfacher Unterernährung wird man indessen günstigere und dauernde Resultate erreichen, wenn man die Überernährung mit leichten körperlichen Übungen verbindet, schwedische Gymnastik und Spaziergänge, die aber nicht bis zur Ermüdung verlangt werden dürfen. Während der Zeit der Magenverdauung muß Ruhe sein! Der Hauptmahlzeit, die bei solchen Kuren in die Tagesmitte verlegt werden soll, muß wenigstens eine $1^1/_2$stündige Bettruhe folgen, die sich zweckmäßig mit einer Wärmeapplikation auf die Magengegend verbindet und womöglich mit einer Liegekur im Freien. Das erste Frühstück wird im Bett genommen, dann folgt eine Ganzabreibung mit Seewasser oder Franzbranntwein, eventuell mit einer Ganzmassage. Bei erregten Personen mit schlechtem Schlaf werden des Abends vor der Abendmahlzeit mehr oder minder protrahierte warme Fichtenextraktbäder oder einstündige feuchte Ganzpackungen oft mit Nutzen verwandt.

Von Wichtigkeit ist das Herausnehmen des Kranken aus seinem Milieu, wenn man nicht die volle Garantie für eine völlig ungestörte Kur im Hause haben kann, wie sie z. B. bei Frauen, die einem Haushalte vorstehen, von vornherein meist ausgeschlossen ist.

Obwohl ich es grundsätzlich für verkehrt halte, sich in der Nahrungszufuhr bei einer Ernährungskur an ein bestimmtes Schema zu halten, weil eben individuelle Eigentümlichkeiten hierbei in weitestgehender Weise zu berücksichtigen sind, möchte ich doch des Beispiels halber hier anführen, wie sich im Einzelfall eine Vorschrift ungefähr zusammensetzen kann und in welcher Weise aus der Berechnung ersehen werden muß, ob sie den Anforderungen genügt. Zur Berechnung von Nährwerten verweise ich auf die Tabellen am Schlusse des nächsten Kapitels.

8 Uhr morgens:

g		KH	Fette	Eiweiß	N	Calorien
250	Rahm	10·57	56·65	9·4	1·5	607
100	Kaffee	–	–	–	–	–
100	Weißbrot	56·6	–	7·06	1·2	265
30	Butter	0·15	25·3	0·22	0·03	237
20	Zucker	20 0	–	–	–	82
		87·32	81·95	16·68	2·73	1191
	Dazu eventuell noch					
100	= 2 Eier	–	10·9	11·3	1·8	150
36	= oder 2 Eigelbe	–	10·0	5·2	0·8	116
50	oder Speck	–	47·8	–	–	445

Auf diese Weise werden also im ersten Frühstück 1200–1600 Calorien dargeboten. Statt dieses Frühstücks können auch z. B. Quaker Oats oder Hohenlohes Haferflocken mit Milch oder Rahm (Porridge) gereicht werden, worin noch reichlich Butter untergebracht werden kann, so daß die Calorienwerte des obigen Frühstücks erreicht oder noch übertroffen werden können. Diese Mahlzeit kann auch eventuell auf zwei Zeiten verteilt werden.

10 Uhr vormittags:

g		KH	Fette	Eiweiß	N	Calorien
200	Fette Bouillon mit 2 Eigelben . . .	5·16	12·0	5·76	0·9	156
30	Cakes	21·9	1·5	3·3	–	117
20	Butter	–	16·9	–	–	158
		27·06	30·4	9·06	0·9	431

Statt dessen kann man auch eine Grütze darreichen oder eine Eiermilch (250 *g* Milch, 2 Eier geschlagen, eventuell etwas Vanille, 20 *g* Zucker), die ca. 400 Calorien enthält, oder geröstetes Brot mit reichlich Butter und Kaviar, welcher in 10 *g* etwa 24 Calorien enthält.

1 Uhr, Mittagsmahlzeit:

g		KH	Fette	Eiweiß	N	Calorien
200	Fette Bouillon mit Grieß, Reis, Tapioka u. s. w.	5·0	4·0	0·6	0·1	ca. 40
100	Gebratenes Fleisch	–	2·0	25·0	4·0	121·1
200	Gemüse mit reichlich Butter	–	16–20	ca. 5·0	–	ca. 170 bis 207
	oder Makkaroni, Reis, Nudeln mit viel Butter und Sahne, wodurch die Calorienzufuhr um 600–800 Calorien leicht erhöht werden kann					
200	Kartoffelbrei mit Butter	–	30·0	6·0	1·0	ca. 300
	Kompott von gekochtem Obst . . .	–	–	–	–	50–100
200	Flammeri	38·6	7·2	6·6	1·0	ca. 250
	oder leichte Kohlenhydratpuddings, Fruchtomelettes u. s. w. oder etwas Rahmkäse, z. B. Crême de Normandie (= Gervais en pot), mit welchem man in 20 *g* ca. 100 Calorien zuführt, dazu geröstetes Brot oder Salzcakes mit Butter					

So werden also insgesamt bei der Mittagsmahlzeit leichtlich 900–1200 Calorien geboten, bei gutem Appetit noch erheblich mehr.

4 Uhr, Vesper:

g		KH	Fette	Eiweiß	N	Calorien
250	Rahm, eventuell mit Tee oder Kaffee oder eine Eiermilch, 250 g Milch, 2 geschlagene Eier, 20 g Zucker = ca. 400 Calorien oder 2 Tassen Kakao (= 340 Calorien) mit Zwiebacken oder Biskuit o. dgl.	10.57	56·65	9·4	1·5	607

8 Uhr abends:

Die Abendmahlzeit sei leicht verdaulich, die englische Tischzeit ist für derartige Ernährungskuren unzweckmäßig und wird besser während der Dauer derselben aufgegeben.

Reis, Grieß, Tapioka, Maizena, Mondamin in Milch gekocht, mit eingerührter Butter, in welcher Form leicht 300–400 Calorien verabfolgt werden, dazu geröstetes Weißbrot mit Butter oder Zwiebacke oder von Brosamen befreites Weißbrot mit Butter, allenfalls eine kleine Zulage von kaltem, feingeschnittenem Braten oder geschabtem Schinken oder eine Eierspeise.

III. Die extrabuccale, bzw. parenterale Ernährung.

Sondenernährung, Rectalernährung, subcutane und intravenöse Ernährung.

Die extrabuccale Ernährung tritt dann in ihr Recht, wenn der Weg der natürlichen Ernährung nicht eingehalten werden kann oder darf. Am häufigsten tritt dieser Fall ein bei Erkrankungen, die zur Verengerung oder Verschließung des Ösophagus führen: Narbenstenose oder Neubildung der Speiseröhre oder des Mageneinganges, mediastinale Raumbeengungen durch Tumoren oder Aneurysmen, geschwürige Prozesse oder Verätzungen im oberen Gebiet der Speiseröhre, die zu Dysphagie führen, endlich Erkrankungen des Magens. Hierher gehört das unstillbare Erbrechen aus funktionellen oder organischen Ursachen, heftige Kardialgien bei chronischem Ulcus und schließlich die Magenblutungen.

Handelt es sich um einfache psychogene Nahrungsabstinenz, wie wir sie z. B. bei den Geisteskranken nicht selten zu bekämpfen haben, so bedarf es im allgemeinen nicht der extrabuccalen Ernährungsformen, sondern der **Schlundsondenernährung,** eventuell auf dem Weg durch den unteren Nasengang. Die Zusammensetzung geeigneter Nährlösungen zu diesem Zwecke richtet sich nach dem besonderen Fall. Sie ist mit Leichtigkeit auf den notwendigen Caloriengehalt zu bringen. 500 *g* Milch mit 2 Eiern, 50 *g* Milchzucker, 20 *g* Plasmon, 3 *g* Kochsalz liefern z. B. etwa 745 Calorien und 43 *g* Eiweiß. Wenn eine derartige Nährlösung zweimal am Tage gereicht wird, so kann man damit bei einem leichten, in Bettruhe befindlichen, ruhigen Kranken den Energie- und Eiweißbedarf annähernd decken. Handelt es sich um eine schwere, muskelkräftige Person, die durch unruhiges Verhalten einen höheren Umsatz hat, so kann man durch Ersatz von Milch durch Rahm, durch Einrühren von Butter, durch Vermehrung des Milchzuckers oder des künstlichen Nährmittels (Plasmon, Sanatogen, Riba u. s. w.) sowie durch Zusatz von Kakao oder Mehlarten nach Belieben die Calorienzufuhr im Tag auf

3000 und mehr erhöhen. Man vernachlässige dabei nicht den Vitamingehalt der Kost, wenn es sich um längerdauernde Sondenernährung handelt.

Wenn wir unter Umgehung der natürlichen Wege **rectale Ernährung** einzuführen genötigt sind, so hat man bei der Zusammensetzung derselben nicht die freie Wahl wie bei der Schlundsondenernährung, sondern muß dem Umstand Rechnung tragen, daß einmal den untersten Darmabschnitten die die Resorption vorbereitenden Verdauungsfermente so gut wie ganz fehlen, daß ferner die Resorption daselbst eine ungleich schlechtere ist als in den höheren Darmabschnitten und daß es schließlich durch bakterielle Zersetzung der Nährlösung zu Reizzuständen der Darmschleimhaut kommt, welche die Resorption verhindern und die Ausstoßung der Nährlösung herbeiführen, und zwar dies um so schneller, je unzweckmäßiger die Nährlösung zusammengesetzt ist.

Bei der Zusammenstellung einer geeigneten rectalen Nährlösung ist vor allem daran zu denken, daß dieselbe den richtigen Kochsalzgehalt bekommt. Sie muß isotonisch sein, also etwa einen Gehalt von 0·9% Kochsalz aufweisen. Die Erfahrung zeigt, daß in den Fällen, in welchen dieser wichtige Punkt vernachlässigt wird, der Nutzen der Rectalernährung überhaupt fraglich wird. Auch die experimentellen Studien von Voit u. Bauer, vor allem von Grützner[1]), die von Swiezynski[2]) in der Riegelschen Klinik nachgeprüft wurden, sowie diejenigen von Hemeter[3]) zeigten, daß unter dem Einfluß des Kochsalzes rectale Injektionen in wenigen Stunden zum Teil bis in den Magen hinaufwandern können, und zwar unter normalen physiologischen Verhältnissen. Dadurch wird natürlich die fermentative Aufspaltung sowie die Resorption der Nährlösung sehr befördert.

Was nun zunächst die einzelnen Komponenten der Nährlösung anbetrifft, so ist zu bemerken, daß die rectale Aufnahme von Eiweißkörpern verhältnismäßig große Schwierigkeiten macht.

Die Verdauungsprozesse im Dickdarm sind eben keine fermentativen mehr. Die fermentative Spaltung der Eiweißkörper durch Pepsinsalzsäure, durch Pankreas- und Darmschleimhautfermente, vor allem durch Trypsin und Erepsin, gehört den höheren Darmabschnitten an, im Dickdarm handelt es sich dagegen fast ausschließlich um bakterielle Spaltungen der Nährstoffe. Pfaundler[4]) hat aber nachgewiesen, daß die genuinen Eiweißkörper von den Darmbakterien nicht angegriffen werden, sondern erst deren Spaltungsprodukte, die Albumosen und

[1]) Grützner, Deutsche med. Wochenschr. 1894, Nr. 48. – [2]) Swiezynski, Deutsche med. Wochenschr. 1895, Nr. 32, S. 514. – [3]) Hemeter, Arch. f. Verdauungskrankheiten 1902, Bd. 8. – [4]) M. Pfaundler, Zbl. f. Bakt. 1902, 1. Abt., 31, 113.

Peptone. Aus den Peptonen entstehen dabei zunächst Aminosäuren, welche dann durch Ammoniakabspaltung in entsprechende einfache Säuren der Fettreihe, von der Ameisensäure bis zur Capronsäure, sowie Oxysäuren zerlegt werden, also in analoge Produkte, wie sie bei der Zersetzung der Kohlenhydrate entstehen. Aus den aromatischen Komplexen des Eiweißmoleküls entwickeln sich Indol, Skatol und Phenol, die der Organismus zur Entgiftung mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure paart und ausscheidet.

Die bakteriellen Zersetzungsprodukte der Eiweißkörper reizen aber leicht die Darmschleimhaut, die Entleerungen werden übelriechend, die Resorption, die im Dickdarm sowieso viel geringer ist als in den höheren Darmabschnitten, verschlechtert sich und es machen sich bald Diarrhöen störend bemerkbar. Auch der Zusatz von Desinfizientien, Salicylsäure, Thymol u. s. w., ändert daran nichts. Darum sind Eierklysmen gewöhnlich nicht lange anwendbar, wenn sie auch zunächst, wie Ewald[1]) schon hervorgehoben hat, resorbiert werden und zu N-Ansatz führen können.

Die genuinen Eiweißkörper der Milch, das Casein, werden schlecht resorbiert, und Brandenburg[2]) betont daher mit Recht, daß der Wert der Milchklysmen durch den Milchzucker und die Salze bestimmt wird.

Genuine Eiweißkörper sind zur rectalen Ernährung zweifellos wenig geeignet.

Unter den künstlichen Nährpräparaten, die lediglich physiologische Abbauprodukte des Eiweißes enthalten, hat sich mir bei der Rectalernährung das aus Fischeiweiß abgebaute Präparat Riba ganz besonders bewährt. Schon die außerordentliche Leichtigkeit, mit der es sich zu völlig klarer Lösung in Wasser löst, prädestiniert es in besonderer Weise für die Rectalernährung.

Es stellt ein Albumosen-Peptongemisch dar von 14·1% N, enthält pro Gramm 3·6 Calorien und ist kohlenhydratfrei.

Eine Kombination von Riba mit Maltose, die als Ribamalz im Handel ist, ist gleichfalls gut wasserlöslich, enthält nur 7·0% N und liefert 3·3 Calorien pro Gramm. Es reizt aber nach meinen Erfahrungen bei der Verwendung als Nährklysma früher als das reine Riba.

Häufig handelt es sich indessen bei Einstellung der Rectalernährung nicht darum, lange Wochen hindurch den gesamten Energiebedarf nach Möglichkeit zu decken, sondern nur vorübergehend die Ernährung nach Möglichkeit aufrecht zu erhalten. So z. B. bei profusen Magen- oder Ösophagusblutungen. Dann liegt der Schwerpunkt der Rectalernährung darin, möglichst viele Calorien in gut resorbierbarer, möglichst

[1]) Ewald, Zeitschr. f. klin. Med. 1887, Bd. 12, S. 407. — [2]) Brandenburg, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 58.

reizloser Form zuzuführen, um der Unterernährung, der Inanition, so lange entgegenzuarbeiten, bis die gewöhnlichen Wege der Nahrungszufuhr wieder eröffnet werden können. Das wird eventuell auch durch rectale Verwendung von Kohlenhydraten und emulgierten Fetten erreicht.

Die vielfach empfohlenen Zuckerklysmen, die ich früher auch angewendet habe, reizen sehr leicht den Darm, sowie eine gewisse Konzentration überschritten wird, nämlich 15—20 *g* auf 300 Flüssigkeit (Leube, Ewald, Riegel). Aber auch in dieser Konzentration treten leicht Durchfälle ein und dann ist es aus mit der Rectalernährung.

Wenn die Zuckerlösung in den untersten Abschnitten des Rectums zurückgehalten wird, kann es zur Glykosurie kommen (Schönborn[1]), weil dann der resorbierte Zucker unter Umgehung der Leber durch die Venae haemorrhoidales inferiores und mediae direkt in den Cavastrom eingeleitet wird. Unter gewöhnlichen Umständen wird aber das Zuckerklysma schnell in das Gebiet der V. haemorrhoidales superior hinaufgeschoben, das schon 6—7 *cm* über der Analöffnung beginnt und den daselbst resorbierten Zucker in die Pfortader und so in die Leber führt.

Verhältnismäßig reizlos und gut werden die Stärkeklysmen rectal vertragen, auf deren Wert Voit u. Bauer[2]) zuerst hingewiesen und die besonders von Leube empfohlen wurden. Reach[3]) hat indessen in eingehenden Prüfungen des respiratorischen Stoffwechsels an der Naunynschen Klinik darauf aufmerksam gemacht, daß die Resorptionsgröße der Stärke im Dickdarm nur gering ist, selbst wenn sie lang im Darm verweilt. Der Umstand, daß die Stärke im Darmkanal verschwunden ist, beweist nicht, daß sie resorbiert wurde, sie kann ebensogut der Zersetzung anheimgefallen sein, wie schon Strauß[4]) betont hatte. Während Reach bei der Einverleibung von 60 *g* Rohzucker in 120 *g* Wasser per os eine Steigerung des respiratorischen Gaswechsels deutlich sah, vermißt er dieselbe bei rectaler Zufuhr von 60 *g* Zucker oder Dextrin in 120—200 cm^3 Wasser oder 100 *g* Stärke in 300 cm^3 Wasser.

Dextrin wird nach Reachs Studien langsamer als Zucker, aber meist in beträchtlichem Maße aus Klystieren resorbiert, und deshalb empfiehlt er, auch wegen der geringen Reizwirkung derselben, die dextrinisierten Mehlpräparate, wie sie zur Säuglingsernährung schon lange angewendet werden, die neben kleinen Mengen von Eiweiß und Fett viel Kohlenhydrat, hauptsächlich in Form von Dextrin enthalten,

---

[1]) Schönborn, Inaug.-Diss. Würzburg 1897. — [2]) Voit u. Bauer, Zeitschr. f. Biol., Bd. 5. — [3]) Reach, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 47, S. 231. — [4]) H. Strauß, Charité-Annalen, Bd. 22.

ganz besonders für die Rectalernährung. Hierher gehören z. B. Néstles Kindermehl, das 9·9% Eiweiß, 4·5% Fett, 42·5% lösliche, 35·2% unlösliche Kohlenhydrate enthält, ferner Kufekes Kindermehl mit 13·6% Eiweiß, 1·8% Fett, 23·5% löslichen, 51% unlöslichen Kohlenhydraten, Mufflers Kindernahrung mit 14·2% Eiweiß, 5·5% Fett, 29% löslichen, 43% unlöslichen Kohlenhydraten und schließlich Theinhardts lösliche Kindernahrung mit 16·1% Eiweiß, 5% Fett, 53·6% löslichen und 16·7% unlöslichen Kohlenhydraten.

Das Fett wird nur zu einem geringen Teil im Dickdarm resorbiert, nicht mehr als 10 *g* pro Tag, einerlei, ob man größere oder kleinere Mengen zuführt (Deucher[1]). Die Resorption wird durch Pankreaszusatz (Leube) verbessert und ist günstiger, wenn das Fett in fein emulgierter Form dargereicht wird; als natürliche emulgierte Fette kommen besonders das Eigelb und die Milch in Betracht.

So kann man auf verschiedene Weise das Ziel erreichen. Ewald[2]) empfahl als Nährlösung für Klysmen:

2 Eßlöffel = 40 *g* Weizenmehl
mit 150 cm^3 lauwarmem Wasser oder Milch verrührt,
dazu 2 Eier mit 3 *g* Kochsalz
und 50—100 cm^3 einer 15—20% igen Traubenzuckerlösung.

Hierzu kann 1 Glas Rotwein zugesetzt werden als Analepticum.

Das Boassche[3]) Nährklysma setzt sich zusammen aus:

250 *g* Milch
2 Gelbeiern
1 Messerspitze Kochsalz
1 Eßlöffel Rotwein
1 Teelöffel Kraftmehl.

Die Klysmen werden am besten mit weichem Darmrohr, das mit einem Glastrichter in Verbindung steht, eingeführt, bei lebhafter Peristaltik unter Zufügung von Ta. opii simpl. Dem letztgenannten Nährklysma geht am besten jedesmal ein Reinigungsklysma voraus. Ich bin seit langen Jahren besonders zufrieden gewesen mit Ribaklysmen und benütze sie fast ausschließlich zur Rectalernährung in folgender Weise: Man gebe morgens ein Reinigungsklysma für den Darm, dann morgens,

---

[1]) Deucher, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1897, Bd. 58, S. 210. — [2]) Ewald, Ther. d. Gegenwart 1900, S. 433. — [3]) Boas, Allgem. Diagnostik u. Therapie der Magenkrankheiten. 5. Aufl., S. 328.

mittags und abends, also höchstens dreimal am Tage, wenn möglich nur morgens und abends je ein Nährklysma aus:

50·0 Riba
ad 200·0 isoton. Kochzalzlösung oder Normosallösung.

Außerdem je nach dem Durstgefühl und den Urinmengen, die über $^1/_2$ *l*, womöglich 1 *l* pro Tag betragen sollen, Trinkklysmen von reiner isotonischer Kochsalzlösung, jedesmal ca. $^1/_2$ *l*. Sämtliche Klysmen sollen als Tropfklysmen gegeben werden, d. h. der Zufluß soll mittels Klemmschraube so reguliert werden, daß Tropfen für Tropfen in den Darm träufelt. Auf diese Weise kann man per rectum 360—440 Calorien zuführen, die vom Körper in der Regel so gut wie voll ausgenutzt werden. Zwar nimmt das Gewicht ab, aber das Allgemeinbefinden ist dabei recht gut, soweit es von der Ernährung abhängt. Erlaubt es der Krankheitsfall, daß daneben noch einige hundert Calorien per os zugeführt werden, so kann man unter Umständen sogar — wie ich es mehrfach gesehen — einen N-Ansatz erzielen, aber mindestens eine negative N-Bilanz verhüten. Die Nährklysmen können abwechslungsweise mit Riba und dem kohlenhydratreicheren, N-ärmeren Ribamalz hergestellt werden. Ich habe Patienten 3—4 Wochen lang ausschließlich auf diese Weise ernähren können, ohne jegliche Darmstörung und ohne daß stärkere Gewichtsverluste als 3—5 *kg* Gewichtsverlust in 3—4 Wochen dabei aufgetreten sind, bei guter Erhaltung des Allgemeinbefindens. Relativer Vitaminmangel bei der Rectalernährung hat angesichts der begrenzten Dauer derselben keine nachteiligen Folgen. Ein monatelanger Verzicht auf Vitaminzufuhr kann freilich die Entstehung der oben geschilderten Vitaminosen begünstigen.

Was die **subcutane Ernährung** anbetrifft, so hat sie sich in der Praxis wenig eingebürgert. Eiweißlösungen eignen sich hierzu gar nicht, die subcutanen Zuckerinfusionen sind schmerzhaft und lassen sich nur in so geringen Konzentrationen verwenden, daß der dadurch erreichte Calorienzuwachs keine Bedeutung hat. Am rationellsten erscheint noch — wenn man überhaupt von dieser Ernährungsform Gebrauch machen will oder muß — die subcutane Fettzufuhr, die v. Leube[1]) inaugurierte: Die Beobachtung, daß 80—100 Injektionen von Campheröl, deren jede doch ca. 1 *g* Olivenöl enthält, im Laufe des Tages erfahrungsgemäß ganz anstandslos vertragen werden, brachte ihn auf den Gedanken, daß es auf diesem Wege auch möglich sein müsse, dem Körper

[1]) v. Leube, Über subcutane Ernährung. XIII. Kongr. f. inn. Med. 1895, S. 418, u. v. Leydensches Handb. d. Ernährungstherapie. 2. Aufl. 1903, S. 395.

zu Nahrungszwecken Fett subcutan zuzuführen. Er konnte im Tierversuch den analytischen Beweis führen, daß ein fettlos gemachter Hund durch subcutane Butterinjektion Fett im Innern ansetzen kann und daß die subcutan injizierte Butter im Stoffwechsel verwertet wird. Auch Koll[1]) hat in Stoffwechselversuchen an hungernden Kaninchen, die mit Ölinjektionen behandelt wurden, Hinweise dafür erbringen können, daß dieses Öl zum Zwecke der Eiweißsparung im Organismus verwendet werden kann. v. Leube hat denn auch bei Kranken die subcutane Ölzufuhr in größerem Umfang angewandt. Sie muß unter allen Kautelen der Asepsis so gemacht werden, daß etwa 40 *g* Öl pro Tag injiziert werden. Diese Menge wird nach seinen Erfahrungen in 24 Stunden etwa aufgesaugt und hat nie Embolien hervorgerufen. Jacob[2]), Du Mesnil[3]), Strauß[4]) u. a. haben z. T. auch große Mengen, bis zu 200 *g* pro die, injiziert und mehr oder weniger umständliche Apparate dazu konstruiert, um die Ölinjektionen unter einem gewissen Druck langsam einfließen zu lassen. Das Verfahren ist nicht schmerzlos und das Öl kann unter Umständen bei entkräfteten Personen 3—4 Tage nach der Injektion unverändert unter der Haut bei der Obduktion vorgefunden werden, wie Ewald[5]) hervorhebt, der auch der Meinung ist, daß das Verfahren mit umständlichen Vorbereitungen verknüpft und bei empfindlichen Personen auf längere Zeit nicht durchführbar ist. H. Winternitz[6]) hat in der v. Meringschen Klinik sehr eingehende Untersuchungen über die Resorption von subcutan einverleibtem Fett durchgeführt und kommt zu dem Resultat, daß man dem hungernden oder in Unterernährung befindlichen Organismus auf diesem Weg höchstens 20—25 Calorien (!) pro Tag zuführen kann, da tatsächlich nur 2—3 *g* Fett zur Resorption kommen. Bis ein subcutan angelegtes Fettdepot von 500 *g* vollständig resorbiert ist, vergehen Monate! Er hält daher die Fette zur subcutanen Ernährung nicht geeignet.

Ornstein[7]) hat im Stoffwechselversuch an Tieren auf Veranlassung von Tangl die Möglichkeit parenteraler Ernährung geprüft und dabei festgestellt, daß Hunde ein unter die Haut gebrachtes Gemisch von fremdem Blutserum und Traubenzuckerlösung 8—12 Tage lang vollständig verbrennen und gut verwenden, wenn auch weniger gut als bei enteraler Zufuhr. Wird aber diese subcutane Ernährung noch länger

[1]) Koll, Inaug.-Dissert. Würzburg 1897. Zitiert nach Leube. — [2]) Jacob, XVI. Kongr. f. innere Medizin 1898, S. 135. — [3]) Du Mesnil, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 60, S. 474. — [4]) Strauß, Zbl. f. inn. Med. 1898, S. 213. — [5]) Ewald, Ther. d. Gegenw. 1900, S. 433. — [6]) H. Winternitz, Zeitschr. f. klin. Med. 1903, Bd. 50, S. 80. — [7]) Ornstein, L., Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 44, S. 140.

fortgesetzt, so tritt gesteigerte Eiweißzersetzung, Abmagerung und schließlich Tod unter anaphylaktischen Erscheinungen ein. Wird zu der genannten Blutserum-Traubenzuckerlösung noch emulgiertes Olivenöl hinzugefügt, so verursachen die Injektionen von Anfang an gesteigerte Eiweißzersetzung und führen nach kurzer Zeit den Tod herbei.

Henriques u. Andersen[1]) haben im Tierexperiment gezeigt, daß es möglich ist, Tiere längere Zeit hindurch durch intravenöse Injektion von Nahrungsstoffen zu ernähren. So konnte z. B. ein Ziegenbock ca. 3 Wochen lang durch fortwährende Tropfinjektionen am Leben erhalten werden, ja es gelang sogar auf diese Weise, durch Injektion von fast vollständig abgebautem Fleisch (ca. 15% peptidgebundener N) + Glucose, Natriumacetat und Salzen, eine bedeutende N-Ablagerung zu erzielen. Abgebautes Eiweiß braucht also nicht unbedingt das Darmepithel zu passieren, um zur Eiweißsynthese tauglich zu sein.

In der Klinik ist dies Verfahren vorläufig wegen der Thrombengefahr nicht anzuwenden. Überhaupt haben die subcutanen und intravenösen Ernährungsversuche, so interessant sie auch für die Lehre von der Assimilation sind, in der Praxis mit Recht keine weitere Verbreitung gewonnen, und ich glaube, daß die physiologische Kochsalzlösung aus ihrer souveränen Alleinherrschaft auf dem Gebiet der subcutanen, bzw. intravenösen Zufuhr in der Klinik so bald noch nicht verdrängt werden wird.

Nahrungsmitteltabellen[2]).

In 100 *g*	Wasser	Eiweiß	Fett	KH	Cal.
Milch und Milchprodukte:					
Frauenmilch	87·88	1–2	3·52	6·75	67
Kuhmilch	87·27	3·0	3·55	4·51	65
Sauermilch	88·73	3·41	3·65	3·50	62
Buttermilch	90·6	3·8	1·2	3·38	41
Kefir (= 0·8 Alkohol)	88·0	3·7	3·2	3·6	66
Rahm (mittel)	68·82	3·76	22·66	4·0	243
Marktbutter	13·59	0·74	84·39	0·5	790
Rahmbutter	12·0	+ KH = 1·2	86·70	–	811
Kunstbutter	10·57	+ KH = 1·14	85·82	–	803

[1]) V. Henriques u. A. C. Andersen, Zeitschr. f. phys. Chem. 1913, Bd. 88, S. 357. – [2]) Von neueren tabellarischen Zusammenstellungen empfehle ich O. Kestner u. Knipping in Gemeinschaft mit dem Reichsgesundheitsamt, Die Ernährung des Menschen. Jul. Springer, Berlin 1924. – Schall-Heisler, Nahrungsmittel-Tabelle. 7. Aufl., Curt Kabitzsch, Leipzig 1924.

In 100 *g*	Wasser	Eiweiß	Fett	KH	Cal.
Fettkäse:					
Englischer Rahmkäse	30·66	2·84	62·99	2·03	606
Gervais	42·32	+ KH = 7·74	49·18	–	489
Stilton	32·07	26·21	34·55	3·32	442
Brie	50 04	18·34	27·50	–	331
Camembert	46·92	22·20	26·75	–	340
Cheddar	33·89	27·56	33·–	1·90	428
Chester	33·96	27·68	27·46	5·89	393
Emmentaler	34·38	29·49	29·75	1·46	404
Schweizer	34·67	23·72	32·54	5·02	420
Edamer	36·70	25·89	28 85	3·42	388
Holländer	36·60	28·21	27·83	2·50	385
Tilsiter	41·15	26·23	26·69	–	356
Roquefort	36·79	24·67	31·62	1·69	402
Magerkäse:					
Kümmel	43·83	31·45	12·11	9·32	280
Parmesan	31·80	41·19	19·52	1·18	355
Mainzer Handkäse	53·74	37·33	5·55	–	205
Münchener Topfen	60·27	24·84	7·33	3·54	185
Quark	77·0	16·0	1·0	4·0	90

In 100 *g*	Wasser	N	Eiweiß	Fett	KH	Cal.
Eier und Eierspeisen:						
Hühnerei	73·67	2·1	12·55	12·11	0·55	166
Eiereiweiß	85·50	2·1	12·87	0·25	0·77	58
Eigelb	51·03	2·6	16·12	31·39	0·48	360
1 Ei = 45 *g* (ohne Schale)	33·15	0·9	5·65	5·45	0·25	75
1 Eigelb = 16 *g*	8·16	0·4	2·58	5·02	0·08	58
Eierkuchen	–	–	7·3	15·8	26·4	285
Rührei	–	–	9·8	16·7	0·5	197
Fisch- und Fleischspeisen:						
Kaviar	53·00	4·2	26·52	14·28	–	241
Austern	87·3	0·95	5·95	1·15	3·57	50
geräucherter Schinken	–	–	25·1	8·1	–	178
Lachsschinken	–	4·2	26·4	3·6	–	141
geräucherter Speck	–	–	–	95·6	–	889
geräucherte Ochsenzunge	–	–	35·2	45·8	–	570
Bückling	–	–	21·1	8·5	–	166

In 100 *g*	Wasser	N	Eiweiß	Fett	KH	Cal.
geräucherter Lachs	–	3·9	24·2	11·9	0·4	211
Kieler Sprotten	–	3·6	22·7	15·9	1·0	245
Sardellen, gesalzen	–	3·6	22·3	2·2	–	112
Mettwurst	–	2·9	19·0	40·8	–	457
Zervelatwurst	–	3·7	23·6	45·9	–	525
Salamiwurst	–	4·3	27·8	48·4	–	564
Schlackwurst	–	3·15	20·3	27·0	–	334
Leberwurst	–	–	9·1	14·8	19·3	254
Blutwurst	–	–	9·9	8·9	15·8	188
Erbswurst	–	2·5	15·5	37·9	31·4	544
rohes Rindfleisch (mager)	75·90	3·4	21·90	0·90	–	98
gekocht:						
Rindfleisch, 100 *g* roh = 57 *g* gekocht	–	–	36·6	2·8	–	176
Huhn, 100 *g* roh = 63 *g* gekocht	–	–	30·7	4·5	–	168
Kalbfleisch, 100 *g* roh = 72 *g* gekocht	–	–	26·4	1·1	–	118
Kalbsmilch, 100 *g* roh = 80 *g* gekocht	–	–	19·3	2·3	–	100
Hammelfleisch, 100 *g* roh = 62 *g* gekocht	–	–	30·9	4·5	–	168
Schweinefleisch, 100 *g* roh = 70 *g* gekocht	–	–	28·5	6·8	–	180
Forelle	–	–	18·4	2·4	–	98
Hecht	–	–	17·6	0·5	–	77
Hering	–	–	17·6	1·8	–	89
Kabeljau	–	–	20·8	0·3	–	88
Karpfen	–	–	17·2	0·8	–	78
Lachs, jung	–	–	19·8	0·3	–	84
Schellfisch	–	–	21·0	0·4	–	90
Schleie	–	–	17·7	0·7	–	79
Steinbutt	–	–	21·3	0·7	–	94
gebraten:						
Roastbeef, 100 *g* roh = 79 *g* gebraten	–	–	26·4	2·0	–	127
Lendenbraten, 100 *g* roh = 84 *g* gebraten	–	–	24·9	1·9	–	120
Beefsteak, 100 *g* roh = 84·5 *g* gebraten	–	–	24·7	1·8	–	118
Rinderbraten, 100 *g* roh = 62 *g* gebraten	–	–	33·7	2·5	–	151
Schmorbraten	–	–	30·6	7·5	–	195
Kalbsschnitzel, 100 *g* roh = 85 *g* gebraten	–	–	22·3	1·0	–	101
Kalbsbraten, 100 *g* roh = 78 *g* gebraten	–	–	24·3	1·0	–	109
Kalbsmilch	–	–	15·0	5·2	–	110
Hammelkotelette, 100 *g* roh = 85 *g* gebraten	–	–	22·6	4·5	–	134
Hammelbraten, 100 *g* roh = 71 *g* gebraten	–	–	27·0	4·0	–	148
Schweinskotelette, 100 *g* roh = 78 *g* gebraten	–	–	25·6	6·0	–	161

In 100 *g*	Wasser	N	Eiweiß	Fett	KH	Cal.
Schweinsbraten, 100 *g* roh = 57 *g* gebraten	–	–	35·0	8·2	–	220
Rehbraten, 100 *g* roh = 80 *g* gebraten	–	–	26·4	5·5	–	159
Hasenbraten	–	–	47·5	1·4	–	209
Gänsebraten	–	–	22·8	66·4	–	711
Hahn	–	–	32·1	4·4	–	181
gedämpftes Kalbfleisch	–	–	23·7	1·0	–	106
gedämpftes Rindfleisch	–	–	34·8	2·6	–	160
Cerealien:						
Weizenkörner	13·37	1·9	12·04	1·85	68·65	348
Roggenkörner	13·37	1·7	10·81	1·77	70·21	349
Gerstenkörner	14·05	1·5	9·66	1·93	66·99	332
Haferkörner	12·11	1·7	10·66	4·99	58·37	329
Kochreis (geschält)	12·58	1·0	6·73	0·88	78·48	357
Mais	13·35	1·5	9·45	4·29	69·33	363
Buchweizen	14·12	1·8	11·32	2·61	55·41	298
Leguminosen:						
Erbsen	13·92	3·7	23·15	1·89	52·68	3·28
Linsen	12·33	4·1	25·94	1·93	52·84	3·41
Bohnen	13·49	4·0	25·31	1·68	48·33	3·18
Mehle:						
Weizenmehl (fein)	13·37	1·6	10·21	0·94	74·71	357
Grieß	9·85	1·9	12·15	0·75	76·12	369
Graupen	12·82	1·2	7·25	1·15	76·19	353
Roggenmehl	13·71	1·8	11·57	2·08	69·61	352
Gerstenmehl	14·83	1·8	11·38	1·53	71·22	353
Hafergrütze	9·65	2·2	13·44	5·92	67·01	385
Hohenlohes Haferflocken, Quäker Oats	13·00	2·0	12·5	3·00	58·00	320
Reismehl	12·82	1·1	6·91	0·67	78·84	358
Maismehl	14·21	1·5	9·65	3·80	69·55	360
Buchweizenmehl	13·51	1·4	8·87	1·56	74·25	355
Erbsenmehl (Knorr)	11·41	4·0	25·20	2·01	57·17	356
Linsenmehl	10·73	4·1	25·46	1·83	57·35	356
Bohnenmehl	10·29	3·7	23·19	2·13	59·37	358
Stärkemehl	16·04	0·2	1·18	0·06	82·13	342
(Kartoffelmehl, Sago, Tapioka, Mondamin Maizena ungefähr ebenso)						
Gebäck:						
feines Weizenbrot, Semmel	3·59	1·1	7·06	0·46	56·58	265
gröberes Weizenbrot, Wasserwecken	46·45	1·0	6·15	0·44	51·12	239
trockne Semmel (100 frisch = 80 trocken)	—	1·4	8·82	0·57	70·72	331

In 100 *g*	Wasser	N	Eiweiß	Fett	KH	Cal.
Schwarzbrot, fein	35·24	1·3	8·50	1·30	52·50	262
Schwarzbrot, gröber	42·27	1·0	6·11	0·43	49·24	231
Kommißbrot	36·71	1·2	7·47	0·45	52·40	250
Pumpernickel	43·42	1·2	7·59	1·51	45·12	230
Grahambrot	34·00	1·4	9·00	1·00	50·00	251
Röstbrot (Toast)	–	1·3	8·00	1·00	77·00	360
Zwieback	13·28	1·4	8·55	0·98	75·10	352
Albert-Cakes	9·60	1·8	11·00	4·60	73·30	388
Biskuit	10·07	1·9	11·93	7·47	68·67	400
Natronkuchen	–	1·3	8·00	20·00	44·30	400
Lebkuchen	7·27	0·6	3·98	3·57	83·10	390
Honigkuchen	13·77	1·0	6·61	2·08	75·82	357
Gemüse, roh:						
Kartoffeln, roh	74·98	0·3	2·08	0·15	21·01	96
Trüffeln, lufttrocken	4·35	4·8	30·26	2·19	27·44	257
Steinpilz, lufttrocken	12·81	5·8	36·12	1·72	37·26	317
Gurken, roh	95·2	0·2	1·18	0·09	2·31	15
Radieschen	93·34	0·2	1·23	0·15	3·79	22
zubereitet:						
Blumenkohl mit gelber Sauce (Butter, Mehl, Eigelb)	–	–	2·1	3·9	4·5	63
Wirsingkohl	–	–	1·2	6·2	5·1	84
Blaukohl	–	–	1·5 bis 2·6	5·6 bis 14·3	5·5 bis 9·1	88 bis 181
Spinat	–	–	1·8 bis 5·3	2·4 bis 25·5	–	45 bis 255
Weißkraut	–	–	0·9 bis 1·4	4·5 bis 5·3	3·8 bis 7·7	68 bis 79
Sauerkraut	–	–	0·9 bis 1·7	3·7 bis 25·00	5·0 bis 7·6	69 bis 260
Blattsalat	–	–	1·3	0·2	3·0	20
Grüner Salat	–	–	0·7	0·5	2·1	16
Spargel (100 roh = 80 gekocht)	–	–	2·0	0·3	1·3	18
rote Rüben	–	–	1·0	0·2	8·0	39
weiße Rüben	–	–	0·6	1·3	4·6	33
Teltower Rübchen	–	–	3·5	0·9	11·0	60
gekochte Kartoffeln	–	–	2·1	0·1	21·0	96
geröstete Kartoffeln	–	–	1·9	3·3	21·1	125

In 100 *g*	Wasser	Eiweiß	Fett	KH	Cal.
Obst:					
Äpfel	84·79	0·36	–	12·03	51
Äpfel, getrocknet	27·95	1·28	0·82	59·79	258
Birnen	83·03	0·36	–	11·80	50
Birnen, getrocknet	29·41	2·07	0·35	58·8	253
Zwetschen	81·18	0·78	–	11·07	52
Zwetschen, getrocknet	29·30	2·25	0·49	62·32	269
Kirschen	79·82	0·67	–	12·00	52
Pfirsiche	80·03	0·65	–	11·65	50
Aprikosen	81·22	0·49	–	11·04	47
Apfelsinen ohne Schale und Kerne	89·01	0·73	–	5·14	26
Weintrauben	78·17	0·59	–	16·32	69
Rosinen	32·02	2·42	0·59	62·04	270
Erdbeeren	87·66	0·54	–	7·74	34
Himbeeren	85·74	0·40	–	4·52	20
Heidelbeeren	78·36	0·78	–	5·89	27
Preiselbeeren	89·59	0·12	–	1·53	16
Stachelbeeren	85·74	0·47	–	8·43	36
Johannisbeeren	84·77	0·51	–	7·28	32
Kakao (entölt)	6·35	21·50	27·34	34·18	482
Nährpräparate:					
eiweißreiche und kohlenhydratarme:					
Aleuronat	9·0	76·0	0·5	5·0	340
Riba	4·0	87·0	0·5	–	360
Robosat	10·0	76·5	2·0	3·0	345
Sanatogen	9·0	78·5	0·5	3·5	340
Tropon	8·0	83·5	–		345
eiweiß- und kohlenhydratreiche:					
Biocitin	8·0	37·0	10·0	28·0	360
Bioson	6·0	86·0	5·0	11·0	405
Hygiama	4 5	18·5	8·5	56·5	385
Maltokrystol	4·0	5·5	–	88·5	385
Malztropon	9·0	43·0	0·7	41·0	310
Ovomaltine	3·0	13·0	3·5	75·5	395
Ribamalz	13·0	53·5	–	27·0	330

IV. Fettleibigkeit und Fettsucht.

Pathologie.

Fette Menschen sind durch eine im Verhältnis zu ihrer gesamten Körpermasse unverhältnismäßig vermehrte, allgemeine oder regionäre Fettablagerung in den Geweben und eine dadurch herbeigeführte vermehrte Körperfülle gekennzeichnet. Die Grenzen zwischen normaler und abnormer Körperfülle sind schwer in Zahlen zu fassen, zumal bei den verschiedenen Wuchsformen. Alle Methoden zu ihrer Berechnung sind willkürlich und anfechtbar. Das hat wohl jeder empfunden, der sich mit diesen Fragen befaßt. Immerhin hat das Bedürfnis nach zahlenmäßigem Ausdruck des normal zu nennenden Körpergewichts verschiedene Berechnungsweisen gezeitigt.

In der Praxis ist es wohl am geläufigsten, die Zahl der Zentimeter, um die die Körpergröße einen Meter überschreitet, mit 1 *kg* zu multiplizieren (Brocasche Formel). Darnach würde also für einen Mann mit 1·75 *m* Größe **75** *kg* das Normalgewicht bedeuten. Diese simple Berechnungsweise ist aber nur für mittlere Körpergrößen einigermaßen approximativ. Brugsch[1]) empfahl bei Körperlängen von 1·65 bis 1·75 *m* nur die über 1·05 *m* hinausgehende und bei Körperlängen von 1·75 bis 1·85 die über 1·10 *m* hinausgehende Zentimeterzahl mit 1 *kg* zu multiplizieren. Darnach wäre das Normalgewicht für obigen Mann **70** *kg*.

v. Noorden[2]) hat den Vorschlag gemacht, die Zentimeterzahl der Körperlänge mit dem Faktor 455 zu multiplizieren. Das Multiplikationsprodukt ist das Normalgewicht in Grammen. Die Multiplikatoren 420, bzw. 480 ergeben die noch zulässigen unteren, bzw. oberen Grenzen. Darnach wäre also das Normalgewicht jenes 1·75 *m* großen Mannes **79·6** *kg* und die untere resp. obere Grenze der Norm 75·28—84·0 *kg*!

G. Öder[3]) mißt die Höhendifferenz vom Scheitel zur Symphyse in Zentimetern und verdoppelt die erhaltene Zahl. Das Duplum wird als „proportionale Länge" bezeichnet. Von diesem Duplum wird die

[1]) Brugsch, Allgem. Prognostik. Urban & Schwarzenberg 1918. — [2]) v. Noorden, Die Fettsucht. 2. Aufl., Wien 1911. — [3]) G. Öder, Med. Klin. 1909, Nr. 13.

Zahl 100 abgezogen und der Rest ergibt das Normalgewicht in Kilogrammen. Nach dieser Methode würde das Gewicht eines Mannes von 1·75 *m* Größe mit einer proportionalen Länge von 170 *cm* betragen 170 – 100 = **70** *kg*.

E. Grafe[1]) zieht die Bornhardtsche Formel vor: Gewicht = $= \frac{\text{Länge} \times \text{Brustumfang}}{240}$. Gewichte, die diese Norm um mehr als 15 – 30 % überschreiten, sind als Korpulenz zu deuten.

Damit ist die Zahl derartiger Formeln nicht erschöpft, die vorliegenden sind aber relativ einfach und können in praxi als Annäherungswerte betrachtet werden.

Ein Fettleibiger ist noch lange kein Fettsüchtiger! Sofern wir nämlich mit der Bezeichnung Fettsucht diejenigen Zustände bezeichnen, welche auf einer „Sucht", d. h. auf einer krankhaften Tendenz zum Fettansatz beruhen. Wenn eine Person mit vollständig normalem Stoffwechsel und normaler Tendenz der Gewebe zum Fettansatz längere Zeit hindurch unter den Bedingungen einer Überernährung steht, so muß entsprechend den Gesetzen der Energetik der Überschuß der Calorienzufuhr über den Bedarf in Form von Fett in den dazu bestimmten Gewebspartien zur Ablagerung kommen. Das ist dann kein Krankheitszustand, keine „Sucht", sondern ein physiologischer Vorgang, den wir als **Mastfettleibigkeit** bezeichnen wollen, im Gegensatz zur Fettsucht.

Der Energiebedarf des Menschen wird bestimmt einmal von seinem Grundumsatz, d. h. vom Stoffverbrauch im nüchternen völligen Ruhezustand. Dazu kommt der Zuwachs an Energie für Muskelarbeit sowie für Nahrungsaufnahme, zusammen etwa 20 – 100 % und mehr des Grundumsatzes, je nach der Intensität der Muskelleistung und der Art der Kost.

Der Grundumsatz beträgt nach Magnus-Levy bei Bettruhe im Schlaf 22 – 24 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden. Dieser Grundumsatz wird nun durch den Zuwachs von Muskelarbeit sowie infolge specifisch-dynamischer Energie der Nahrung erhöht um ca. 30 %, d. i. auf 28 Calorien pro Kilogramm bei Bettruhe und Wachsein, um ca. 50 %, d. i. auf 32 Calorien bei Zimmerruhe, um ca. 70 %, d. i. auf 37 Calorien bei leichter gewerblicher Arbeit und um 100 – 150 %, d. h. bis auf 50 Calorien, durch schwere körperliche Arbeit.

Die Ermittlung des normalen Grundumsatzes einer Person, deren Gewicht, Alter und Körperlänge bekannt ist, aus den Harris-Benedictschen Voraussagetabellen (s. die Harris-Benedictschen Voraussagetabellen am Schluß des Buches), die das Mittel aus mehreren

[1]) E. Grafe, Die Pathol. d. Gesamtstoff- u. Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. Ergebn. d. Phys. von Ashe u. Spiro 1923, Bd. 21, 2. Abt.

Hunderten von Untersuchungsreihen an normalen Menschen darstellen, ist sehr einfach und zweckmäßig. Die Summe von Grundzahl für Gewicht und der zweiten Zahl für Alter und Größe ergibt die zu erwartende Höhe des Grundumsatzes.

Die Zuverlässigkeit der Tabellen ist allgemein bestätigt worden.

Wird nun bei einem Stoffwechselgesunden der gesamte Energiebedarf durch die Nahrungszufuhr gedeckt — und hierfür besitzen wir normalerweise im Appetit einen erstaunlich genauen Regulator — so ist Gewichtskonstanz die Folge. Ist die Nahrungszufuhr größer als der Energieverbrauch, so wandert der Uberschuß in die Fettdepots. Nahrungsüberschuß in Form von Eiweiß wird dabei freilich infolge der hohen specifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes fast völlig verbrannt und steigert somit den Umsatz, ohne zum Fettansatz zu führen, wohingegen Nahrungsüberschuß in Form von Kohlenhydraten zu 90% und in Form von Fett fast zu 100% in die Fettdepots der Gewebe wandert.

Der Nahrungsüberschuß, soweit er aus Kohlenhydraten und Fetten besteht, wird hier also Ursache des Fettansatzes, der Fettleibigkeit!

Damit ist aber noch nicht gesagt, daß der Fettleibige ein Fresser sein muß! Es kann sich z. B. ein Nahrungsüberschuß bei einer vorher völlig normalen, eben ausreichenden Zufuhr ergeben, wenn sich der Energieverbrauch nunmehr aus irgendeiner Ursache verringert. Z. B. durch verminderte Körperbewegung, Stubenhocken, verlängerten Schlaf od. dgl., proportional zur Menge der auf diese Weise eingesparten Calorien. Aber auch bei unvermindertem Verbrauch kann es zum Fettansatz kommen, ohne daß darum Vielesserei getrieben wird.

Ein sehr geringer regelmäßiger Nahrungsüberschuß kann im Laufe längerer Zeit große Wirkung haben: Wenn jemand beispielshalber täglich nur 10 *g* Butter mehr genießt, als seiner Erhaltungskost entspricht, so wird er damit 12·5 *g* Fettgewebe pro Tag ansetzen, d. i. im Jahr ca. $4^1/_2$ *kg*! Die 81 Calorien in 10 *g* Butter können auch in anderer Form (ca. 4—5 Stücke Zucker, ca. 30 *g* Weißbrot) als Nahrungsüberschuß bezüglich des Fettansatzes eine ähnliche Wirkung haben.

Genau derselbe Effekt wird erzielt, wenn, um bei unserem Beispiel zu bleiben, bei gleichbleibender Nahrungszufuhr 81 Calorien pro Tag weniger gebraucht werden durch Einschränkung der Muskelleistung! Wenn wir uns daran erinnern, daß eine Person von lebhaftem Temperament bis zu 1700 Calorien für überflüssige Bewegungen mehr verbrauchen kann, als bei völlig ruhigem Verhalten, so ist es verständlich, daß eine Einsparung von 81 Calorien schon allein durch eine unbedeutende Herabminderung der Lebhaftigkeit in den Bewegungen herauskommen kann, die bei unveränderter Calorienzufuhr wiederum in Form von 12·5 *g* Fettgewebe im Tage = $4^1/_2$ *kg* im Jahr zum Ansatz kommen muß!

So erklärt es sich auch, daß der Lebhafte mager bleibt bei gleicher Kost wie sein phlegmatischer, gleichviel essender Tischgenosse, dessen Fettanreicherung mehr und mehr wächst. Daher erklärt es sich auch, daß

lebhafte Volksrassen im allgemeinen magerer sind als ruhig temperierte Rassen!

Verändertes Temperament und dadurch verringerter Energiebedarf infolge eingeschränkter Muskelbewegungen sind auch die Ursachen für zunehmende Korpulenz im Klimakterium, und eine verminderte Oxydationsenergie des Protoplasmas durch Wegfall der Keimdrüsenfunktion spielt dabei jedenfalls keine Rolle.

Ich habe bereits in der früheren Bearbeitung dieses Kapitals darauf hingewiesen, daß ein Versagen des normalen Regulators für die richtige Bemessung des Erhaltungsbedarfs, nämlich des Appetits, unter den Ursachen der Fettleibigkeit nach meinen Erfahrungen eine Rolle spielen muß. Ein falsches Hungergefühl, das ich als Dysorexie bezeichnet habe, kann durch unzweckmäßige Erziehung starkessender Eltern schon frühzeitig den Kindern anerzogen werden und vielleicht auch primär konstitutionell vorhanden sein, was wohl verständlich ist im Hinblick darauf, daß wir den Appetit als Funktion eines Centrums im Zwischenhirn und der Wandung des III. Ventrikels betrachten dürfen (L. R. Müller[1]). Solche Menschen können dann ungesättigt von der Tafel aufstehen, wenn sie bereits ihren normalen Calorienbedarf gedeckt oder sogar schon übergedeckt haben, und das erschwert ihnen und dem Arzte den Kampf gegen ihre Korpulenz oft ungemein! Ich glaube, daß dieses Moment der Dysorexie, welches dann vorhanden sein muß, wenn eine genau auf den normalen Calorienbedarf eingestellte Kost als Hungerkost empfunden wird, in der Praxis lange nicht genügend Beachtung findet. Eine Mißleitung des normalen Hungergefühls im umgekehrten Sinn sehen wir ja auch gar nicht selten bei solchen Personen, die längere Zeit hindurch Unterernährungskuren unternommen haben! Sie sind dann schließlich nicht mehr im stande, die für sie notwendige Erhaltungskost mit ihrem Appetit richtig abzuschätzen und haben das Gefühl der Übersättigung bei eben ausreichender Deckung ihres Calorienbedarfs! Gerade die hohen Calorienträger spielen bei der Dysorexie der Fettleibigen eine gewisse Rolle: Beim einen handelt es sich um eine meist anerzogene Neigung für Süßigkeiten, der andere liebt dick gestrichene Butter und fette Zubereitung der Kost, wiederum ein anderer ist Liebhaber fetter Saucen u. dgl. m.

Man muß sich nur geduldig die Lebensgewohnheiten schildern lassen und wird dann bald — sofern man in der Energiebewertung der Kost einige Übung hat — die Fehlerquellen schnell ausfindig machen.

---

[1]) L. R. Müller, Münch. med. Wochenschr. 1915.

Als charakteristisches Beispiel für diese Erfahrung gelte folgendes, das ich aus einer sehr großen Zahl von genau durchgeführten Beobachtungen an Fettleibigen auswähle. Es gehört zu den Fällen, in denen nicht nur der Kranke, sondern auch der sorgsame hausärztliche Beobachter der Meinung war, daß hier ein abnorm verlangsamter Stoffwechsel vorliege, da der Patient „trotz strenger Diät und einem tätigen Leben rapide zunimmt".

Es handelt sich um einen 63jährigen, sehr mäßig lebenden kleinen Herrn mit mäßiger Arteriosklerose, exzentrischer Hypertrophie des linken Ventrikels, Adipositas abdominis, Zwerchfellhochstand und Dyspnée d'éffort.

Bei entsprechenden Diätvorschriften sank in 16 Tagen klinischer Beobachtung sein Gewicht von 77·7 *kg* auf 73·4 *kg*, um dann bei weiterem Einhalten der Diätvorschriften im ganzen um 8 *kg* zurückzugehen, wobei wieder völliges Wohlbefinden und Verschwinden aller dyspnoischen Beschwerden auftrat.

Wenn wir aus der genauen Stoffwechselanalyse, die mit täglich aufs Gramm zugewogener Nahrung und zugemessener Flüssigkeit und täglichen N-Bestimmungen im Harn im Einzelzimmer vom 13. Mai 1907 ab durchgeführt wurde, eine dreitägige Periode (21. bis 23. Mai 1907) auswählen, um auf N-Verlust und -Umsatz zu prüfen, so ergibt sich folgendes:

Datum	Nahrung		Urin			ges. N	Kot-N	N-Bilanz	Körper-Gewicht
	Cal.	N	Menge	spec. G.	Reakt.				
21. Mai	1129	13·65	1650	1025	s.	9·87	2·0		75·25
22. „	1035	15·5	1210	1027	s.	10·04	2·0	+4·4	—
23. „	949	12·8	840	1032	s.	11·64	2·0		74·50

Der Kranke hat demnach in 3 Tagen eine positive Bilanz von 4·4 *g* N gehabt, also jedenfalls nichts von seinem Körpereiweiß verloren.

In den 3 Tagen nahm er in der Nahrung insgesamt . . . . . 3113 Calorien auf, aus dem Zerfall seines Fettgewebes[1]) =

750 *g* Fettgewebe = 525 *g* Fett

resultieren . . . 4882 „

somit bestand sein Energieverbrauch in Summa aus . . . . . 7995 Calorien in 3 Tagen, d. i. pro Tag 2666 Calorien = 35 Calorien pro 1 *kg* Gewicht, was bei dem pro Tag etwa 3 Stunden in der Ebene spazieren gehenden Herrn einem durchaus normalen Umsatz entspricht.

[1]) Bei Berechnung des infolge Nahrungsbeschränkung zu Verlust gegangenen Körperfettes pflegen wir, sobald Gaswechselbestimmungen nicht vorhanden sind, auszugehen von der Körpergewichtskurve. Nur muß man sich hierbei bewußt sein, daß die Körpergewichtskurve in den ersten Tagen einer Entfettungskur durch damit verbundene Wasserverluste viel steiler abzufallen pflegt, als dem wirklichen Substanzverlust entspricht. Man kann deshalb die Gewichtskurve erst dann der energetischen Berechnung zu grunde legen, wenn sie wieder gleichmäßig verläuft und die Wasserschwankungen ausgeglichen sind. Man darf aber auch dann nicht etwa den gesamten Gewichtsverlust als Fettverlust berechnen, sondern höchstens als Fettgewebsverlust. Bei der Berechnung: 143 *g* Fettgewebe = 100 *g* Fett ist dann diesen Verhältnissen einigermaßen Rechnung getragen.

Ich verfüge über eine große Zahl sehr genauer klinischer Stoffwechselbeobachtungen, die mir immer wieder als Beweis dafür dienen, daß die einfache Mastfettleibigkeit in der Regel den Gesetzen der Energetik folgt, bei völlig normalen Umsatzverhältnissen. Werden solche Menschen fett, so handelt es sich eben nicht um krankhafte, sondern um rein physiologische Vorgänge, die sich aus den soeben erörterten Gesichtspunkten der Mästung ergeben. Sie brauchen keinen sehr erheblichen Grad erreicht zu haben, um schon beträchtliche Beschwerden zu machen, besonders wenn gleichzeitig komplizierende Krankheitszustände bestehen, wie Hypertonie, Sklerose, Kreislauferkrankungen, Gelenkerkrankungen. Bewegungsdyspnoe, Oppressionsbeschwerden, Zwerchfellhochstand können dann bereits dem Kranken recht zu schaffen machen, ohne daß eine augenfällige Korpulenz hervorzutreten braucht (relative Fettleibigkeit.)

In allen Fällen von Mastfettleibigkeit ist es verhältnismäßig leicht, durch calorische Beschränkung der Kost einerseits und erhöhte Muskelleistung anderseits Gewichtsabnahme zu erzielen. Dabei ist auch bei beträchtlicher Calorienverminderung bis auf die Hälfte und weniger der Eiweißbestand nicht gefährdet, wie ich bei zahlreichen analytischen Beobachtungen immer wieder gesehen habe, und wie es auch bereits v. Noorden u. Dapper, Magnus-Levy, Allard u. a. betonten. Das hier leicht der Verbrennung zugängliche Körperfett liefert bei der Calorienbeschränkung den für den Energiehaushalt nötigen Zuschuß und schützt so das Protoplasmaeiweiß.

Wir kennen aber unter den Fetten eine nicht unbeträchtliche Zahl von Fällen, die eine Sonderstellung einnehmen, sowohl hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatologie als hinsichtlich ihrer Stoffwechselverhältnisse oder der Art ihres Fettansatzes. Bei der Mastfettleibigkeit ist der Fettansatz in der Regel ein allgemeiner und mehr gleichmäßiger und führt zu einer Volumenszunahme sämtlicher Körperregionen, wobei allerdings eine gewisse Prädilektion bestimmter Körpergegenden für den Fettansatz unverkennbar ist. So die Mammae, Hüften und Oberschenkel bei Frauen, Bauch und Nacken bei Männern. Mit der allgemeinen Fettzunahme pflegt auch in der Regel eine Zunahme des mesenterialen, mediastinalen und epikardialen Fettes zu erfolgen, welche die subjektiven Beschwerden: Kurzluftigkeit und Beklemmungzustände schon bei geringfügigen körperlichen Leistungen frühzeitig hervortreten lassen; dieselben verschwinden aber in der Regel schnell durch leicht zu erzielende Gewichtsverminderung.

Diesen Fällen von physiologischem Fettansatz durch Mast, der eigentlichen Fettleibigkeit, stehen nun jene weit selteneren Fälle von wirklicher **Fettsucht** gegenüber, in welchen eine krankhafte Tendenz

zum Fettansatz besteht. Hier pflegt in der Regel eine ausgesprochene heredofamiliäre Anlage für Stoffwechselerkrankungen, wie Fettsucht, Diabetes, Gicht, steinbildende Diathesen vorzuliegen, also ein ausgesprochen konstitutioneller Faktor. Wenn auch begreiflicherweise Kombinationen von einfacher Fettleibigkeit und konstitutioneller Fettsucht sowie Übergänge von einer Form zur anderen häufig sind, so hat doch die ausgesprochene Fettsucht ein von der Fettleibigkeit verschiedenes klinisches Gepräge. Da fällt zunächst auf, daß der Fettansatz bei den Fettsüchtigen kein gleichmäßiger ist, sondern einen durchaus regionären Charakter aufweist, so daß man von einer „regionären Fettsucht" sprechen kann. Sie betrifft mit Vorliebe das weibliche Geschlecht und kann sich dann ganz isoliert beschränken auf Hüften und Gesäßgegend, der häufigste Typ dieser regionären Fettsucht! Der übrige Körper kann dabei völlig normale Fettverteilung darbieten, so daß in hochgradigen Fällen derart ganz groteske Verunstaltungen daraus resultieren können, welche an die Steatopygie der Hottentottenweiber erinnern. Oder aber es kommt zu geradezu elephantiasisartiger Verunstaltung der unteren Extremitäten. Die Deformierung der Körperform führt zu einer Unbeholfenheit der Bewegungen, die die Ermüdung, bei der an sich meist erheblich gesteigerten Erschöpflichkeit solcher Kranken, durch jegliche nennenswerte körperliche Leistung geradezu unerträglich macht. Seltener ist der mammale Typus dieser regionären Fettsucht, die zu enormer Volumenszunahme der Brüste führen können, die dann weit herabhängen und die Trägerinnen ungemein belästigen und beschämen. Diese mammale Form kann sich mit einer abdominalen kombinieren, wobei dann mächtige Fettlager der Bauchhaut sich entwickeln können, die wie eine Schürze herunterfallen. Diese verschiedensten Typen können sich in verschiedenster Weise kombinieren. Entfettungskuren, die bei solchen Menschen vorgenommen werden, begegnen meist großen Schwierigkeiten, und wenn es gelingt, das Gewicht zu reduzieren, so geschieht dies gewöhnlich auf Kosten der normalen Körperregionen, an Gesicht, Hals und Extremitäten, während die pathologischen Regionen zäh an ihrem Fettbestand festhalten. Speziell die jüdische Rasse ist offenbar bei uns zu Lande für diese Formen von regionärer Fettsucht besonders prädisponiert.

Ich illustriere diese Beobachtung durch die Abbildung einer 33jährigen jüdischen Ehefrau aus gesunder Familie, bei der sich vor fünf Jahren im Anschluß an den II. (schweren) Partus das Gewicht von 140 bis auf 182 Pfund erhöht hat, unter höchst auffälliger Volumenszunahme der Nates und Schenkel. Diese Fettablagerung (s. Abb. 2) hat einen durchaus segmentären Charakter und beginnt kranialwärts mit einer vom normalen Gewebe scharf abgesetzten Niveaulinie in der Höhe des ersten Lendenwirbels (→) und endigt caudalwärts an den Knöcheln (←) in scharf begrenzter

Weise. Auffallend weiche Fettsäcke in den Kniekehlen! („Zuavenhosen".) Das Gesicht und die übrigen Körperregionen sind völlig normal.

Vor diesem abnormen regionären Fettansatz war die Patientin völlig normal konfiguriert.

Mit dem Einsetzen der Anomalie begann ein erheblicher Haarausfall, Gedächtnisschwäche, zeitweise auffälliger Speichelfluß, Frieren an Händen, Füßen und Gesicht! Auffällige Pigmentstaubtrübungen in Glaskörper und Kammerflüssigkeit des linken Auges mit geringer Herabsetzung der Sehschärfe auf $^5/_7$, Veränderungen, die der Ophthalmologe (Prof. H. Landolt) als degenerativer Natur bezeichnet.

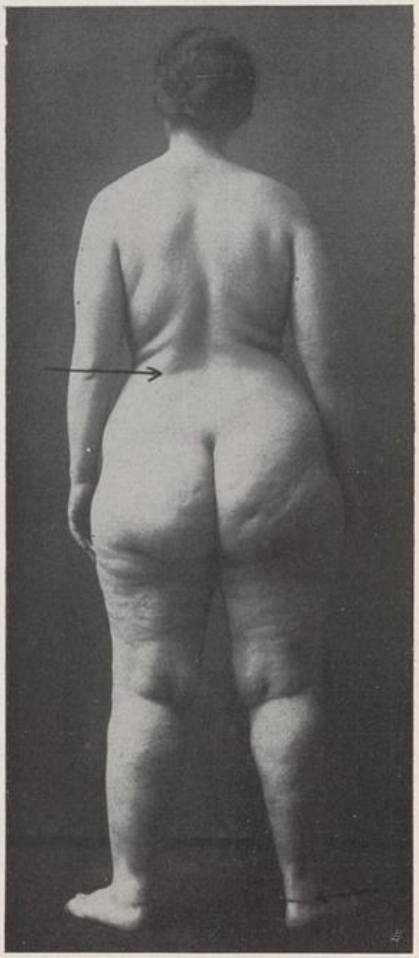
Nach einem III. Partus, 1922, nahm die abnorme Fettansammlung noch merklich zu.

Der Grundumsatz (Bestimmung im Kroghschen Apparat durch meinen Mitarbeiter Grawitz) erwies sich als völlig normal: 1609 Calorien in 24 Stunden. (Normaler Grundumsatz für ihr Alter, Gewicht und Größe nach Harris u. Benedict = 1615 Calorien!)

Alle früheren Entfettungskuren mit Schilddrüse, Lipolysin, Hypophysin, Ovarienpräparaten waren völlig erfolglos geblieben.

In meiner 4wöchigen klinischen Beobachtung reduzierte sich zwar ihr Gewicht bei Einstellung auf 1300 Calorien pro die, Lipolysin per os und subcutan, sowie zeitweise eingeschaltete Hyperthermaninjektionen um insgesamt 5 *kg*, aber dabei trat Mattigkeit und Erschöpfung auf und die sichtbare Abmagerung erstreckte sich vor allem auf die normalen Regionen.

Abb. 2.



Regionäre Fettsucht.

Häufig besteht bei diesen Fällen von regionärer Fettsucht eine ausgesprochene Beziehung zu Störungen der Keimdrüsenfunktion, so daß man direkt von einer ovariellen regionären Fettsucht sprechen kann, sei es nun, daß sich Funktionsstörungen entwickelt haben durch operative oder radiotherapeutische Maßnahmen oder aber im Anschluß an Geburten sowie an entzündliche Erkrankungen der Ovarien, oder im

Zusammenhang mit Adnextumoren. Hier tritt also der endokrine Charakter, der allen Formen der konstitutionellen Fettsucht eigen ist, besonders deutlich in Erscheinung. Diese Formen der regionären Fettsucht lassen sich meines Erachtens nur erklären durch eine specifisch veränderte Eigenschaft des regionären Fettgewebes, die zu einer abnorm gesteigerten Fettretention in denjenigen Partien des Mesenchymgewebes führt, aus welchem das Fettgewebe sich entwickelt. Man könnte sie als „regionäre Lipophilie" bezeichnen. Die Fettverteilung folgt den Gesetzen der Metamerie oft mit ganz scharf erkennbarer segmentärer Abgrenzung gegen das gesunde Fettgewebe der Nachbarschaft, wie es unser oben abgebildeter Fall so charakteristisch zeigt. Der zweifellos vom endokrinen System ausgehende Anstoß zur Entwicklung dieser regionären Lipophilie muß wohl in erster Linie diejenigen trophoneurotischen Centren treffen, die das Mesenchymgebiet jener metameren Zonen versorgen. Diese werden dann Sitz abnorm erhöhter Affinität zum Fett, welches so aus dem intermediären Stoffwechsel herausgerissen wird, wie die Harnsäure von dem harnsäureretinierenden Mesenchym des Gichtischen aus dem an sich normal ablaufenden intermediären Harnsäurestoffwechsel. Der Allgemeinstoffwechsel kann dabei völlig intakt bleiben, denn diese regionäre histogene Fettretention hat mit dem allgemeinen Stoffumsatz, welcher vollkommen normale Bahnen gehen kann, gar nichts zu tun. Das ist auch der Grund, warum diese Fälle von regionärer Fettsucht diätetisch so schwer beeinflußbar sind; sie decken das Caloriendefizit einer therapeutischen Unterernährung mit dem Körperfett aus ihren normalen, aber nicht aus ihren lipophilen Körperregionen. Solche Kranke stehen bezüglich ihres Gesamtstoffwechsels darum ebensowenig außerhalb der energetischen Grundgesetze wie ein Stoffwechselgesunder mit einer circumscripten Lipomgeschwulst. Ich glaube, daß in diesem Sinne auch die Vorstellung von der „lipomatösen Tendenz" des Fettgewebes von G. v. Bergmann[1]) durchaus zutreffend ist.

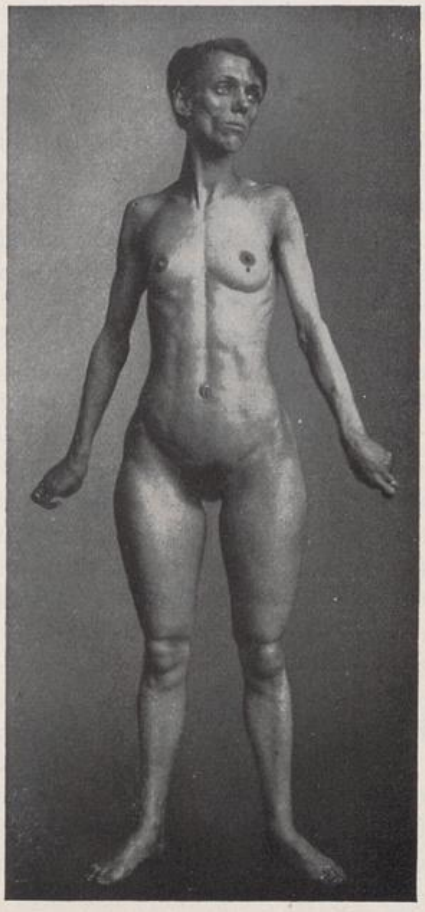
Wenn eine derartige regionäre Fettsucht mit gleichzeitiger hochgradiger, zu vollkommenem Fettschwund fortschreitender Abmagerung an anderen Körperregionen einhergeht, kommt jenes abstoßend häßliche, seltene Krankheitsbild zu stande, welches A. Simons[2]) als Lipodystrophia progressiva beschrieben hat. Gewöhnlich besteht hier neben abnormer Fettanhäufung in den unteren Körperregionen eine hochgradige bilaterale Fettgewebsatrophie am Oberkörper, Armen und Gesicht, in welch letzterem sogar der sog. Fettpfropf der Fossa

[1]) G. v. Bergmann, Hdb. d. Biochemie 1908, Bd. 4. – [2]) A. Simons, Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psych. 1911, Bd. 5, S. 29; 1913, Bd. 19, S. 377.

canina zum Schwinden kommen kann, was das erschreckende „Totenkopf-Antlitz“ hervorruft, unter dem die Kranken auch in sozialer Hinsicht so sehr leiden (s. die mir von Prof. Simons freundlichst überlassenen Abb. 3 und 4).

Abb. 3.

Abb. 4.



Lipodystrophia progressiva (Simons).

In diesem ersten der beiden Simonsschen Fälle fand sich bei einer 21-jährigen Kranken an der exzidierten fettlosen Haut der vorderen Brustwand makroskopisch keine Spur von Fett zwischen normaler Epidermis, Corionschichten und Muskelfascie, also ein Fettschwund, wie man ihn nicht einmal bei kachektischen Krebskranken oder Tuberkulösen vorfindet

und mikroskopisch waren nur Spuren Fett in Talgdrüsen und Haarwurzeln bei völlig unveränderten histologischen Verhältnissen der übrigen Gewebe. Der Fettschwund im Gebiet der oberen Körperhälfte scheint in der Regel mit beginnender Pubertät einzusetzen, und in zwei Fällen (Osler, Cohn u. Campbell sowie Leschke) trat er schon im 5.—7. Lebensjahr ein. Der abnorme Fettansatz setzt in der Regel erst einige Jahre später ein.

Die Kranken frieren auffällig auch in der Wärme und schwitzen nur wenig infolge gestörter Wärmeregulation und dauernder Wasserabgabe der fettlosen Regionen. Es scheint sich mir bei diesen eigentümlichen Störungen um trophisch-nervöse, segmentär angeordnete Einflüsse auf das Mesenchymgewebe zu handeln, offenbar auch auf endokriner Grundlage in dem oben angedeuteten Sinne. Leschke[1]) vermutet Alteration der stoffwechselregulierenden Centren im Zwischenhirn als Ursache der segmentären trophoneurosischen Fettablagerungen. Eine verminderte Oxydation ließ sich in dem von Simons beobachteten Fall nicht nachweisen: Loewy u. Fuld fanden bei demselben einen normalen Grundumsatz. In dem von Leschke jüngst mitgeteilten Fall soll der Grundumsatz um 15 % herabgesetzt gewesen sein.

Ein anderer Typ der regionären Fettsucht ist die hypophysäre Form derselben, die Dystrophia adiposo-genitalis (Fröhlich). Hier besteht eine auffällige regionäre Entwicklung des Fettpolsters nach eunuchoidem Typus unter besonderer Beteiligung der Hüften, der Mammae, des Bauches und des Mons veneris, bei ausgesprochener Hypoplasie des Genitalapparates, und mangelhafte Behaarung der Scham- und Achselgegend. Dabei unter Umständen klinische Zeichen des Hypophysentumors: Hirndruck, Kopfschmerz, Spinaldruckerhöhung, Hemianopsie mit zunehmender Amaurose, Augenmuskelstörungen, Abnormitäten der Sella turcica im Röntgenbild.

Je nach der Art und Lokalisation der Störung, entweder im Gebiet des vorderen epithelialen Teils der Hypophyse oder des hinteren nervösen Infundibularteils, zu der die sog. Pars intermedia gehört, können sich davon abhängige Symptome mit der Fettsucht kombinieren: Akromegalie, Hemmung des Knochenwachstums: Zwergwuchs, Diabetes insipidus, psychische Störungen vornehmlich in Form infantilen Schwachsinns (Weygandt, Peritz). Die Dystrophia adiposo-genitalis findet sich am häufigsten bei Kindern bis zum Beginn der Pubertätszeit. Als ursächliches Moment der Erkrankung hat man organische Veränderungen der Hypophysengegend infolge von Meningitis, Encephalitis lethargica, Lues, Aplasie, Hydrocephalus, Tumoren, traumatischen Blutungen beobachtet.

[1]) Leschke, Med. Kl. 1924, Nr. 51, S. 1822.

Indessen dürften eventuell auch Störungen mehr funktioneller Art hier eine gewisse Rolle spielen, da ich selbst in 2 Fällen, die ich jahrelang beobachten konnte, einen gewissen Ausgleich der Störungen in späteren Jahren nach Abschluß der Entwicklungszeit beobachtet habe. Vieles spricht dafür, daß weniger Schädigungen der Hypophyse selbst als vielmehr solche des Zwischenhirns, und zwar die vegetativen Centren in der Regio subthalamica, das Krankheitsbild der Dystrophia adiposo-genitalis auslösen (Leschke, Luce). Dabei kann die Hypophyse, wohl auch die Epiphyse, Ausgangspunkt für die Zwischenhirnschädigung werden. Im klinischen Bild spielt in diesem letzteren Fall dann in der Regel Makrosmie, Hypergenitalismus, Hypertrichie und geistige Frühreife eine Rolle. Ist eine Geschwulst der Epiphyse dabei im Spiel, wie sie in den ersten Lebensdezennien besonders bei Knaben vorkommen kann, so hat der Nachweis von allgemeinen Hirndrucksymptomen bei vorherrschendem Nothnagelschem Vierhügelsyndrom (Augenmuskel- und Blicklähmung, Ataxie) sowie Frankl-Hochwartschem Syndrom (abnormes Längenwachstum, ungewöhnlicher Haarwuchs, prämature Genital- und Sexualentwicklung, geistige Frühreife), eventuell auch positiver Röntgenbefund (z. B. freier Kalkschatten im Schädelinnern) einen besonderen differentialdiagnotischen Wert (Luce).

Ausgeprägte Typen dieser Dystrophia adiposo-genitalis sind nicht eben häufig. Eine sehr charakteristische Beobachtung aus meiner Stoffwechselstation sei darum hier zur Illustration aufgeführt, die ich bereits teilweise in der 2. Aufl. niedergelegt habe, und bei der der Vergleich mit dem normalen, 4 Jahre älteren Bruder (s. Abb. 5) besonders lehrreich ist.

1. Beobachtung 1913:

12jähriger Junge, Ernst Z. — von gesunden Eltern stammend, hat einen normalen, nur 4 Jahre älteren Bruder, sonst keine Geschwister.

Bei der Geburt (Forceps) wog er $9^1/_2$ Pfund. Bis zum 6. Lebensjahr ein kräftiges, aber normal entwickeltes Kind. Nach den uns vorliegenden Photographien von da ab allmählich Gewichtszunahme, seit dem 8. Lebensjahre starke Gewichtszunahme. 1912 wog Patient noch 80 *kg*, jetzt 100·5 *kg*! Das Temperament ist keineswegs phlegmatisch, vielmehr lebhaft, bisweilen sogar jähzornig. Nach Aussage der Eltern hat der Knabe auch in der letzten Zeit keineswegs auffallend viel gegessen, sondern nicht mehr als andere Jungen seines Alters und ebensoviel als sein älterer Bruder. Allerdings neigte er zum Naschen von Süßigkeiten, aber nicht mehr als sein normaler älterer Bruder.

Vor 3 Jahren diätetische Entfettungskur ohne jeden Erfolg. Vor einem Jahre Milchkur, 4 Wochen lang! Dabei nur insgesamt 5 *kg* abgenommen, und zwar in den ersten Tagen der Kur. Eine Didyminkur vor zirka einem Jahre, die 6 Monate lang gedauert hatte, ebenso eine 4wöchige Thyreoidinkur hatte nicht den geringsten Erfolg, ebensowenig eine Injektionskur mit kolloidalem Palladium (Leptynol).

Der 156 *cm* große Knabe fällt allgemein auf durch eine enorme Fettsucht. Besonders der Leib, die Hüften, die Mammae und der Halswulst sind unförmlich fett. Die Circulationsorgane sind gesund, abgesehen von einem leichten funktionellen systo-

Abb. 5.

Dystrophia adiposo-genitalis (hypophysäre Fettsucht).

lischen Geräusch an der Herzspitze. Der Blutdruck beträgt $\frac{80 \text{ diast.}}{140 \text{ syst.}}$. Die Haut des Gesichts ist auffallend derb und dick und erinnert an Myxödem.

Ausgesprochene Zeichen von Infantilismus, kein Stimmwechsel, hypoplastische Genitalien, keine Pubes. Schilddrüse eben palpabel. Das Nervensystem ist völlig normal. Von seiten der Hirnnervenpaare keine Störungen. Augenhintergrund normal. Sehschärfe L. – normal. R. = + 4 Di cyl. $\frac{5}{50}$. Perimetrie: normal.

Die klinische, monatelang auf meiner Stoffwechselstation durchgeführte Beobachtung ergab auch hier einen zweifellos herabgeminderten Verbrauch bei dem 12jährigen Knaben, eine Hypoglykämie, eine erhöhte Kohlenhydrattoleranz. Auffällig stark erweiterte Sella turcica. Der Ausfall der Abderhaldenschen Reaktion sprach für eine Insuffizienz vor Hypophyse und vor allem vor Schilddrüse.

2. Beobachtung, 8 Jahre später, vom 20. bis 28. Mai 1921:

In den 8 Jahren seit der letzten Beobachtung allmähliche Gewichtszunahme auf 136 *kg*, ohne größere Nahrungszufuhr als die übrigen Familienmitglieder; hat aber eine ausgesprochene Vorliebe für Süßigkeiten. Normaler Sexualtrieb und normale Sexualbetätigung! Größe 1·77 *m*. Gleichmäßige Fettverteilung! Normale Behaarung. Normale Genitalentwicklung. Noch sichtbare blauschwarze Leptynolflecken unter der Bauchhaut!

Innere Organe, Nervensystem, Augenhintergrund, Gesichtsfeld völlig normal.

Bei Einstellung auf 1500 Calorien pro Tag in 7 Tagen 1·7 *kg* Gewichtsabnahme.

Nüchtern: Blutzucker 0·087%, nach 100 *g* Dextrose maximaler Anstieg auf 0·178%.

Auf 0·001 Adrenalin keine Glykosurie bei Blutdrucksteigerung um 55 *mm* Hg. Phlorizinglykosurie von 0·32 *g*.

Sella turcica vor 8 Jahren 2·5 *cm* breit, jetzt 2·2 *cm* breit.

Cholesterin, Bilirubin, Lipochrome im Blut nicht vermehrt.

Der junge Mann macht jetzt den Eindruck eines fettleibigen, sonst normalen Menschen von normaler Sexualität.

Unvollständige Typen dieser Dystrophia adiposo-genitalis im Präpubertätsalter sieht man häufiger. Als Paradigma verweise ich auf folgenden Fall aus meiner Kinderabteilung:

8jähriger Junge, Heinz G. M. Mutter gallensteinleidend, Vater nierensteinleidend.

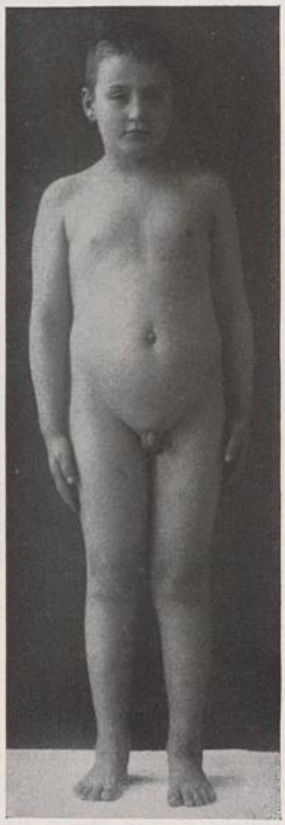
Länge 130 *cm* (Normallänge 120 *cm*), Gewicht 35 *kg* (Normalgewicht nach dem Alter 25 *kg*, nach der Länge 30 *kg*).

Adipöser Junge von ausgesprochen ennuchoidem Typus, weiblicher Beckenform und weiblichen Mammae, weiblicher Mons veneris, auffallend kleine Hoden. Thyreoidea nicht wahrnehmbar verändert. Sella turcica normal.

Bei der klinischen Beobachtung durchaus normales psychisches Verhalten. Otitis media, chronischer Katarrh des Nasenrachenraumes und der Conjunktiven sind Veranlassung zur Aufnahme.

Der Grundumsatz im Kroghschen Apparat (nach 2tägiger einseitiger Kohlenhydratkost) erweist sich am 4. Tag der klinischen Beobachtung um 5% reduziert gegenüber dem Normalwert (1200 Calorien statt 1262 normal), am 12. Tag um 15% reduziert (1092 statt 1262 Calorien), so daß also hier zweifellos eine Herabsetzung der Oxydationsvorgänge besteht, welche die Frage entstehen läßt, ob hier nicht neben der aus-

Abb. 6.

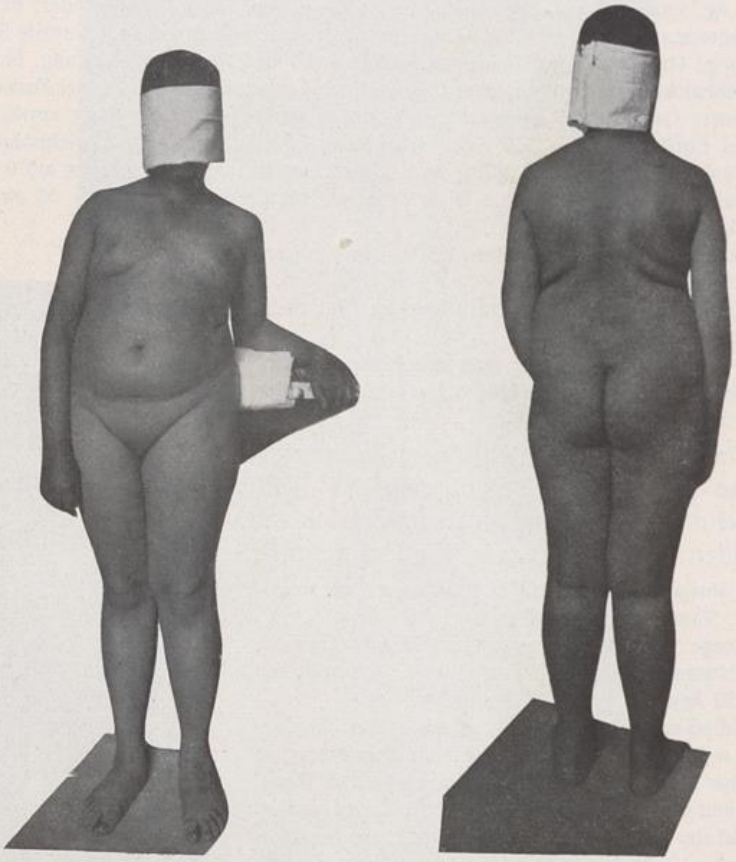


Dystrophia adiposo-genitalis.

gesprochenen hypophysären Form des pathologischen Fettansatzes noch hypothyreotische Momente mitspielen (s. Abb. 6).

Ein sehr ausgeprägter Fall von Dystrophia adiposo-genitalis bei einem zur Zeit der Abbildung 12jährigen Knaben P. P., den ich seit Jahren zu beobachten Gelegenheit habe und der einen hochgradig eunuchoiden Typus aufwies, mit voll-

Abb. 7 und 8.



12jähriger Knabe mit Dystrophia adiposo-genitalis.

ständig femininem Habitus und verkümmerten äußeren Genitalien bei einseitigem Kryptorchismus, hat sich gleichfalls – unter Diät und protrahierter pluriglandulärer Organtherapie (Degrasin-Testogan) – seitdem wesentlich verändert, unter Rückgang des abnormen Fettansatzes und Entwicklung der äußeren Genitalien (s. Abb. 7 und 8).

Diese regionären Fettansammlungen mehr diffuser Art sind zu unterscheiden von jenen Fällen, in welchen circumscripte, tumorartige Fettgewebswucherungen auftreten, die unter der Bezeichnung Lipomatose

zusammengefaßt werden. Ich möchte im Gegensatz zu Günther diese Bezeichnung auf solche Fälle von Fettansammlung beschränkt wissen, in denen es sich um die Bildung echter Geschwülste handelt, um Lipome, die durch eine Kapsel gegen das Nachbargewebe abgegrenzt sind. Diese Lipomatose kann sich bei mageren und fetten Personen vorfinden, ist aber als selbständige gutartige Neubildung zu betrachten. Solche Lipome sind dem allgemeinen Stoffwechsel zu einem erheblichen Grade entrückt und pflegen sich bei allgemeiner Abmagerung in ihrem Volumen nicht wesentlich zu ändern, selbst nicht bei Kachektischen. Wenn sie multipel auftreten, weisen sie in der Regel eine symmetrische Verteilung auf, wobei die rechte Körperhälfte oft bevorzugt ist (Günther). Dem bezüglich der Lokalisation herrschenden Prinzip der Metamerie nach kann man verschiedene Typen unterscheiden: Typus cervicalis (Madelungscher Fetthals) mit Lipombildung im Nacken rechts und links vor der Mittellinie, Typus humeralis mit symmetrischen Lipomen in der Schultergegend, Typus coxalis, abdominalis, membralis mit entsprechender Lokalisation in der Hüftgegend, der Bauchgegend und an den Extremitäten. Eine Kombination von Lipombildungen in verschiedenen metameren Zonen ist nicht selten. Selbst im retroperitonealen Raum können sie vorkommen. Das männliche Geschlecht ist nach Günther zu 78% bevorzugt. Es überwiegen die mittleren Lebensalter, und familiäres Auftreten wird relativ häufig beobachtet. Die Tumoren treten in allen Größen von Reiskorn- bis Eigröße auf, in kontinuierlichem oder schubweisem Wachstum sind sie sogar rückbildungsfähig. Das klinische Bild ist völlig indifferent; nicht Beschwerden, sondern Entstellung oder Angst vor Entstellung führen die Träger in der Regel zum Arzt, welcher gegenüber der Entwicklung des Leidens völlig machtlos ist, sofern das Messer der Chirurgen nicht helfen kann (Abb. 9 u. 10).

In der Regel fehlt diesen völlig indifferenten Lipomen eine histologische Beziehung zur Nervenfaser. Wo sie ausnahmsweise vorhanden ist, kann sich ein äußerst quälendes schmerzhaftes Leiden entwickeln, wie ich es seinerzeit bei einem 54jährigen Seemann meiner Abteilung beobachtet und im Hamburger Ärztl. Verein 1909 als Neurolipomatosis dolorosa demonstriert habe (Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 475).

Unter unregelmäßig remittierenden Temperaturen und zeitweisen Hämaturien entwickelten sich an Armen, Beinen und Bauch unter enormen Schmerzen 4 Jahre hindurch schubweise immer wieder von neuem subcutane und subfasciale Knötchen, die bis zu Haselnußgröße anwuchsen und zur Beseitigung der unerträglichen Schmerzen die chirurgische Exstirpation mehr als 100mal notwendig machte. Schließlich trat denn nach 2jährigem Aufenthalt auf meiner Abteilung Heilung ein, nachdem alle Knoten exstirpiert waren, und der Patient wurde beschwerdefrei entlassen

Mikroskopisch fanden sich Lipome mit eingelagerten Nervenfasern und ich nahm an, daß die Fettknoten sich vom perineuralen Gewebe der sensiblen Nerven aus entwickeln mußten, auch in den inneren Organen, daher gelegentlich Hämaturien und Hämo-

Abb. 9.

Multiple symmetrische Lipome.

Abb. 10.

Multiple symmetrische Lipome.

physen bei großen Schmerzen in den betreffenden Organgebieten. Diese quälende Erkrankung ist enorm selten.

Während die multiplen Lipome in der Regel nicht druckempfindlich sind, kann man bei den verschiedenen geschilderten regionären Fettansammlungen, besonders den ovariellen Typen, zuweilen eine ausgesprochene Druckempfindlichkeit des Fettgewebes konstatieren, manche

Kranke sind so empfindlich, daß man sie kaum berühren kann (Adipositas dolorosa). Dabei pflegt in der Regel auch eine Neigung zu kapillären Blutungen, Sugillationen im Unterhautfettgewebe zu bestehen, wohl infolge verminderter Resistenz der Gefäßwandungen im Fettgewebe. Bei der gewöhnlichen Mastfettleibigkeit pflegt die Druckempfindlichkeit und Gefäßvulnerabilität zu fehlen.

Die Entwicklung von lokalen Fettansammlungen, unter heftigen Schmerzen, zu großen, gegen Druck und bei Bewegungen schmerzhaften Fettwülsten, die auch oft mit Veränderungen am peripheren und centralen Nervensystem (depressiver Übererregbarkeit, muskulärer Adynamie) vergesellschaftet sind, hat Dercum 1888 zuerst beschrieben (Dercumsche Krankheit).

H. Curschmann[1]) rühmt hierbei ganz besonders die Erfolge der Schilddrüsenbehandlung in seinen Fällen, die offenbar hypothyreotischen Charakter trugen.

Die Ursachen dieser multiplen Lipome sind unklar, sie gehören eigentlich gar nicht in das Gebiet der Stoffwechselerkrankungen und bedürfen hier lediglich aus differentialdiagnostischen Gründen der Erwähnung.

Wir sahen, daß wir bei den bisher erörterten Formen von abnormem Fettansatz, sowohl der Mastfettleibigkeit als der regionären endokrinen Fettsucht, keineswegs der Annahme eines herabgeminderten Stoffumsatzes bedürfen und auch in der Regel einen normalen Verbrauch nachweisen können.

Jeder auf diesem Gebiet Erfahrene kennt aber Fälle, bei denen man zur Auffassung gedrängt wird, daß bei dem Fettansatz Konstitutionsanomalien mitspielen müssen, derart, daß der Körper mit so abnorm geringen Energiemengen seinen Umsatz bestreiten kann, daß selbst bei exzessiver Beschränkung der Kost der pathologisch herabgeminderte Verbrauch noch gedeckt wird. Hierher gehören jene Fälle, in denen in genauen, monatelangen klinischen Beobachtungen — ambulante Beobachtungen sind für die Entscheidung dieser Frage meist nicht verwertbar — das Körpergewicht des Fetten trotz abnorm niedriger Zumessung der Kalorien überhaupt nicht abnimmt. Kurzfristige Beobachtungen sind schon deshalb nicht maßgebend, weil hier die tatsächlichen Gewichtsverhältnisse der Körpersubstanz durch Schwankungen des Wassergehalts im hydrophilen Fettgewebe völlig verschleiert werden können. Speziell die starken Gewichtsstürze im Beginn von Entfettungskuren sind der Hauptsache nach Wasserausschwemmungen. Nur spätere Perioden langfristiger klinischer Beobachtungen dürfen zu

[1]) H. Curschmann, Med. Kl. 1923, Nr. 27.

solchen Berechnungen herangezogen werden, bei denen derartige Schwankungen der Wasserbilanz bei gleicher Flüssigkeitszufuhr und zugewogener Kost die wahre Gewichtskurve nicht mehr störend beeinflussen.

So zitiert z. B. v. Noorden bereits in der 1. Auflage seiner Monographie über die Fettsucht 2 Beispiele seiner Erfahrung, bei denen er auf Grund der Beobachtung von Nahrungszufuhr und Gewichtskurve – freilich in ambulanter Beobachtung! – einen verlangsamten Stoffwechsel annimmt: In einem Fall hatte ein sehr rüstiger, seine Körperkräfte nicht sparender Mann mit kaum 20 Nahrungscalorien pro 1 *kg* Körpergewicht in 3 Monaten sein Gewicht nur um 1 *kg* reduziert; in einem zweiten Fall hatte eine 86 *kg* schwere Dame mit 900–1000 Calorien pro Tag in 6 Wochen ebenfalls keine Körperabnahme erzielen können.

Ich selbst habe in der 1. Auflage dieses Buches zwei genaue quantitativ im Isolierzimmer durchgeführte Stoffwechselbeobachtungen niedergelegt, aus denen man ähnliche Schlüsse ziehen mußte, weil die erzielten Gewichtsabnahmen im Verhältnis zur dargereichten Calorienmenge die Annahme eines normalen Verbrauches nicht zuließen. In der 2. Auflage habe ich drei weitere (Fall III, IV, V), wohl noch beweiskräftigere Beobachtungen aus meiner Stoffwechselabteilung beigebracht. In dem ersten dieser letztgenannten Fälle (Fall III) hatte eine 61jährige Patientin von 1·50 *m* Größe nach einer doppelseitigen Ovariektomie im 43. Lebensjahr eine auffällige Körpergewichtszunahme bis zu 100 *kg* erfahren, unter dem Bilde der Adipositas dolorosa, welche sie im Laufe mehrerer Jahre wiederholt in unsere langfristige klinische Beobachtung führte. Ihre Fettsucht war schließlich diätetisch überhaupt nicht beeinflußbar, obwohl sie monatelang nicht mehr als etwa 900 Calorien pro Tag in zugewogener Kost erhielt. Selbst bei einer 4 Tage lang durchgeführten Reduktion auf ca. 600 Calorien blieb Gewichtskonstanz, wobei dann freilich die N-Bilanz, die vorher stets positiv war, wie das in der Regel bei richtig durchgeführten Entfettungskuren der Fall ist, negativ wurde. Eine diätische Entfettung war bei dieser Kranken im Laufe der Jahre mehr und mehr unmöglich geworden. Wir konnten an der Hand von wiederholten klinischen Beobachtungen im Laufe von mehreren Jahren auf meiner Stoffwechselabteilung nachweisen, daß ihre Stoffwechselstörung allmählich an Intensität zunahm. Im Jahre 1910 – 18 Jahre nach der Kastration – war es noch gelungen, einen gewissen Entfettungseffekt durch klinische Behandlung zu erzielen. Die Kranke verringerte damals ihr Gewicht in etwa 10 Wochen um 8·6 *kg*. Im Jahre 1911, ein Jahr später, gelang es nicht mehr, selbst mit 4wöchiger Milchkur (1200 *g* Milch = ca. 800 Calorien pro Tag!) mehr als 500 *g* Gewichtsverlust zu erzwingen. Und abermals ein Jahr später, 1912, war dann ein Gewichtsverlust durch calorische Beschränkung überhaupt nicht mehr zu erzielen.

Trotzdem bei dieser Kranken auch die wochenlang durchgeführte Schilddrüsentherapie völlig versagte, habe ich doch die Annahme für am wahrscheinlichsten gehalten, daß es sich bei ihr um eine abnorme Herabsetzung der Stoffwechselvorgänge durch endokrine Störungen: Kastration mit sekundärer Schilddrüseninsuffizienz gehandelt haben mußte. Dafür sprach auch der abnorm niedrige Blutzuckerwert im Nüchternblut von 0·039% (Bertrandsche Bestimmung!). Nur die enorm herabgesetzte Appetenz der Patientin machte die monatelange calorische Beschränkung auf eine so geringe Calorienzufuhr praktisch möglich und verhinderte wohl auch, daß ihre Fettsucht nicht geradezu ungeheure Dimensionen angenommen hat, als sie außerhalb des Krankenhauses frei von Diätvorschriften lebte.

Diese mit großer Genauigkeit und unter allen Kautelen durchgeführte langfristige Beobachtung spricht für die Annahme, daß hier ein abnorm verminderter Verbrauch

vorgelegen hat, der einen derartigen Grad erreicht hat, daß selbst dauernde, extreme Calorienbeschränkung eine Gewichtsverminderung nicht mehr zu erzielen vermochte. Man fragt sich, mit welchen Energien diese Kranke überhaupt ihren Umsatz bestritten hat und muß auch hier wieder die Frage aufwerfen, ob nicht bei dem Fettansatz,

Abb. 11.

Regionäre Fettsucht.

Abb. 12.

Regionäre Fettsucht.

ähnlich wie bei den oben geschilderten Fällen von regionärer Fettsucht sowie von multiplen Lipomen, lokale Anomalien des Fettgewebes, eine abnorme histiogene Retention des Fettes im Fettgewebe, jene regionäre Lipophilie, gleichzeitig neben dem herabgesetzten Energieverbrauch, eine Rolle gespielt habe. Ein gewisser regionärer Charakter der Fettanhäufung (Mammae, Oberarme, Abdomen, bei magerem Gesicht! s. Abb. 11 u. 12) scheint mir diese Auffassung zu bestärken.

Auch Fall IV meiner letzten Auflage spricht ganz in diesem Sinne. Hier handelte es sich um eine Fettsucht, die bei einer 45jährigen Frau von 1·63 *m* Körpergröße, bei der im Anschluß an die Menopause eine universelle schmerzhafte Fettsucht entstanden war, die das Körpergewicht auf 97·7 *kg* erhöht hatte. Hier war bei klinischer Beobachtung auf meiner Stoffwechselstation trotz Beschränkung der Calorienzufuhr auf 1000, resp. 800 Calorien pro Tag im Laufe von 3 Wochen eine Gewichtsabnahme nicht erzielt worden. Dabei bestand eine Hypoglykämie von 0·054 % und eine erhöhte Toleranz für Kohlenhydrate auch im Phlorizinversuch. Sowie aber Schilddrüse verabfolgt wurde, wurde der Umsatz normal, wie aus dem prompt absinkenden Körpergewicht zu ersehen war und die Menses traten – zum ersten Mal nach 4 Jahren – wieder in völlig normaler Weise ein. Die Beziehung von Ovarialfunktion und Schilddrüse zur Entstehung von Fettsucht kommt in dieser Beobachtung besonders eindrucksvoll zur Geltung.

Ich bin der Meinung, daß gerade diese endokrine Kombination, Ovarialsystem—Schilddrüse, bei der Fettsucht der Frauen eine sehr bedeutsame Rolle spielt und zu den höchsten Graden von Fettsucht führt, die wir überhaupt beobachten. Welche von den beiden endokrinen Etappen dabei zuerst getroffen wird, ist oft schwer zu sagen. Die klinische Beobachtung spricht vielfach für eine primäre Rolle der Ovarien, indem Störungen der Menstruation, Kastration, Adnexerkrankungen sich anamnestisch als erste Manifestation nachweisen lassen. Anderseits wissen wir, daß Infektionsschädigungen, die die Schilddrüse treffen, zuweilen den Anstoß zur Entwicklung von Fettsucht gegeben haben (Roger et Garnier[1]), Barbara[2]). Auch v. Noorden[3]) zitiert einen Fall von Strumitis postinfectiosa mit consecutiver Fettsucht, der nachher in Myxödem überging, und Marañon[4]) hat einen Fall von Fettsucht durch postinfektiöse Schilddrüseninsuffizienz in der Rekonvaleszenz von Pockenerkrankung geschildert.

Diese Kombination von Ovarien—Schilddrüseninsuffizienz scheint mir deshalb eine besonders hochgradige Entwicklung von Fettsucht auszulösen, weil hier regionäre Lipophilie ovarieller Provenienz mit erheblicher Umsatzverminderung thyreogener Provenienz vergesellschaftet werden. So verhielt es sich bei unseren beiden soeben geschilderten Fällen und so verhielt es sich bei einem Fall von monströser, tötlich verlaufender Fettsucht, den Marañon et Bonilla[5]) mitgeteilt haben, und den ich des besonderen Interesses halber hier kurz wiedergeben möchte:

Eine 29jährige unverehelichte Frau, in deren Familie (Großvater mütterlicherseits, ein Bruder) Fettsucht vorhanden ist, war völlig gesund bis zum 18. Lebensjahr, in

[1]) Roger et Garnier, C. R. de la Soc. de Biol. 1898. Presse méd. 1899. – [2]) Barbara, Fisiopatologia della tiroide et del timo nei rapporti con le infezioni. Milano 1918. – [3]) v. Noorden, Die Fettsucht. Wien 1910. – [4]) Marañon, Las enfermedades de la nutricion y los glandulas de secrecions interna. 3. Aufl. Madrid 1920. – [5]) Marañon et Bonilla, Rev. neurolog. 1920, Nr. 9.

welchem sie Syphilis erwarb, die ungenügend behandelt wurde. Vor der syphilitischen Erkrankung war sie schlank und regelmäßig menstruiert. Wenige Wochen nach den Sekundärerscheinungen wurden die Menses unregelmäßig und es trat eine schnell zunehmende Fettsucht ein, die schließlich, allen Behandlungen zum Trotz, zu ganz ungeheuerlicher Entwicklung führte, so daß sie im 29. Lebensjahr bei gänzlicher Cessatio mensium und einer Körpergröße von 1·60 *m* ein Gewicht von 157 *kg* (!) darbot. Abgesehen von einer gewissen Cyanose und Dyspnoe, auch in der Ruhe, einer erhöhten Pulsfrequenz und geringfügigen abendlichen Knöchelödemen war sie vollkommen beschwerdefrei. Die Untersuchung ergab bei einer monströsen allgemeinen Fettsucht eine Stauungshyperglobulie, relative Lymphocytose und geringe Linksverschiebung, leichte Hypertension, Cyanose, Conjunctivalblutungen, geringfügige Milzvergrößerung. Wassermann = +. Die Patientin fiel eines Tages beim Absteigen von der Tramway, vor dem Krankenhaus, tot um und konnte bereits wenige Stunden später obduziert werden.

Die Obduktion ergab bei auffallend geringer perikardialer und extrakardialer Fettanhäufung, die das normale Maß nicht überschritt, eine leichte konzentrische Hypertrophie der linken Herzkammer bei erheblicher passiver Dilatation der rechten Kammer und intaktem Klappenapparat. Auf dem Schnitt leicht gelbliche Verfärbung des Herzmuskels. Intakte Aorta. Geringe, etwas verfettete Stauungsleber, hyperämische harte und vergrößerte Milz.

Die Hypophyse erwies sich auch histologisch in jeder Hinsicht als völlig normal.

Die Schilddrüse war klein und hart und cirrhotisch. Mikroskopisch: enorme Bindegewebsvermehrung, enorme Menge von kleinen Kolloidcysten. Persistente Thymus von 12 *g* Gewicht mit reichlichem lymphocytärem Gewebe und Hassallschen Körperchen. Cystische Degeneration der entzündlichen und sklerotisch veränderten Ovarien, bei fehlenden Corpora lutea. Nebennieren normal. Als unmittelbare Todesursache wurde ein plötzliches Versagen des degenerierten Herzmuskels bei Status thymico-lymphaticus angenommen.

Zur größeren Sicherheit in der Frage von der Herabminderung des Umsatzes bei konstitutioneller Fettsucht empfiehlt sich die Anstellung von Respirationsversuchen, durch welche also der Gaswechsel, vor allem die Aufnahme von Sauerstoff und womöglich auch die Abgabe von Kohlensäure durch die Atmung kontrolliert wird.

Derartige Gasstoffwechselprüfungen liegen in der Literatur in ziemlich großer Zahl vor. Sie haben immer wieder gezeigt, daß zwar der Energieumsatz bei Fetten in der Regel in normalen Grenzen verläuft, daß aber zweifellos seltene Ausnahmen vorkommen, bei denen ein verminderter Umsatz auch im Respirationsversuch nachgewiesen werden konnte. Grafe[1]) hat aus der gesamten bisher darüber vorliegenden Literatur bis 1923 nur 9 Fällen zusammenstellen können, bei denen mit einwandfreier Gasstoffwechselmethode eine Herabsetzung des Umsatzes tatsächlich nachgewiesen werden konnte (Salomon, v. Bergmann, Stähelin, Hausleiter, Grafe [2 Fälle], Rolly, Löffler). Die

[1]) E. Grafe. Die pathol. Physiol. des Gesamtstoff- u. Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. J. F. Bergmann, 1923.

erste gesicherte, im 24-Stunden-Versuch in der Respirationskammer gewonnene Beobachtung ist diejenige von v. Bergmann[1]) bei seiner Kranken L. Freilich herrscht in all den früheren Stoffwechselversuchen eine erhebliche Unsicherheit bezüglich der Frage, wie groß der Umsatz bei einem Fetten mit normalen Stoffwechselverhältnissen anzusetzen ist. Erst die Voraussage-Tabellen, die Harris u. Benedict kürzlich als Durchschnittsergebnisse aus großer Versuchsreihe mitgeteilt haben, haben eine sicherere, bisher allseitig bewährte Grundlage geschaffen. Abweichungen, die den normalen Umsatz mehr als 10% nach unten unterschreiten, müssen als Minderung der Oxydationsenergie im Stoffwechsel gedeutet werden. Die stärkste bisher beobachtete Oxydationsminderung (Hausleiter[2], Rolly[3]), betrug ca. 30%, so daß also etwa 70% des Normalumsatzes gefunden wurde. Bei 6 von den 9 erwähnten Fällen der Literatur handelte es sich um Individuen im Alter von 13 bis 18 Jahren.

Im Gegensatz zu diesen Beweisen für die Möglichkeit der pathologischen Herabsetzung des Ruhe-Nüchternumsatzes bei gewissen Typen von Fettsucht hat man vergeblich nach einer Verringerung des Energieverbrauchs bei der Muskelarbeit Fettsüchtiger gesucht. Der Nutzeffekt der Muskelarbeit erscheint vielmehr bei der Fettsucht völlig normal.

Die Steigerung des Umsatzes durch die specifisch-energetische Wirkung der Nahrung scheint in einzelnen Fälle pathologisch erniedrigt (Jaquet u. Svenson[4], Arnoldi[5], R. Plaut[6]). Arnoldi ist zur Annahme geneigt, daß in solchen Fällen eine mangelhafte Kohlenhydratverbrennung eine Rolle spielt, die er ganz allgemein als ein Charakteristikum einer „vagotonischen Stoffwechsellage" bezeichnet.

Kestner u. Plaut glauben an eine pathologisch erniedrigte specifisch dynamische Energie nach Nahrungsaufnahme lediglich bei hypophysärer Fettsucht, infolge mangelnder Sekretion des Hypophysenvorderlappens.

Ich glaube, daß bei der Fettsucht nur dann eine Verminderung des Grundumsatzes in Frage kommt, wenn der eigentliche Umsatzregulator, die Schilddrüse, in Mitleidenschaft gezogen ist. Stellt doch gerade der Gaswechsel das feinste Reagens auf die Schilddrüsentätigkeit überhaupt dar (Stähelin)! In weitaus der Mehrzahl der Fälle von Fettsucht fehlt aber die thyreogene Komponente und damit auch die Umsatzminderung. Diese allein braucht ja noch nicht Anlaß zu abnormem Fettansatz zu

---

[1]) v. Bergmann, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909, Bd. 5. – [2]) H. Hausleiter, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1915, Bd. 17, S. 413. – [3]) Rolly, D. med. Wochenschr. 1921, Nr. 31/32. – [4]) Jaquet u. Svenson, Zeitschr. f. klin. Med. 1900, Bd. 41. – [5]) W. Arnoldi, Zeitschr. f. klin. Med. 1922, Bd. 94, S. 268. – [6]) R. Plaut, D. Arch. f. klin. Med. 1922, Bd. 139 S. 288; 1923, Bd. 142, S. 266.

werden, insofern die Calorienzufuhr durch den regulierenden Appetit entsprechend herabgemindert wird. Wir kennen doch auch Umsatzminderungen bei fehlender Fettzunahme (Hypothyreose, Stupor, sogar bei Unterernährung!). Damit eine Fettsucht zu stande kommen kann, bedarf es eben noch eines weiteren Faktors, der außerhalb der energetischen Gesetze liegt, nämlich der Fettretention in gewissen Zonen der Mesenchymgebiete, die zur Umwandlung in Fettgewebe bestimmt sind. Diese letztere ist abhängig von central regulierten trophoneurotischen Einflüssen, die ihre Impulse vom endokrinen System her beziehen.

Natürlich können bei den verschiedenen Typen der Fettleibigkeit sowie der konstitutionellen Fettsucht alle möglichen Übergänge und Kombinationen ineinanderspielen. Ja, reine Typen sind eine Seltenheit. Und das erklärt die komplexe Natur der Pathogenese der Fettsucht überhaupt.

Symptomatologie der Fettsucht.

Was die Allgemeinsymptome der Fettleibigkeit, bzw. Fettsucht betrifft, so möchte ich da in allererster Linie hervorheben, daß der Fette unter den Folgen einer **erschwerten Wärmeregulierung** zu leiden hat. Sein Fettpolster verhindert vor allem die Entwärmung des Körpers bei feuchter Luft. Rubner hat mit seinen Schülern Schattenfroh, Broden u. Wolpert in eingehenden experimentellen Studien die Wasserdampfausscheidung des Mageren und Fetten verglichen. Dabei hat sich zahlenmäßig erwiesen, daß der Fette sich vom Mageren vor allen Dingen unterscheidet durch eine Zunahme der Wasserdampfabgabe in feuchter Luft. Die trockene Hitze bei der Ruhe vertrug der Fette in nacktem Zustande wie in bekleidetem sehr gut wie der Magere, bis zu 36°, war dabei aber außerordentlich empfindlich gegen jede Steigerung der Luftfeuchtigkeit, die ihn schon im nackten und sehr viel früher im bekleideten Zustand in eine bedrohliche Überwärmung hineindrängte. Schon bei 20° Lufttemperatur beginnt unter diesen Umständen beim Fetten eine Vermehrung der Wasserabgabe gegenüber dem Mageren und bei 30° in feuchter Luft gerät er bei völliger Ruhe in sehr lästiges Schwitzen. Muß dann außerdem von ihm noch Arbeit geleistet werden, so steigern sich die Beschwerden außerordentlich unter Erhöhung der Eigentemperatur und der Schweißsekretion infolge der durch das Fettpolster erschwerten Entwärmung, und das kann schnell zu lebensgefährlicher Hyperthermie führen. Diese Störungen der Entwärmung werden vom Fetten unter sehr lästigen subjektiven Erscheinungen empfunden, als Bangigkeitsgefühl, profuses Schwitzen und Unmöglichkeit irgendeiner

nennenswerten körperlichen Leistung bei hoher feuchter Temperatur. Dazu kommt das Durchnäßtwerden vom Schweiß mit den Erkältungsgefahren, denen der Fette aus diesem Grunde in besonders hohem Maß ausgesetzt ist. Die Grenzen der Muskelleistungsfähigkeit sind — das wissen wir ja aus den Erfahrungen des täglichen Lebens, die durch die Rubnerschen Feststellungen, also ihre wissenschaftliche Erklärung gefunden haben — beim Fetten außerordentlich viel enger als beim Mageren und nur innerhalb gewisser Temperaturen und Feuchtigkeitsgrenzen überhaupt möglich. Das erklärt auch die Tropenunfähigkeit des Fettsüchtigen sowie seine Neigung zu Hitzschlägen und seine Widerstandslosigkeit gegenüber hochfieberhaften Infektionskrankheiten!

Zu dieser erschwerten Regulierung der Eigenwärme des Fetten kommt aber als ein seine physiologische Leistung herabdrückendes Moment die mechanische Erschwerung der Bewegungen durch das Gewicht der Fettmassen hinzu, die Neigung zu Dyspnöe bei geringen Anstrengungen infolge erschwerter Circulation im Capillargebiete, mechanische Belastung des Herzens durch die mediastinalen Fettmassen, behinderte Zwerchfellatmung infolge der intrathorakalen und intraabdominellen Fettansammlung. So wird durch diese verschiedenen ungünstigen Verhältnisse ein außerordentlich quälender Zustand für die armen Kranken geschaffen, ein ununterbrochenes Martyrium, wenn es sich um höhere Grade von Fettsucht handelt. Freilich muß hervorgehoben werden, daß der Grad von Fettsucht, welcher diese Beschwerden fühlbar macht, wiederum individuell verschieden ist: für den einen beginnt die Quälerei schon bei einem Grad von Fettleibigkeit, der für den anderen noch keinerlei Unbequemlichkeit mit sich bringt.

Den Grad der lokalen Fettanhäufung im Unterhautzellgewebe hat man durch Dickenbestimmungen des Panniculus adiposis zahlenmäßig auszudrücken versucht. Zu diesem Zweck hebt man eine Hautfalte mitsamt dem subcutanen Fett von der Unterlage empor und bestimmt bei gleichmäßigem leichtem Druck ihren Querdurchmesser mit dem Schiebemaß. Da diese Hautfalte das Duplum von Haut (deren Dicke etwa 1 *mm* beträgt) und Fettpolster darstellt, wird folgende Formel zur Berechnung empfohlen: $d = \frac{n\,(\text{gefundenes Maß}) - 2}{2}$.

Nach Richet[1]) betragen die Normalmaße der Fettpolster:

An Handrücken, Fußrücken, Schlüsselbeingegend .	1—2	*mm*
„ Regio submammaria	3—4	„
„ „ abdominalis supraumbilicalis	4	„
„ „ „ subumbilicalis	6·5	„

[1]) Siehe bei H. Günther, Die Lipomatosis. G. Fischer, Jena 1920, S. 11.

An Regio mammaria	6—15 *mm*
„ „ lumbalis	8—15 „
„ „ glutaealis	10—30 „

Daß diese Meßmethode sowie die dafür gegebenen Normalwerte nur einen sehr bescheidenen Wert haben, ist klar.

Daß die Fettleibigkeit zu Beschwerden führt, welche ihren Grund in der lokalen Fettanhäufung und dadurch hervorgerufenen Organbehinderung und -schädigung haben, ist erklärlich. Die **Haut** des Fetten ist aus den erwähnten Gründen leicht schweißig, hat oft eine fettige, teilweise glänzende Beschaffenheit und neigt zu Intertrigo und ekzematösen Veränderungen und Bildung von Striae. Eine Ausnahme hiervon scheinen gewisse Fälle von endokriner Fettsucht zu machen. So vermochte z. B. der oben geschilderte 12jährige Knabe mit Dystrophia adiposogenitalis auch bei stärkster Körperarbeit und warmer Außentemperatur nicht zu transpirieren und hatte stets eine trockene Haut.

Das **Fettgewebe** ist gefäßreich und durch Entwicklung größerer Fettmassen wird dadurch eine bedeutende Mehrbelastung des Kreislaufs eingeschaltet. Das neuerstandene ausgedehnte Capillargebiet, in dem die Strömung besonders bei gleichzeitiger Herabminderung der Herzleistung Neigung hat, zu sinken, ist zu Stauungen geneigt, die das Entstehen von Phlebektasien und eine gewisse Vulnerabilität der Capillaren begünstigen. Insbesonders bei der endokrinen Fettsucht besteht häufig Neigung zu hämorrhagischer Diathese im Fettgewebe und zur Entwicklung von Unterhautblutungen durch geringfügigste Traumen, und zwar in den Regionen, in welchen sich die Fettablagerungen einstellen, in Armen, Schenkeln, Bauchdecken, Nates, während in den normalen Fettgewebsbezirken selbst durch gewaltsamere Traumen keine Sugillationen hervorgerufen werden. In einem derartigen von mir beobachteten Fall bestand im Zusammenhang mit einer sich entwickelnden Fettsucht auch Neigung zu intestinalen Blutungen bei einer sonst völlig gesunden, früher keineswegs hämophilen Dame. Dieselbe hatte acht Geschwister, die alle, mit Ausnahme von zweien, neben einer Neigung zu Fettsucht die Neigung zu ausgedehnten Blutungen in das Unterhautfettgewebe aufweisen, ohne hämophil zu sein. Mag sein, daß hier noch eine gewisse, klinisch freilich nicht immer nachweisbare Hypoplasie des Gefäßsystems gleichzeitig neben der Fettsucht eine Rolle spielt, jedenfalls wird der aufmerksame Beobachter nicht selten bei den Fettsüchtigen eine auffällige Vulnerabilität der Capillargebiete im Fettgewebe konstatieren können. Camerer bemerkt bereits in seiner mehrfach erwähnten Monographie, daß man an der Haut der Unterschenkel nicht selten rotfarbene Flecken

von größerer oder geringerer Ausdehnung beobachtet, „welche vom Platzen von Capillaren und Austritt von Blut in das Hautgewebe herrühren". Auch v. Noorden erwähnt sie. Die Varicenbildung an den unteren Extremitäten, die leichten Knöchelödeme, wie man sie bei Fettleibigen so häufig findet, sind auch nur die Folgen der peripheren Circulationsbehinderung durch die Fettablagerungen. Desgleichen der Kranz von Phlebektasien, der sich, dem Zwerchfellansatz ungefähr folgend, um den unteren Thorax herumzieht.

Das Fettgewebe bei Kranken mit regionärer Fettsucht weist oft eine besondere Druckempfindlichkeit auf, die gewisse Prädilektionsstellen hat: Bauchdecken, Nates, Schenkel, Mammae. Druckempfindliches Fettgewebe neigt besonders zu Sugillationen. Die Schmerzempfindlichkeit des Fettgewebes kann im Symptomenbild so hervortreten, daß man von **Adipositas dolorosa** sprechen kann. Diese ist ein häufiges Symptom auch bei Fettleibigkeit, aber nicht zu verwechseln mit der **Dercumschen Krankheit** (Univ. Med. Magazine, Dezember 1888), deren Wesen darin besteht, daß sich bei Fetten oder seltener bei Mageren lokale Fettgewebswucherungen entwickeln, die durch exzessive Druckempfindlichkeit, häufig sogar durch spontane Schmerzhaftigkeit auffallen. Gesicht, Hände, Füße pflegen von diesem Leiden verschont zu bleiben. Die Fettwucherungen sind nach der Art größerer oder kleinerer diffuser Lipome im Unterhautgewebe verteilt. Dabei pflegen eine gewisse allgemeine Asthenie und nicht selten psychische Veränderungen — Erregbarkeit, Depression, Gedächtnisschwäche, Gleichgültigkeit wie zuweilen beim Myxödem — vorzukommen. Keimdrüsen, Hypophyse und Schilddrüse hat man bei Obduktionen mehrfach erkrankt gefunden. Die **symmetrische Lipomatose,** die in circumscripten, im Verhältnis zur Mittellinie des Körpers symmetrisch angeordneten echten Lipombildungen besteht, pflegt im Gegensatz zur Dercumschen Krankheit keine Druckempfindlichkeit zu machen. Die sehr seltene **Neurolipomatosis dolorosa**, die ich seinerzeit (Hamb. Ärzteverein, 9. Februar 1909) demonstriert habe, und die in der sukzessiven Entwicklung von kleinen Knötchen teils oberflächlich unter der Haut, teils subfascial besteht, kündigt sich dem Kranken durch intensivsten Schmerz an, schon ehe die Knoten palpabel werden. Unter heftigsten Schmerzen wuchern sie dann bis zu Haselnußgröße. Diese Knötchen sind Lipome, die sich im perineuralen Bindegewebe entwickeln, so daß sie von sensiblen Nervenfasern durchsetzt sind. Auch die inneren Organe können an dieser Lipomatosis teilnehmen. Schmerzen, Blutungen, z. B. der Nieren! Entsprechend der im vorhergehenden Kapitel eingehend dargestellten ursächlichen Bedeutung von Erkrankungen des endokrinen Systems für die Entwicklung der Fettsucht können von der Genital-

sphäre, der Hypophyse, der Schilddrüse ausgehende Störungen die Symptomatologie der Fettsucht komplizieren, ja sie können sogar ganz in den Vordergrund des klinischen Bildes treten.

Die peripheren Stauungserscheinungen nehmen natürlich zu, wenn durch intrathorakale und intraabdominelle Fettansammlungen die **centralen Circulationsorgane** funktionell geschädigt werden. Die Fettansammlungen im Bauchraum, vornehmlich im Mesenterium und Netz, können einen gewaltigen Umfang annehmen und dann direkt die Atemexkursionen des Zwerchfells mechanisch erheblich behindern. Dazu kommt, daß dann das Zwerchfell gewöhnlich auch von obenher, vom Mediastinum mit Fettgewebe bepackt wird. Die Folge hiervon ist eine mechanische Erschwerung der Lungenatmung, die durch die gleichzeitig bestehenden venösen Stauungen in den Lungencapillaren gesteigert wird.

Am schwersten hat aber das **Herz** selbst unter den Folgen der Fettleibigkeit zu leiden. Die mediastinal und epikardial gewucherten Fettmassen erschweren schon mechanisch seine Evolutionen, dabei wird seine Leistung durch den soeben erwähnten beträchtlichen Zuwachs an Capillargebieten im neugebildeten Fettgewebe und die allerorts, vornehmlich auch in dem Lungenkreislauf gesteigerten Widerstände bedeutend belastet. So kann es zu funktionellen Insuffizienzen eines an sich gesunden Herzens kommen. Diese Insuffizienz wird sich in solchen Fällen, wenn auch der Herzmuskel selbst noch intakt ist, besonders dann bemerklich machen, wenn das Herz durch vermehrte körperliche Leistung in Anspruch genommen wird: Treppensteigen, Laufen, Körperarbeit, wobei zu bedenken ist, daß ja jede Muskelleistung des Fettleibigen schon — nach Kilogrammetern ausgedrückt — eine höhere Kraftleistung wie beim gleichgroßen Mageren infolge der vermehrten Schwere des Körpers erfordert. v. Leyden hat diese Störungen als „Herzbeschwerden bei Fettleibigen" bezeichnet. Auch das Sinken des vasomotorischen Tonus bei schweren Infektionskrankheiten, die hierdurch an das Herz besondere Anforderungen stellen, bedeutet für den Fettleibigen eine erhöhte Gefahr.

Dem Herzen des Fettleibigen, dem „Mastfettherzen", wie es Kisch (Prag 1894. Entfettungskuren, Berlin 1901) bezeichnet, drohen erhöhte Gefahren, wenn das subperikardiale Fett sich zwischen die Muskulatur drängt und so die Widerstandsfähigkeit der Kammerwände, besonders des rechten Ventrikels, schädigt. Das klinische Bild der vorgeschrittenen Fettumwachsung und Fettdurchwachsung des Herzens (Adipositas cordis) ist lediglich das Bild der kardialen Insuffizienz und läßt sich häufig nicht mit Sicherheit von demjenigen der Herzmuskelerkrankung unterscheiden, zumal sich auf dem Boden einer gleichzeitigen mangel-

haften, anämischen, konstitutionellen Anlage, einer Arteriosklerose, Coronarsklerose oder Nierenerkrankung, beide Veränderungen miteinander kombinieren können. Daß die Fettumwachsung des Herzens an sich häufig zu entzündlichen fettigen Degenerationen des Herzmuskels führt, ist jedenfalls schon von v. Leyden auf Grund eingehender Untersuchungen abgelehnt worden.

Die beginnenden subjektiven Erscheinungen bei Adipositas cordis stellen sich dar als Oppressionsgefühle auf der Brust, Arbeits-, bzw. Bewegungsdyspnöe, Herzklopfen, Sensationen in der Herzgegend, die auch in die linke Schulter und den linken Arm ausstrahlen können, ferner als Schwindel- und Schwächezustände. Oft genug machen diese Erscheinungen die Erwägung sehr schwierig, ob eine beginnende Coronarsklerose mit im Spiel ist. Dadurch, daß sie bei geeigneter Entziehungskur wieder völlig verschwinden können und auch bei sehr jugendlichen Fettleibigen in dieser Weise auftreten können, charakterisieren sie sich doch schließlich als Adipositas cordis. Dabei sind entweder überhaupt keine Veränderungen am Herzen nachweisbar oder es bestehen die Zeichen einer leichten Hypertonie mit Akzentuierung des zweiten Aortentons, dumpfem ersten Ton an der Spitze, eventuell auch Andeutung eines präsystolischen Vorschlages. Dann ist aber schon — wenn es sich um Leute im mittleren Alter handelt — nicht mehr leicht zu sagen, ob nicht sklerotische Veränderungen mit im Spiel sind. Bei ganz reiner Adipositas cordis pflegen die Herztöne eher leise zu sein, zuweilen besteht ein unreiner erster Ton an der Spitze und leichte Ungleichmäßigkeiten und arhythmische Störungen am Pulse, seltenerweise Bradykardie. Fettanhäufung im vorderen Mediastinum hinter dem Sternum kann auch unter Umständen eine Verbreiterung der Herzdämpfung nach rechts vortäuschen.

Bei hochgradiger Fettsucht kann es durch allmähliche Erschlaffung des Herzmuskels — die sich auch anatomisch dann leicht erkennen läßt — zu Störungen der Blutverteilung infolge kardialer Insuffizienz kommen, mit allen klinischen Erscheinungen derselben. Die Stauungserscheinungen im rechten Herzen stehen dabei gewöhnlich im Vordergrund und führen zu einer venösen Stase, die ich mehrfach in sehr auffälliger Weise im Gebiet der Cava superior beobachtete, so daß eine ausgesprochene Cyanose im Gebiet derselben mit einer eigentümlichen Schlafsucht auftrat, die nicht anders als durch Kohlensäureintoxikation zu erklären war und mit der Entfettung völlig dauernd verschwand. Ich habe in 3 Fällen von exzessiver Fettsucht eine so intensive Schlafsucht erlebt, daß die Kranken sich sogar vor dem Stillstehen in Acht nehmen mußten, weil sie zuweilen dabei vom Schlaf übermannt wurden, umfielen und sich dabei Verletzungen zuzogen.

Es muß indessen bemerkt werden, daß der Grad der Fettsucht keineswegs mit dem Grad der Herzbeschwerden konform geht. Man kann häufig hochgradige Fettleibigkeit mit fehlenden oder geringfügigen Herzstörungen beobachten, und anderseits wieder bei geringem Fettansatz schon Herzbeschwerden, die nur als Herzbeschwerden durch Fettleibigkeit gedeutet werden können.

Da, wo bereits Schädigungen des Herzens bestehen, etwa durch arteriosklerotische Ursachen, bei entzündlicher oder arteriolosklerotischer Schrumpfniere oder Stauungen im kleinen Kreislauf durch Kyphoskoliose, Emphysem u. s. w., bedarf es begreiflicherweise eines viel geringeren Grades von Fettleibigkeit, um das Herz in vermehrter oder gar gefährlicher Weise zu belasten. Das sind jene Zustände, bei denen v. Noorden von „relativer Fettleibigkeit" spricht und bei denen entfettende Maßnahmen besonders frühzeitig indiziert sind. Das sind jene Zustände, zu deren Aufklärung und wirksamer Bekämpfung Oertel[1]), trotz aller Proteste Huchards[2]) sei dies betont, durch seine methodischen Studien sehr wesentlich beigetragen hat.

Ich möchte mit Romberg[3]) u. a. unbedingt dafür eintreten, den Terminus „Fettherz" als wissenschaftliche Krankheitsbezeichnung ganz aufzugeben und auch dem Kranken gegenüber dieses Wort zu vermeiden, weil dieser, wie Romberg ganz richtig sagt, sonst gar zu oft auf eigne Faust völlig ungeeignete Entfettungskuren unternimmt!

Die chronischen Stauungen, die durch die beiden Momente: Stauung im kleinen Kreislauf und mechanische Behinderung der Lungenentfaltung in den **Lungen** zu stande kommen, führen so zu chronischen Katarrhen des Fettleibigen, die ihn durch reichliche Sekretion von Schleim und die Schwierigkeit, denselben zu expektorieren, außerordentlich quälen. Sie können sogar durch unstillbare Hustenparoxysmen gefährlich werden. Dadurch kann es allmählich zur Entwicklung von Emphysem kommen. Eine Grippepneumonie, eine croupöse Pneumonie oder sonst irgend ein Infekt kann solchen Kranken besonders gefahrdrohend werden.

Aber nicht nur den Respirations- und Circulationsorganen drohen durch die Fettleibigkeit Gefahren, sondern auch die **Verdauungsorgane** werden durch sie geschädigt.

Rubner[4]) hat die Beobachtung gemacht, daß in einem Fall von kindlicher Fettsucht die Ausnutzung des Eiweißes im Darm ganz erheblich schlechter war wie bei dem analog ernährten mageren Bruder und daß der Fette im ganzen schlechter verdaute. Infolge dessen muß

[1]) Oertel, Therapie d. Kreislaufstörungen. 1884. — [2]) Huchard, Maladies du cœur et de l'aorte. Paris 1899, Bd. 1, S. 523 ff. — [3]) Romberg, Lehrbuch d. Erkr. d. Herzens. 1906, S. 125. — [4]) Rubner, Ernährung im Knabenalter. Berlin 1902, S. 68.

ein relativer Überschuß an Kohlenhydraten und Fetten in der von ihm gewählten Nahrung den unverhältnismäßig großen Fettansatz erzielt haben. Rubner erwägt deshalb sogar im Anschluß an diese Einzelerfahrung, ob nicht vielleicht doch in manchen Fällen von Fettsucht nicht eine Ernährungsanomalie, sondern eine Verdauungsanomalie zu sehen sei.

Freilich ist in dem Rubnerschen Fall, wie auch der Autor selbst hervorhebt, gar nicht zu sagen, ob diese Resorptionsstörung schon vor dem Fettwerden bestanden hat oder erst eine Folge der Fettleibigkeit war. Daß Anomalien der Verdauungsorgane bei der Fettsucht unter Umständen einmal eine gewisse Rolle spielen können, in Form von gegen die Norm veränderten Ausnutzungsverhältnissen, ist nicht undenkbar, wenn auch die bisher hierauf gerichteten Untersuchungen in einzelnen Fällen die Resorption völlig normal fanden (v. Noorden, Dapper, Jacoby u. a.). Auch das von mir betonte „falsche Hungergefühl", die Dysorexie, welche in einer Reihe von Fällen den dauernden Nahrungsüberschuß und damit das Fettwerden herbeiführt, ist schließlich wohl nichts anderes als der funktionelle Ausdruck einer Anomalie der die Verdauungssphäre beherrschenden Centren.

Direkte Folgen der durch den Fettansatz im Abdomen hervorgerufenen mechanischen Veränderungen im Bauchraum sowie die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit in den fetten Bauchdecken sind die Neigung zu Bauchbrüchen, vor allem zu Nabelbrüchen bei Frauen, zu Fetthernien zwischen Schwertfortsatz und Nabel sowie endlich zu Hämorrhoiden.

Eine große Zahl von Fettsüchtigen hat völlig normale Magendarmfunktionen, vorausgesetzt, daß Circulationsstörungen nicht bestehen, welche naturgemäß der Entwicklung von Stauungskatarrhen im Magendarmgebiet Veranlassung geben können. Deshalb können natürlich bei Fettsüchtigen funktionelle und organische Störungen des Intestinalkanals sich entwickeln, wie Ulcus und Carcinom. Gerade letzteres kommt bei Fettsüchtigen anscheinend mit einer gewissen Vorliebe vor, so daß man bei Ausschluß von Lebercirrhose frühzeitig den Verdacht auf beginnenden Magenkrebs haben muß, wenn konstant dyspeptische Erscheinungen mit Gewichtsabnahme vorhanden sind.

Die meisten Fettleibigen haben völlig geregelte Stuhlverhältnisse. Indessen kann mechanische Behinderung der Darmbewegung durch die Fettansammlung im Abdomen sowie die hierdurch erschwerte Bauchpresse unter Umständen zur Stuhlträgheit führen. Die Aufmerksamkeit auf beginnende bösartige Neubildungen im Darm ist hier sehr am Platze.

Infolge der Fettleibigkeit entwickelt sich auch eine Fettanhäufung in den Leberzellen, es kommt zur Fettinfiltration der **Leber,** die sich klinisch in einer Volumvermehrung des Organs ausspricht und die an sich keine Beschwerde zu machen braucht. Beschwerden pflegen erst einzutreten, wenn Circulationsstörungen auftreten, infolge von Insuffizienzstörungen im rechten Herzen, und dadurch die Erscheinungen der Leberstauung sich zur Fettinfiltration hinzugesellen. Das führt zu Druckerscheinungen im Epigastrium, eventuell Ikterus, Circulationsstörungen im Pfortaderwurzelgebiet, und es kann sich dann aus der cyanotischen Induration eine cirrhotische Leber entwickeln. Speziell unter der schnapstrinkenden Hafenbevölkerung sah ich in meinem Hamburg-Altonaer Wirkungskreis die Lebercirrhose häufig mit der Fettsucht kombiniert, was ja auch bei der Bedeutung des Alkohols für die Entwicklung dieser beiden Krankheitszustände sehr begreiflich ist.

Vielleicht spielt ein abnormer Cholesterinstoffwechsel bei der Mastfettleibigkeit, bzw. Fettsucht eine gewisse fördernde Rolle bei der Entstehung von Konkrementen in den Gallenwegen. Denn daß die Cholelithiasis bei Fetten häufiger vorkommt als bei Mageren, ist zweifellos.

Die Entwicklung von **Fettnekrosen** im Bauchraume, welche in Beziehung zu primären Pankreaserkrankungen stehen, hat man des öftern gerade bei Fettleibigen beobachtet. Es handelt sich dabei um jenes klinisch oft schwer zu deutende Krankheitsbild der akuten Fettgewebsnekrose, das mit Schmerzen in der Nabelgegend oder im Epigastrium einhergeht, Schmerzen, die zu heftigen Koliken ausarten und unter peritonitischen Erscheinungen, ileusartigen Symptomen, schwerer Prostration der Kräfte zum Tode führen können, falls nicht rechtzeitig chirurgisch vorgegangen wird. Im Harne kann dabei Zucker auftreten.

Daß Kreislaufstörungen bei der Fettleibigkeit auch das Bild der **Stauungsnieren** hervorrufen können, bedarf keiner besonderen Erwähnung. Die Adipositas an sich pflegt die Niere nicht zu schädigen.

Das nicht seltene Zusammentreffen der Schrumpfniere mit der Fettsucht ist gewöhnlich auf das gleichzeitige Bestehen von **Arteriosklerose** zurückzuführen, die unter den komplizierenden Erkrankungen an erster Stelle steht. Ich habe schon darauf hingewiesen, wie schwer zuweilen die Beurteilung ist, ob eine kardiale Störung bei Fettleibigen lediglich auf Fettablagerung am Herzen oder gleichzeitig vorhandene Sklerose der Kranzgefäße, bzw. der Aorta zu beziehen ist. Die Röntgenuntersuchung vermag uns hier manchmal mehr Klarheit zu verschaffen, indem sie uns weitere Anhaltspunkte für das Bestehen sklerotischer Veränderungen der Aorta liefert: Verbreiterung und Verlängerung des

Aortabandes, Ausbuchtung des Aortenbogens, ausgeprägter Deszendensschatten. Nicht allein die centrale, sondern auch die periphere Arteriosklerose und Arteriolosklerose bedrohen den Fetten in erhöhtem Maße, abgesehen von der bereits erwähnten Nierensklerose, vor allem die Arteriolosklerose der Hirngefäße, weshalb auch unter den Apoplektikern die Fettleibigen eine besondere Rolle spielen. Der Begriff des Habitus apoplecticus schließt ja einen gewissen Grad von Fettleibigkeit ein.

Gicht und Diabetes sind häufig mit der Fettsucht vergesellschaftet, und gerade der konstitutionelle, heredofamiliäre Charakter dieser 3 Haupttypen, der sog. Stoffwechselkrankheiten, macht das Nebeneinandervorkommen der verschiedenen Manifestationen beim selben Individuum ebenso wie bei verschiedenen Mitgliedern derselben Familie verständlich. Daß ungeeignete Ernährungs- und Lebensweise eine latente Anlage manifest machen kann, ist klar. Je nach dem Charakter der latenten Konstitutionsanomalie wird die Überernährung dann einen Diabetes, eine Gicht oder eine Fettsucht in ihrer Entstehung und ihrem Verlauf wesentlich fördern.

Man kann gar nicht selten beobachten, daß Fettsüchtige im Lauf der Jahre diabetisch werden, zumal solche aus Familien, die mit Stoffwechselerkrankungen stark belastet sind. Alle 3 Stoffwechselerkrankungen beruhen, wie wir heut wissen, auf Störungen, die mit endokrinen Einflüssen in engen Zusammenhang gebracht werden müssen. Konstitutionsanomalien der mesenchymalen Gewebe bei der Gicht und bei der Fettsucht führen zu abnormen Retentionsbestrebungen gegenüber der Harnsäure, resp. den fettbildenden Substanzen, und die Abhängigkeit des echten Diabetes von dem endokrinen Inselapparat der Bauchspeicheldrüse betrachten wir heut als zweifellos sichergestellt. Der Charakter der nicht insulären Glykosurien ist gleichfalls ein endokriner, denn der hier zu gesteigerter Glykopoese führende Reiz läuft zweifellos über das sympathische System und das Adrenalinsystem zur Leber. Sämtliche Etappen des endokrinen Systems, die sog. Blutdrüsen, sind aber als Erfolgsorgane des vegetativen Nervensystems zu betrachten und werden, wie das wohl Falta zuerst ausgeführt hat, ungeachtet einer gewissen Autonomie der einzelnen Etappenstationen, von ihren Projektionsfeldern im Centralnervensystem aus reguliert. Die Arbeiten der letzten Jahre haben wahrscheinlich gemacht, daß diese Stoffwechselcentren im Kern des IV. Ventrikels in der Regio subthalamica zu suchen sind (Brugsch, Leschke u. a.). Was Wunder also, wenn die verschiedensten Defekte des endokrinen Systems, dessen Wechselbeziehungen ja auch beim Gesunden eine so große Rolle spielen, sich zu verschiedenen krankhaften Diathesen kombinieren können!

Therapie der Fettsucht.

Der Behandlungsplan ist im Einzelfall vor allem davon abhängig, ob es sich um einfache Fettleibigkeit handelt oder um konstitutionelle endokrine Fettsucht. In letzterem Falle suche man dann möglichst klar darüber zu werden, ob es sich mehr um eine regionäre Fettsucht handelt (ovarielle, hypophysäre Fälle!) oder aber um thyreogene Fettsucht mit vermindertem Energieumsatz. Daß die verschiedensten Kombinationen hierbei möglich sind, haben wir oft genug betont. In der Praxis überwiegen unter den selteneren endokrinen Fettsuchtsformen nach meinen persönlichen Erfahrungen die ovariell-thyreogenen sowie die hypophysären Typen. Weitaus am häufigsten pflegt aber die einfache Fettleibigkeit zu sein, deren Behandlung wir uns zunächst zuwenden.

Die Verhütung der Fettleibigkeit schon in jungen Jahren bei Individuen, die zum Fettansatz neigen, gehört zu den verdienstlichsten Taten des Hausarztes. Die Ermittlung der Ursache des abnormen Fettansatzes, ob er auf quantitativ zu reichlicher, bzw. qualitativ fehlerhafter Nahrungszufuhr infolge einer durch fehlerhafte Erziehung erworbenen oder auch konstitutionellen Dysorexie beruht oder auf einem durch Muskelträgheit und Untätigkeit herbeigeführtem dauernden energetischen Mißverhältnis von Verbrauch und Zufuhr, ist die Vorbedingung jeder prophylaktischen Tätigkeit hierbei. Sie muß vorwiegend eine erzieherische sein, und vor allen Dingen auch auf die Umgebung und ihre Gewohnheiten mit einwirken. Auch wenn die Fettleibigkeit schon in Entwicklung begriffen ist, ist manchmal durch eine einfache Regulierung der fehlerhaften Lebensweise, z. B. durch eine Beschränkung von Süßigkeiten, Fetten, Bier u. dgl., durch Einschaltung von regelmäßiger Körperbewegung bei sitzender Lebensweise u. s. w., eine Verhütung der drohenden Fettsucht möglich. Da, wo sie bereits in voller Blüte steht, pflegen freilich solche einfache Maßnahmen nicht mehr auszureichen und man ist dann genötigt, planmäßig von allen Seiten her gegen die Störung zu kämpfen.

Der Grad der Fettleibigkeit, der die Indikation zur Behandlung werden soll, ist individuell verschieden. Es gibt Personen, die lediglich aus Gründen der Eitelkeit oder des Sports an uns mit dem Ansuchen herantreten, sie von einem selbst unbedeutenden Fettansatz zu entlasten, der weit entfernt ist, irgendwelche krankhafte Störung hervorzurufen. Ich bin der Meinung, daß man diesem Ansuchen, wenn keine direkte Kontraindikation besteht, ruhig entsprechen soll. Denn einmal würde eine Ablehnung der Bitte höchstens den Bitt-

steller schädlichen oder gar gefährlichen, auf eigene Hand oder von nichtärztlicher Seite unternommenen Maßnahmen in die Arme treiben, und anderseits kann durch eine zweckmäßige diätetische Regulierung, durch welche mit Schonung des Eiweißbestandes das Fettpolster auf ein geringeres Maß reduziert wird, niemals Schaden gestiftet werden. Da, wo der Fettansatz direkt Störungen des Wohlbefindens und der Leistungsfähigkeit mit sich bringt, ist die Bekämpfung desselben notwendig. Bei im übrigen völlig gesundem Organismus kann bis zu diesem Zeitpunkt unter Umständen schon ein recht beträchtlicher Grad von Fettleibigkeit erreicht sein, anders dagegen, wenn es sich um ein organisch nicht intaktes Individuum handelt. Der an circulatorischen oder respiratorischen Störungen leidende Kranke empfindet den Fettansatz besonders frühzeitig als verschlimmernden Faktor, oft so frühzeitig, daß erst die Beobachtung des Arztes in einer zunehmenden Fettleibigkeit, die dem Kranken selbst entgangen ist, den wahren Grund der Verschlimmerung herausfindet. Die circulatorischen Störungen können dabei sowohl durch Klappenfehler als auch vor allem durch Herzmuskelerkrankungen verursacht werden. Die respiratorischen Störungen, die da in Frage kommen, sind vor allem durch das Emphysem ausgelöst sowie durch die chronischen Bronchialkatarrhe, bei welchen die mechanische Behinderung der Zwerchfellbewegung und Lungenentfaltung durch den Fettansatz besonders störend empfunden wird. Die chronischen Arthritiker, alte Apoplektiker mit Residuen von Hemiplegien, Gichtkranke, Nierenkranke, Aneurysmatiker, Kranke mit Coronar- und Aortensklerose, sie leiden alle in besonderem Maße schon verhältnismäßig frühzeitig unter zunehmender Fettleibigkeit. Das sind die Fälle von sog. „relativer Fettleibigkeit" (v. Noorden), in welchen die Bekämpfung des Fettansatzes schon frühzeitig eine dankbare Aufgabe ist.

Nicht jeder Fettleibige darf entfettet werden! Der fettleibige Tuberkulöse wird durch Entfettungskuren geschädigt und der Fortschritt seines Leidens begünstigt. Entfettungskuren bei Diabetischen sind nur ausnahmsweise und mit größter Vorsicht erlaubt; da, wo es sich um leichte Diabetiker mit circulatorischen Beschwerden oder um fettsüchtige Diabetiker mit Aorten- oder Coronarsklerose handelt, kann eine vorsichtige, ganz allmähliche Entziehung oft erheblichen Nutzen bringen. Das Greisenalter gibt nur da eine Kontraindikation, wo es sich um hinfällige, sensile Individuen handelt. Ich habe gerade durch vorsichtige Diätkuren bei Fettleibigen im 7. oder sogar 8. Dezennium, da, wo Aorten- und Coronarsklerose im Zusammenhang mit mäßiger Fettleibigkeit vorhanden waren, wieder völlige Leistungsfähigkeit und völlige Beseitigung der Bewegungsdyspnöe erzielen können.

Auch im Klimakterium habe ich von vorsichtiger Entfettung, wenn dieselbe durch Fettleibigkeitsbeschwerden indiziert war, nie einen Schaden gesehen.

Fettleibige Kinder sollen nie mit schnellen Entfettungskuren behandelt werden. Hier genügt es meist, die Lebensweise so zu regulieren, daß ein weiterer Fettansatz verhütet wird, höchstens darf — bei nicht schnell wachsenden Kindern — eine ganz allmähliche Gewichtsreduktion angestrebt werden. Gerade bei Kindern ist die Frage, ob einem abnormen Fettansatz nicht endokrine Ursachen zu grunde liegen besonders angebracht.

Was nun die eigentliche **Methodik der Entfettungskuren** der Fettleibigen betrifft, so ist zunächst daran zu erinnern, daß die Gesichtspunkte für unsere therapeutischen Maßnahmen nach unseren obigen Darlegungen darin bestehen, die den Fettansatz beherrschenden Faktoren: Nahrungszufuhr und Energieverbrauch, derartig zu regulieren, daß bei Erhaltung des Muskel- und Organeiweißes der Körper zur Deckung seines Energiebedarfs seine eignen Fettdepots angreifen muß!

Man hat dabei dem Kranken von vornherein klarzumachen, daß die Fettabschmelzung und somit die Gewichtsverminderung bestimmte Grenzen überhaupt nicht überschreiten kann: Es habe jemand beispielsweise einen täglichen Umsatz von 3000 Calorien. Angenommen, er müsse dieselben in Ermangelung jeglicher Nahrungszufuhr ganz und gar aus seinen Fettdepots decken, so könnte er selbst dabei auch nicht mehr abnehmen als täglich 322 *g* Fett = 463 *g* Fettgewebe abschmelzen, das wäre in 1 Monat nicht mehr als 13·8 *kg*! Dadurch, daß bei strengen Entfettungskuren auch gleichzeitig starke Wasserverluste eintreten, kann dieser Gewichtsverlust, besonders dann, wenn durch Steigerung der Muskelarbeit der Verbrauch noch weiter erhöht wird, noch überschritten werden, trotzdem eine gewisse Nahrungszufuhr dargeboten wird.

Die Beschränkung der Kost, die im einzelnen Fall durchgeführt werden muß, richtet sich nach der Calorienzahl, die man darbieten will. Wie groß die Calorienzahl sein soll, richtet sich nach der Schnelligkeit, mit der wir entfetten wollen, unter Berücksichtigung des Umsatzes, welchen der betreffende Fettleibige hat.

Wie sollen wir nun den Calorienbedarf des zu entfettenden Patienten berechnen? Unter den verschiedenen uns heute zur Verfügung stehenden Berechnungsweisen empfiehlt sich meines Erachtens als zweckmäßigste die Feststellung des Grundumsatzes nach den vortrefflichen Tabellen von Harris u. Benedict, aus welchen man aus Körpergewicht, sowie aus Größe und Alter den Calorienbedarf für den Patienten im Ruhe-

und Nüchternzustand voraussagen kann (s. die Harris-Benedictschen Tabellen am Schlusse des Buches). Dazu addiere man, um zum Gesamtumsatz bei Muskelarbeit und Nahrungsaufnahme zu kommen, noch 20—50% des Grundumsatzes — je nach der Muskelleistung — zum Nüchtern-Ruhewert hinzu. Von diesem so ermittelten Gesamtumsatz reiche man dann dem Kranken in seiner Kostaufstellung die Hälfte dar in einer seinen Lebensgewohnheiten möglichst adäquaten Form, wenn es sich um ambulante Beobachtungen handelt.

In klinischer Beobachtung, bei der auch die Nahrung des Stickstoffgleichgewichts laufend geprüft werden kann, bin ich oft genug auch ohne jeden Schaden auf $^1/_3$ des Gesamtbedarfs heruntergegangen, ohne den Protoplasmabestand zu schädigen.

Ein Beispiel wird diese einfache Art der Berechnung leicht verständlich machen:

40jähriger Mann von 1·70 *m* Größe und 100 *kg* Gewicht:

Grundumsatz: 100 *kg* Gewicht	Tab. I =	1442
40jähriger und 1·70 *m* Größe	Tab. II = +	580
	Grundumsatz:	2022 Calorien

pro 24 Stunden; dazu 50% des Grundumsatzes für Muskelarbeit und specifisch-dynamische Wirkung der Nahrung: 1011

Gesamtbedarf: 3033 Calorien

pro 24 Stunden; davon die Hälfte 1516 Calorien als Grundlage der Entfettungskost.

Bei derartiger Calorienbeschränkung muß dieser Patient täglich 1516 Calorien aus seinem eignen Körperbestand zur Bestreitung seines Gesamtumsatzes entnehmen, normalen Umsatz vorausgesetzt. Dazu muß er täglich etwa 163 *g* Körperfett = 233 *g* Fettgewebe abschmelzen, so daß er also in 3 Wochen etwa 5 *kg* echten Gewichtsverlust erfahren muß. Der wägemäßige Gewichtsverlust ist infolge der mit Entfettungskuren einhergehenden Wasserabgabe besonders im Anfang der Kur in der Regel erheblich größer, und Schwankungen in der Gewichtskurve nach unten und oben gehören infolge dieser Wasserbewegungen im Fettgewebe zur Regel. Immerhin wird man bei gleichzeitiger fleißiger Muskelarbeit im Monat 6—8 *kg* Körpergewichtsabnahme leicht erzielen.

In welcher Form sollen wir nun diese beschränkte Nahrungszufuhr gestatten?

Da muß vor allen Dingen scharf betont werden, daß man bei der Entfettungskur nicht schematisieren soll! Man suche die Lebens- und Ernährungsgewohnheiten des Kranken erst möglichst genau zu er-

forschen und dann in der Vorschrift auch den individuellen Eigentümlichkeiten nach Möglichkeit Rechnung zu tragen.

Was zunächst die Eiweißkörper betrifft, so ist zu berücksichtigen, daß eine richtig gewählte Entfettungsdiät wenigstens so viel Eiweiß enthalten muß, daß der Fettleibige nicht genötigt ist, sein eignes Körpereiweiß anzugreifen. Das heißt mit andern Worten, sie soll bei unserm gewählten Beispiel mindestens das Eiweißminimum enthalten, also 0·6—0·8 *g* Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht, d. h. nicht unter 60—80 *g* Eiweiß in der Tageskost heruntergehen.

Reicht man weniger Eiweiß, so läuft man Gefahr, daß der Organismus sein eignes Körpereiweiß einschmilzt, und das soll vermieden werden, weil dadurch die Organe, vor allen Dingen das Herz, Not leiden, wenn es sich um längere Zeitabschnitte handelt.

Will man eine energische Entfettungskur durchführen, in der man der unteren zulässigen Grenze der Calorienzufuhr nahe kommt, so ist es anzuempfehlen, durch genaue quantitative Zufuhr und tägliche Bestimmungen oder wenigstens in zeitweiligen Stichproben den Stickstoff-Stoffwechsel des zu Entfettenden zu prüfen, um die Gewißheit zu haben, daß man ihn nicht durch Abschmelzung seines Organeiweißes schädigt. Stellt sich dann heraus, daß er nicht im N-Gleichgewicht, sondern in negativer N-Bilanz steht, dann hat man zunächst die Kost nochmals daraufhin zu prüfen, ob ihr Eiweißgehalt auch den obengenannten Anforderungen entspricht, und wenn das der Fall ist, die Calorienzufuhr am besten durch Kohlenhydrate so zu erhöhen, daß N-Verlust vermieden wird. Dadurch wird man nach meinen Erfahrungen besser den Eiweißverlust verhüten als durch Erhöhung der Eiweißzufuhr bei gleichbleibender Calorienzahl! Glücklicherweise hält der Fettleibige, wie schon v. Noorden u. Dupper gezeigt haben, in der Regel seinen Eiweißbestand mit bemerkenswerter Hartnäckigkeit fest, selbst wenn seine Calorienzufuhr bis auf die Hälfte seines Bedarfes reduziert wird, besonders wenn für ausgiebige Muskeltätigkeit gesorgt wird.

Reicht man nun erheblich mehr Eiweiß in der Entfettungskost als das Eiweißminimum beträgt, so wird das Eiweiß verbrannt und liefert pro 1 *g* 4·1 Calorien an Energie. Die Zerfallsprodukte der Eiweißkörper und — wenn man das Eiweiß in Form von Fleisch zuführt — die Extraktivstoffe erscheinen als N-haltige Schlacken im Harn. Das Überhandnehmen derselben bedeutet aber für den Organismus eine Schädlichkeit, besonders dann, wenn Nieren- oder Herzerkrankungen vorhanden sind oder der Fettleibige gleichzeitig an gichtischer Diathese leidet. In solchen Fällen werden wir unbedingt dafür zu sorgen haben, daß die Entfettungsdiät möglichst fleischarm sei. Verfügt der Fettleibige

über einen sonst völlig gesunden Organismus, so wird ihm eine vorübergehende fleischreichere Ernährung keinen Schaden bringen. Eine übergroße Fleischration ist auch der Nachteil der früher viel angewandten sog. Bantingkur, die von dem englischen Arzt Dr. Harvey einem Dicken namens Banting verordnet wurde, welcher begeisterte Propaganda für sie machte. Sie ist vorwiegend eine Fleischkur, enthält im ganzen etwa 1100 Calorien die sich aus etwa 150—170 *g* Eiweiß, 50 *g* Kohlenhydrat, wenig Fett und 75 *g* Alkohol zusammensetzen in folgender Anordnung:

Frühstück: 120—150 *g* Rind- oder Hammelfleisch, Nieren, gebratener Fisch, Schinken, kaltes Fleisch (ausgenommen Schweinefleisch), große Tasse Tee ohne Milch und Zucker, etwas Zwieback oder 30 *g* geröstetes Brot ohne Butter.

Mittags: 150—180 *g* Fisch (ausgenommen Lachs) oder Fleisch (ausgenommen Schweinefleisch), Gemüse (ausgenommen Kartoffeln), 30 *g* geröstetes Brot, Kompott von Früchten jeder Art, Geflügel, Wild, 2—3 Glas guten Rotwein.

Nachmittags: 60—90 *g* Obst, 1—2 große Zwiebacke, 1 Tasse Tee ohne Milch und Zucker.

Abends: 90—120 *g* Fleisch oder Fisch wie mittags, 1—2 Glas Rotwein, Grog (ohne Zucker) von Branntwein oder Rum.

Diese Bantingkur stellt die erste planmäßige Entfettungskur dar und hatte deshalb auch lange Zeit hindurch großen Beifall in der fetten Laienwelt und unter den Ärzten, ist aber heute durch zweckmäßigere Kostordnungen völlig verdrängt worden.

Wir wissen ja, daß man auch Fette und vor allem Kohlenhydrate in die Kostordnung bei Entfettungskuren einführen darf, nach Maßgabe ihres Calorienwertes.

Ebstein hat in seiner Kostordnung dem Fett sogar einen ganz bevorzugten Platz eingeräumt, u. zw. besonders deswegen, weil die Fette verhältnismäßig schnell Sättigungsgefühl hervorrufen und das Durstgefühl beschränken.

Seine Ernährungsvorschrift enthält 1300 Calorien in Form von 102 *g* Eiweiß, 85 *g* Fett und 47 *g* Kohlenhydrate in folgender Form:

Frühstück: Eine große Tasse schwarzen Tee (ca. 250 cm^3) ohne Milch und Zucker, 50 *g* Weißbrot oder geröstetes Graubrot mit reichlicher Butter.

Mittags: Suppe, häufig mit Knochenmark,
120—180 *g* Fleisch, gebraten oder gekocht, mit fetter Sauce, mit Vorliebe fette Fleischsorten, Gemüse in mäßiger Menge, mit Vorliebe Leguminosen, aber auch Kohlsorten (Rüben und Kartoffeln ausgeschlossen), Salat, etwas Backobst oder Apfelbrei oder gedämpfte Kirschen ohne Zucker, etwas frisches Obst,
2—3 Glas leichten Weißwein,
nach Tisch große Tasse schwarzen Tee.

Abends: Im Winter fast regelmäßig, im Sommer gelegentlich eine große Tasse schwarzen Tee.
Ein Ei oder etwas fetten Braten oder beides oder etwas Schinken mit dem Fett, Zervelatwurst, geräucherten oder frischen Fisch.
30 *g* Weißbrot mit viel Butter, gelegentlich etwas Käse und etwas frisches Obst.

Ganz abgesehen davon, daß eine Fettfleischdiät, wie sie die Ebsteinsche Vorschrift darstellt, leicht zu dyspeptischen Störungen und Widerwillen gegen weitere Nahrungsaufnahme führt, ist auch aus anderen Gründen das Vorherrschen des Fettes nicht als zweckmäßig zu bezeichnen. Der Fettleibige soll dazu erzogen werden, das Fett möglichst zu meiden, welches als Quelle der Fettbildung hauptsächlich vor allen anderen Nahrungsmitteln in erster Linie in Betracht kommt! Man erinnere sich, daß das Fett des Nahrungsüberschusses nach Rubners Untersuchungen totaliter zum Fettansatz kommt, eine hier unerwünschte Eigenschaft, die es mit keinem der anderen Nahrungsmittel teilt. Außerdem stellt das Fett einen sehr konzentrierten Calorienträger dar, und deshalb wird es so oft bei Liebhabern von fetten Saucen, von Butter und fetter Zubereitung zum unbemerkten Anlaß zur Fettleibigkeit. Das Streichen der Fette aus der Nahrung ist daher meines Erachtens auch ein höchst wichtiges erzieherisches Postulat, das der Fettleibige auch nach Beendigung seiner Kur nie mehr aus den Augen verlieren darf. Das Sättigungsgefühl kann man bei einer Entfettungskur auch auf andere Weise erreichen, vor allem durch reichliches Heranziehen der cellulosereichen voluminösen Nahrungsmittel, wie Gemüse, Schwarzbrot, Schrotbrot, Obst u. dgl. Die Kohlenhydrate sind deshalb auch den Fetten in der Kostordnung vorzuziehen, weil sie das Eiweiß besser vor der Verbrennung schützen als die Fette.

Die Quantität der Calorienzufuhr ist das Wesentliche! An diesem Grundsatz muß festgehalten werden! Sofern nur der Speisezettel das zu

fordernde Eiweißminimum enthält, die übrige Zusammensetzung der darzubietenden Calorien kann dem individuellen Wunsche des Patienten angepaßt werden. Es muß nur in der erwähnten Weise dafür gesorgt werden, daß der Kranke nicht das Gefühl hat, eine Hungerkur durchzumachen, und daß er den Appetit behält. Der Patient soll sich während der Entfettungskur wohl und frisch fühlen, nicht die Empfindung der Entkräftung haben, und keinen Hunger leiden!

Wie weit soll die Flüssigkeitszufuhr beschränkt werden?

Seitdem Oertel 1884 auf die Bedeutung der Flüssigkeitsbeschränkung bei Fettleibigen, die unter den Zeichen der Kreislaufstörungen stehen, nachdrücklich und erfolgreich hingewiesen hat, hat man diesem Moment der diätetischen Therapie ganz besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Die Begründung Oertels für dieses Postulat damit, daß durch die Flüssigkeitsbeschränkung (auf 900—1000 cm^3 Wasser pro Tag) die Fettzersetzung gesteigert würde, ist längst hinfällig und durch eingehende Studien gründlich widerlegt. Es ist aber keine Frage, daß durch die Flüssigkeitsbeschränkung bei der mit Circulationsstörungen einhergehenden Fettleibigkeit gute Erfolge erzielt werden können, u. zw. deshalb, weil sie eine Schonungstherapie der Kreislauforgane darstellt, welche die Hebung der Herzkraft und des Gefäßtonus befördert. Bei Fettleibigen, die keine Circulationsstörungen aufweisen, wirkt die Flüssigkeitsbeschränkung — mag man sie nun nach Oertels Vorschrift so durchführen, daß die gesamte Tagesmenge der aufzunehmenden Flüssigkeit beschränkt wird, oder nach Schweningers Vorschrift derart, daß flüssige und feste Nahrung zeitlich zu trennen seien — vorzugsweise psychisch, wie v. Noorden bereits hervorhebt. Die Lust zur Nahrungsaufnahme wird dadurch herabgesetzt und der Mut zur Durchführung der Kur belebt, wenn gleich in den ersten Tagen infolge der Entwässerung des hydrophilen Fettgewebes durch die Flüssigkeitsbeschränkung mehrere Kilogramm Gewichtsverlust erzielt werden. Es hat indessen keinen Sinn, darum solche Patienten quälenden Durst leiden zu lassen, denn die Gewichtsabnahme durch Entwässerung bei nicht dekompensierten Fettleibigen ist nur ein Scheinerfolg! Eine zwecklose überschüssige Flüssigkeitsaufnahme soll natürlich verhindert werden.

Aus der Gesamtheit meiner Ausführungen geht hervor, daß man, wie in allen Ernährungsfragen, so auch in der Unterernährung der Fettleibigen sich von allem Schematisieren fernhalten soll. Das sei besonders hervorgehoben, denn in keinem Zweig unserer Wissenschaft ist vielleicht jemals mehr schematisiert worden als gerade auf diesem Gebiet, welches, wie v. Noorden treffend sagt, ein „Tummelplatz des Methodenschwindels“ geworden ist.

Lediglich um dem Praktiker gewisse Anhaltspunkte zu geben, wie er bei der Aufstellung einer Kostordnung für Fettleibige vorzugehen hat, aber nicht, um damit ein besonderes „Verfahren" aufzustellen, will ich erwähnen, auf welche Weise ich seit Jahren bei der klinischen Behandlung vorgehe, wenn es sich um die Einleitung einer Entfettungskur handelt. Auch der auf diesem Gebiet so erfahrene C. A. Ewald[1]) hat diese bereits in der ersten Auflage dargestellte Vorschrift als eine „sehr handliche" empfohlen.

Die folgende Kostwahl gibt gewissermaßen das **Kostgerüst**, welches erweitert werden muß, je nach dem individuellen Umsatz des zu entfettenden Patienten und je nach seinem persönlichen Geschmack. Es dient ihm zugleich als Grundlage seiner Ernährungsweise, die er auch später nach Abschluß der eigentlichen Kur einzuhalten hat.

		N	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Calor.
Morgens	200 *cm*³ Kaffee oder Tee .	0·1	–	–	–	–
	20 *cm*³ Milch	0·1	0·6	0·7	0·9	13
	50 *g* Simonsbrot oder Schrotbrot	0·5	3·0	0·25	25·0	117
	30 *g* Weißbrot (Semmel) .	0·3	2·1	0·14	17·0	80
Vormittags	200 *g* Obst (Äpfel) . . .	–	0·36	–	12·0	100
Mittags	200 *g* Fleisch, gebraten .	8·4	52·8	4·0	–	254
	200 *g* Gemüse, in Salzwasser gekocht, od. Salat	0·6	4·0	–	10·0	58
	80 *g* Obst	–	0·28	–	9·6	41
Nachmittags	150 *cm*³ Kaffee	0·07	–	–	–	–
	20 *cm*³ Milch	0·1	0·6	0·7	0·9	13
Abends	100 *g* Fleisch	4·2	26·4	2·0	–	127
	200 *g* Gemüse od. Salat .	0·6	4·0	–	10·0	58
	20 *g* Simonsbrot	0·2	1·2	0·1	10·0	47
	200 *cm*³ Tee	0·1	–	–	–	–
Vor dem Schlafen	200 *g* Obst	–	0·36	–	12·0	100
		15·27	95·70	7·89	107·4	1008

Dieses Kostgerüst enthält ausreichend Eiweiß und nur ca. 1000 Calorien. Der Calorienwert muß also erhöht werden durch Zulagen, die

[1]) C. A. Ewald, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg. 1913, Nr. 15.

qualitativ ganz beliebig gewählt werden können, je nach dem Wunsch des Patienten: Dem einen wird man durch Zulage von 25 *g* Butter eine Freude machen, einem anderen durch 400 *g* Obst, einem dritten durch 200 *g* Fleisch, einem vierten durch 300 *g* Milch, einem fünften durch 50 *g* Zucker, einem sechsten durch 200 *g* Kartoffeln oder 400 *g* Gemüse und Salat, ohne deshalb eine Gesamtcalorienzufuhr von 1200 Calorien zu überschreiten. Handelt es sich um Personen mit geringerem oder größerem Umsatz, so kann man durch Hinzufügen oder Abstreichen der Calorienzulagen die Vorschrift variieren, ebenso wenn wir den Gang der Entfettung beschleunigen oder verlangsamen wollen, oder wenn wir nach beendeter Kur den Kranken mit einer gewissen Beschränkung entlassen.

Für den praktischen Gebrauch ist es sehr bequem, die erlaubten Calorienzulagen so zu ordnen, daß 1 Zulage = 100 Calorien entspricht. Wenn wir dann den betreffenden Fettleibigen z. B. auf 1400 Calorien einstellen wollen, so darf er sich zu dem Kostgerüst 4 Zulagen nach Wunsch auswählen, soll er höher eingestellt werden, entsprechend mehr.

Eine derartige Tabelle von **Calorienäquivalenten** sei hier aufgestellt, die sich natürlich noch erweitern läßt (s. Nahrungsmitteltabellen S. 84).

Die Technik der Kostaufstellung gleicht damit derjenigen, die wir beim Diabetes anwenden. Dort fügen wir Kohlenhydratäquivalente zur kohlenhydratfreien Kost, während wir hier Calorienäquivalente in das Kostgerüst einfügen.

1 Calorienzulage = 100 Calorien ist enthalten in:

100 *g* Kalbfleisch, gebraten, mager	ca. 100 *g* Forelle, Hecht, Schellfisch, Kabeljau, Lachsforelle, Rotzunge, Seezunge, Schleie, Zander, gekocht
80 „ Roastbeef, mager	40 *g* Ölsardinen
50 „ Hammelkotelett, mager	60 „ Anchovis
40 „ Schweinskotelett, mag.	60 „ Matjeshering
40 „ Schinken, fettfrei	40 „ Caviar
25 „ geräuch. Ochsenzunge	125 „ Austern
100 „ Kalbsmilch, gekocht	130 „ Hummer
70 „ Kalbshirn, gekocht	25 „ Wurst
100 „ Hasenbraten	
90 „ Hirschbraten	25 *g* Zucker
60 „ Rehbraten	40 „ Weißbrot, Grahambrot, Schwarzbrot
25 „ Gans, gebraten	
60 „ Huhn, gebraten	
90 „ Backhuhn	
30 „ Taube	

50 *g* Pumpernickel
30 „ Zwieback
20 „ Leibniz-Cakes.

150 *g* Kuhmilch, Dickmilch
200 „ Kefir, Joghurt
225 „ Magermilch
12 „ Butter
25 „ Schweizer-, Holländer-Käse, Chester
30 „ Camembert, Brie, Gorgonzola, Roquefort, Parmesankäse
50 „ Magerkäse
200 „ Quark

300—400 *g* Gemüse
500 *g* Salat

100 *g* Kartoffeln
20 „ Erbsen, Linsen, Bohnen, trocken
30 „ Mehl, Grieß, Reis, Maismehl, Hafermehl
150—200 *g* Apfelsinen, Äpfel, Birnen, Aprikosen, Kirschen, Reineclauden, Mirabellen, Pflaumen, Erdbeeren, Heidelbeeren, Himbeeren, Preiselbeeren, Stachelbeeren, Ananas
125 *g* Weintrauben
100 „ Bananen
30 „ trockene Datteln oder Feigen.

Die Flüssigkeitszufuhr kann sich zwischen $1-1^1/_2$ *l* bewegen, falls nicht der Zustand des Herzens und des Kreislaufs größere Beschränkung erfordert. Die Eier als konzentrierte Fettträger empfehle ich lieber aus der Ernährung möglichst auszuschalten. Verhältnismäßig große Kartoffelzulagen hat G. Rosenfeld empfohlen.

Mein Verfahren hat sich mir sehr bewährt und ich glaube, daß auf diese Weise leicht ein zweckloser quälender Schematismus in der Kostaufstellung vermieden werden kann. Ein belästigendes Hunger- oder Durstgefühl kommt auf diese Weise nicht zu stande, und der Patient lernt vor allen Dingen, in welchem Sinne er später seine Ernährung weiter durchzuführen hat und kann sich dann immer von Zeit zu Zeit selbst in Regulierung nehmen, wenn ihm die Wage diese notwendig erscheinen läßt.

In einer großen Zahl von Stoffwechselbeobachtungen mit N-Bilanzen habe ich immer wieder gesehen, daß unter Einhaltung dieser Gesichtspunkte eine Eiweißschmelzung nicht statthat.

Wenn allzu zögernder Verlauf der Entfettung es nötig macht, so kann von Zeit zu Zeit ein zulagefreier Kostgerüsttag eingeschaltet werden. Boas hat zu diesem Zweck einen Hungertag empfohlen, ähnlich wie ihn Naunyn in die Behandlung des Diabetes eingeführt hat. An einem solchen Karenztag soll nur Tee mit Citrone und Saccharin, mehrmals täglich 100 *g* Weißbrot oder Grahambrot, 1 Teller fettfreie Bouillon,

2—3 harte Weißeier sowie mehrere nicht süße Äpfel genossen werden, im ganzen ca. 417 Calorien. Ich selbst habe niemals hiervon Gebrauch gemacht.

Kisch[1]) u. Roemheld[2]) empfahlen zeitweilige Einschaltung eines oder zweier aufeinanderfolgender ausschließlicher **Milchtage** von $1^1/_2$ bis 2 *l*. Der Gewichtsverlust, der an einem solchen Tage erzielt wird, wird freilich trotz strenger calorischer Einstellung an den nächsten Tagen z. T. wieder aufgeholt und ist eben nur der Ausdruck einer gewissen Entwässerung, die sich zu dem eigentlichen organischen Substanzverlust hinzugesellt, gibt aber dem Patienten unter Umständen wieder neue Zuversicht.

Größten Wert muß man auf möglichst ausgiebige **Muskelleistung** während einer Entfettungskur legen. Es gelingt dann ganz entschieden leichter, den N-Bestand des Patienten, auch bei hoher calorischer Beschränkung, zu erhalten. Ja, manchmal steht man direkt unter dem Eindruck, daß eine dabei erzielte N-Retention wirklich zum Eiweißansatz dabei führen kann, wie das vor allen Bornstein[3]) so nachdrücklich hervorgehoben hat. Der Beweis, ob es sich bei solcher N-Retention wirklich um Ansatz von organisiertem Eiweiß handelt, ist freilich schwer zu erbringen.

Die Muskelbewegung kann durchgeführt werden in Form von Spaziergängen, von gymnastischen Übungen, Apparatturnen und in Form von passiver Muskelbewegung als Ganzmassage, die zweckmäßig frühmorgens mit der Entfettungskur verbunden wird. Es ist besonders zu bemerken, daß der Sauerstoffverbrauch und damit die Stoffzersetzung ungefähr 10mal so groß ist, wenn der Mensch nur 1 *m* steigt, als wenn er 1 *m* in der Ebene zurücklegt (Zuntz u. Katzenstein[4]). Darum ist auch ein Spaziergang, der mit Steigung verbunden ist, soviel wirksamer, wenn man beabsichtigt, durch die Bewegung den Verbrauch zu erhöhen. Auf dieser Einsicht beruht auch die systematische Verwertung dosierter Steigungen, wie sie Oertel seinerzeit in den von ihm inaugurierten Terrainkuren mit Wegen bis zu 20% Steigung praktisch durchgeführt hat. Die vorsichtige Dosierung zunehmender Steigarbeit ist natürlich da ganz besonders aufmerksam zu regulieren, wo es sich um Fettleibige mit nicht intaktem Herzen handelt. Dasselbe gilt auch von allen anstrengenden Formen der Heilgymnastik, welche an Apparaten, vornehmlich auch an Zanderapparaten vorgenommen werden.

---

[1]) Kisch, Entfettungskuren. 1901, S. 76. — [2]) Roemheld, Münch. med. Wochenschrift 1908, Nr. 28. — [3]) Bornstein, Ther. d. Gegenw. 1904, S. 388. — [4]) Zuntz u. Katzenstein, Pflügers Arch. 1891, S. 365.

A. Bier[1]) hat auf Grund seiner umfangreichen Erfahrungen über den Einfluß von Nacktübungen den Gedanken angeregt, auf diesem Weg den Fetten wieder zu „harmonischer Körperform" zurückzuführen. Eine systematische Durchführung dieses Gedankens scheint mir durchaus erwünscht.

Man hat versucht, massive Muskelkontraktionen durch gleichmäßige faradische Ströme vermittels besonderer Apparate hervorzurufen (Bergonié, Schnées Degrassator[2]) oder aber an Stelle des faradischen Stroms den Leducschen verwandt, der gleichzeitig eine anästhesierende und dadurch angenehmere Wirkung hervorrufen soll, ohne jegliches Gefühl der Ermüdung (Nagelschmidt-Berlin[3]). Wenn derartige Apparate eine entfettende Wirkung haben, so kann sie natürlich nur im Umfang der auf diesem Wege ausgelösten gesteigerten Muskelarbeit, eventuell verbunden mit gesteigerter Wärmeabgabe, erfolgen. Es gelingt aber nicht, wie Durig u. Grau[4]) nachgewiesen haben, durch Zufuhr von Hochfrequenzströmen eine Erhöhung oder eine Herabsetzung der Verbrennungsvorgänge im Körper durch specifische Beeinflussung des Stoffumsatzes zu erzielen. Hochfrequente Wechselströme sind also zwecklos, wenn der Patient im stande ist, durch aktive Muskelarbeit seinen Umsatz zu steigern, können aber da wohl mit Nutzen[5]) herangezogen werden, wo die Entwicklung aktiver Muskelleistung durch den Zustand des Fettleibigen erschwert oder unmöglich ist. Das gilt besonders von den herzkranken Fetten.

Wenn auch ein anderer Effekt der **Bäder** auf den Stoffwechsel als der einer gelinden Wärmeentziehung und daraus hervorgehenden Steigerung der Stoffzersetzung, die im Verhältnis zu der durch Muskelarbeit verursachten quantitativ kaum in Frage kommt, bisher nicht bekannt ist, so kann doch durch Solbäder oder kohlensaure Solen, deren Temperatur unter dem Indifferenzpunkt von 35° C liegt, die Entfettungskur zweckmäßig unterstüzt werden, zumal sie auch zweifellos eine günstige Wirkung auf das Herzgefäßsystem entfalten, die Atemgröße vermehren (Winternitz[6]), Otfried Müller[7]), Wirkungen, die auch die sorgfältigen Beobachter unter den Badeärzten immer wieder hervorgehoben haben (Kisch u. a.).

Die Verwendung von Schwitzbädern zur Unterstützung der Entfettung, wie sie besonders beim Publikum in so hohem Ansehen stehen, hat nicht die geringste Berechtigung. Auch energische Schwitzprozeduren:

---

[1]) Aug. Bier, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 4 u. 7. – [2]) Schnée, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1936. – [3]) Nagelschmidt, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 4. – [4]) Durig u. Grau, Bioch. Zeitschr. 1913, Nr. 48, S. 480. – [5]) s. Forschbach, Med. Klin. 1914, Nr. 16. – [6]) Winternitz, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 72, S. 258. – [7]) Otfried Müller, Kongr. f. Physiotherapie, Berlin 1913.

Glühlichtbäder, russische Dampfbäder, römisch-irische Heißluftbäder, haben keine fördernde Einwirkung auf die Stoffzersetzung, sie wirken in erster Linie schweißtreibend, erzeugen dadurch Wasserverlust und Gewichtsabnahme, die natürlich nur einen Scheinerfolg darstellt und durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr, die der Durstende verlangt, wieder schnell ausgeglichen wird. Dazu kommt, daß derartige Prozeduren durch die Pulsbeschleunigung und Blutdrucksteigerung, die sie bewirken, herzkranken oder arteriosklerotischen Fettleibigen direkt gefährlich werden können.

Die glaubersalzhaltigen **Mineralwässer,** wie sie in Karlsbad, Marienbad, Mergentheim, Neuenahr, Tarasp u. a. gewonnen werden, sowie die Kochsalzquellen von Homburg, Kissingen, Vichy, Wiesbaden, ferner die glaubersalzhaltigen Quellen Apenta, Hunyadi, Eau de Rubinat können zur Unterstützung der diätetischen Entfettungskur Verwendung finden.

Seit v. Noorden u. Dappers[1]) Untersuchungen wissen wir, daß der Eiweißbestand des Körpers auch bei Entfettungskuren, die mit Kochsalzquellen, bzw. Hunyadiwasser unterstützt wurden, völlig intakt blieb. Ähnlicherweise haben auch Ludwig[2]), Jakoby[3]) und Allard[4]) im Stoffwechselversuch gezeigt, daß das Karlsbader Wasser, das Apentawasser und der Mergentheimer Karlsbrunnen eine Fetteinschmelzung des Körpers ohne Schädigung des Eiweißbestandes befördert, und eine gewisse Erhöhung des Stoffwechsels durch Mineralwasserkuren scheint nach Untersuchungen der v. Noordenschen Schule[5]) möglich.

Dazu kommt, daß durch rationellen Gebrauch solcher Mineralwässer die Darmfunktionen während der Entfettungskuren, da, wo sie zu wünschen übrig lassen, leicht geregelt werden können. Nur muß man sich hüten, den Darm durch zu starkes Abführen zu reizen und krank zu machen, wie das besonders häufig bei Leuten vorkommt, die auf eigene Faust Gewaltkuren in den obengenannten Bädern, vor allem Marienbad, unternehmen.

Es ist Wert darauf zu legen, daß nicht mehr als ein, höchstens zwei weiche, aber nicht diarrhoische Stuhlgänge pro Tag durch die genannten Brunnenwässer während der Entfettungskur erzielt werden; ich habe mich oft davon überzeugt, daß hierbei weder Darmschädigungen, noch gesteigerter Eiweißzerfall eintreten.

---

[1]) v. Noorden u. Dapper, Berl. klin. Wochenschr. 1894; Zeitschr. f. prakt. Ärzte 1896, Nr. 8; Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 23 u. 30. — [2]) Ludwig, Zbl. f. inn. Med. 1896. — [3]) M. Jakoby, Berl. klin. Wochenschr. 1897, S. 248. — [4]) Allard, Zeitschr. f. klin. Med. 1902, Bd. 45. — [5]) v. Noorden, Handb. d. Stoffw., 2. Aufl., 1907, Bd. 2, S. 509.

Das Zusammenwirken aller dieser die Entfettung begünstigenden Faktoren in geeigneten Badeorten: diätetische Regulierung, die z. B. in Marienbad nach Kischschem Regime in einer der Bantingkur ähnlichen Kostverordnung vielfach gehandhabt wird, die Trinkkuren, die Badekuren, die systematische Muskelarbeit, nicht zuletzt die Herausnahme des Kranken aus seinem alltäglichen Milieu, das alles sind Momente, die einen derartigen Kuraufenthalt des Fettleibigen erfolgreich machen. Das betrifft in allererster Linie solche Fettleibige, die zu Hause nicht die nötige Energie und Umsicht auf die Bekämpfung ihres Leidens verwenden wollen oder können und sich mit dem alljährlichen Erfolg ihres Marienbader oder Kissinger Badeaufenthaltes vertrösten und ihre dauernden Verfehlungen beschönigen. Die Zahl derer, welche mit der Absicht, eine dauernde diätetische Regulierung ihrer Fettleibigkeit mit Energie auch zu Hause durchzuführen, aus Marienbad zurückkehren, ist wenigstens nach meinen Erfahrungen gering im Verhältnisse zu jenen Euphorikern. Die klinisch-diätetische Regulierung des Umsatzes wirkt zweifellos da, wo sie durchführbar ist, viel erziehlicher auf den Fettleibigen, und sollte auch den aus den Badeorten heimkehrenden Patienten zur Pflicht gemacht werden.

Gerade das erziehliche Moment, das Erlernen der für die Fettleibigen notwendigen Gesichtspunkte, die dauernd in ihrer Ernährung berücksichtigt werden müssen, ist ein Gesichtspunkt, auf den bei der Bekämpfung einer so chronischen Stoffwechselstörung ein ganz außerordentlicher Wert gelegt werden muß. Und das Fehlen dieses Momentes mache ich auch, abgesehen von anderen Nachteilen, allen **einseitigen Entfettungsmethoden** zum Vorwurf. Dahin gehören z. B. die reinen Milchkuren, die Kartoffelkuren, die Traubenkuren u. a. m. Die Empfehlung der absoluten Milchdiät zur Entfettung geht auf Tarnier, Weir-Mitchell[1]) u. a. zurück, spielte aber in der Entfettungstherapie keine Rolle mehr, bis Lenhartz u. Jacob[2]) dann wieder der Anwendung einer reinen Milchkur in der Form einer modifizierten Karellkur, wie wir sie bei kardialen Stauungen verwenden, als Entfettungskur, bzw. als Einleitung derselben, das Wort geredet haben. Und zwar empfahlen sie, dieselbe in folgender Weise anzuwenden: Der Kranke soll die ersten 6—8 Tage in 4 Portionen am Tag (um 8, 12, 4 und 8 Uhr) je 200 *g* Milch bekommen, also in Summa 800 *g* Milch und weiter absolut nichts. Darnach wird zu einer konzentrierten fettarmen Kost aus Fleisch, grünem Gemüse, 120—150 *g* Schwarzbrot und kaum gesüßtem, gekochtem Obst übergegangen, wobei die Flüssigkeitszufuhr auf höchstens

[1]) cf. Kisch, Entfettungskur. Berlin 1901. — [2]) Jacob, Münch. med. Wochenschrift 1908, Nr. 16, S. 389.

800—1000 *g* beschränkt bleibt. Dabei sollen 8—10 Tage strenge Bettruhe eingehalten werden und die Anforderungen an die Herzkraft nur allmählich und vorsichtig gesteigert werden.

Daß mit dieser Form der ausschließlichen beschränkten Milchdiät bei kardialen Circulationsstörungen, wo es vor allem darauf ankommt, schnell das bedrohte Herz zu entlasten und alle anderen Rücksichten dagegen zurücktreten müssen, gute Erfolge erzielt werden können, ist bekannt, seitdem Karell[1]) ähnliche Maßnahmen empfohlen hat. Da, wo beträchtliche Circulationsstörungen mit Fettsucht einhergehen, wird die Einleitung einer Entfettungskur durch eine strenge Milchkur ganz besonders in Erwägung zu ziehen sein, weil dadurch zunächst einmal eine Entwässerung des ödematösen Fettes energisch eingeleitet wird. In Fällen von reiner Fettsucht, die nur mit den üblichen Herzbeschwerden der Fettleibigen einhergehen, ist eine derartige gewaltsame Hunger-Durstkur nicht zu empfehlen. Man bedenke, daß auf diese Weise der Kranke eine Woche lang auf eine Zufuhr von 520 Calorien und $27^1/_2$ *g* Eiweiß pro Tag gestellt ist, also sehr beträchtliche Mengen seines Körpereiweißes einschmelzen muß, ein Punkt, auf dessen Vermeidung wir bei jeder Entfettungskur ja gerade sorgfältig Rücksicht zu nehmen haben. Lenhartz hat seinerzeit keine N-Bilanzen bei dieser Methode der Entfettung mitgeteilt.

Nach Lenhartz hat dann Moritz[2]) die Anwendung reiner Milchkuren zur Entfettung empfohlen, u. zw. in der Form, daß je nach der Körpergröße $1^1/_2$—$2^1/_2$ *l* Milch verordnet werden, weiter nichts. In der Absicht, pro 1 *kg* Körpergewicht 16—17 Calorien zuzuführen, eine Calorienmenge, die ungefähr in 25 cm^3 Milch enthalten ist, verordnet er soviel mal 25 cm^3 Milch, als der Zentimeterüberschuß der Körperlänge über einen Meter beträgt. Also z. B. für einen Menschen von 1·80 *m* = 2 *l* Milch. Die Milchzufuhr wird meist gleichmäßig, unter Umständen wochenlang in diesen Mengen durchgeführt, so daß sie auf 5 Portionen am Tage verteilt wird.

Ein Quantum von 2 *l* Milch, wie Moritz es freilich erst einem Fettleibigen von 1·80 *m* Größe zumißt, stellt eine Calorienmenge von 1300 Calorien mit einem Eiweißgehalt von 68 *g* dar, also eine Zufuhr welche ihrer Zusammensetzung nach ungefähr den Anforderungen entspricht, welche an eine Entfettungsdiät zu stellen sind. Indessen ist die Resorption der Milch bei reiner Milchdiät eine sehr ungünstige, so daß etwa 10% wieder unbenutzt im Kot zu Verlust gehen; diese ungünstige Resorption betrifft nach Rubners Untersuchungen vor allen Dingen das Eiweiß der Milch, und daher erklärt es sich, daß auch

[1]) Karell, Vortrag, geh. i. Deutschen ärztl. Verein zu St. Petersburg 1865. — [2]) Moritz, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 30, S. 1569.

die Milchkur in der Moritzschen Modifikation nicht im stande ist, das Körpereiweiß vor Zerfall zu schützen. Moritz, der dieser Frage in einem Stoffwechselversuch mit N-Bilanz näher getreten ist, hat denn auch in diesem Falle im Laufe von 48 Tagen reiner Milchdiät 88·9 *g* Stickstoff zu Verlust gehen sehen, so daß also der Kranke neben 9·6 *kg* Fettgewebe in dieser Zeit 555·6 *g* Eiweiß von seinem Muskel- und Organeiweiß eingebüßt hat, das entspricht ungefähr 3 *kg* Fleisch!

Die Gewichtsabnahmen bei der Anwendung dieser absoluten Milchdiät zur Entfettung sind ziemlich beträchtliche, u. zw. deshalb, weil sie besonders in den ersten Tagen eine ziemlich starke Entwässerung herbeiführen, offenbar infolge der mit der Milchkur ja gleichzeitig einsetzenden Kochsalzentziehung. In den späteren Tagen geht sie in dem Tempo, welches der zur Deckung des Energieumsatzes notwendigen Fetteinschmelzung des Fettleibigen entspricht, wie bei jeder anderen Entfettungskur auch. Ja, ich habe sogar mehrfach erlebt, daß dann nach dem anfänglichen Gewichtssturz die Abnahme mit der Wage gar nicht mehr festzustellen ist, offenbar deshalb, weil der in den ersten Tagen entwässerte Körper nunmehr wieder aus den dargebotenen Flüssigkeitsquanten ebensoviel oder fast ebensoviel Wasser anzieht als seiner Fettgewebsreduktion entspricht.

Als Beispiel führe ich nachstehenden Fall I an, in welchem es sich um einen Kranken mit einer abgelaufenen Polyneuritis handelt, welcher durch seinen langen Aufenthalt auf der Abteilung und die vielmonatige Bettruhe zu einer gewissen Adipositas herangemästet worden war, so daß er bei einer Größe von 172 *cm* 84·2 *kg* wog, bei völlig gesunden Circulationsorganen:

		N	Harn			Gewicht
			Menge	spec. Gew.	ges. N	*kg*
1	2 *l* Vollmilch	11·0	1300	1020	13·54	84·2
2	„	11·0	1480	1015	11·93	—
3	„	11·0	1190	1016	14·22	82·5
4	„	11·0	750	1022	11·76	81·7
5	„	11·0	1100	1020	11·58	81·5
6	„	11·0	880	1020	10·27	81·2
7	„	11·0	820	1018	10·46	81·1
8	„	11·0	800	1018	10·79	81·3
9	„	11·0	990	1013	10·27	81·1
10	„	11·0	920	1014	—	81·1
11	„	11·0	650	1013	9·44	81·0
12	„	11·0	980	1013	9·32	80·9
13	„	11·0	980	1013	10·10	80·7
14	„	11·0	800	1013	—	80·7
15	„	11·0	940	1014	8·92	80·7
	in 13 Tagen	143 *g*			142·6 *g*	— 3·5

Der Kranke hat also in 15 Tagen 3·5 *kg* Gewicht verloren, davon in den ersten 7 Tagen 3·1 *kg* und in den folgenden 8 Tagen nur noch 0·4 *kg*, wobei in den drei letzten Tagen sein Gewicht völlig stehen blieb, offenbar aus den vorhin erwähnten Gründen.

Seine N-Zufuhr betrug in den 13 Tagen 143 *g*. Wenn wir nur 8 % davon als nicht resorbiert betrachten, so bleibt als

tatsächlich aufgenommener N-Wert 131·6 *g*
die N-Ausfuhr 142·6 *g*
also N-Verlust 11·0 *g*
also Eiweißverlust 68·75 *g* in 13 Tagen = 370 *g* Muskeln!

Das ist im Verhältnis zu dem in 15 Tagen erreichten Gewichtsverlust von 3·5 *kg* ein sehr hoher Wert!

Fall II.

In dieser Beobachtung handelte es sich um eine 59jährige Ehefrau mit gesunden Circulationsorganen, die zur Entfettung auf die Abteilung aufgenommen wurde, mit einem Körpergewicht von 91·5 *kg*. Die Beobachtung ergab folgendes:

		Cal.	N	Harn			Gewicht
				Menge	spec. G.	ges. N.	*kg*
1	2 *l* Vollmilch	1300	11·0	1400	1012	10·23	91·5
2	"	1300	11·0	1420	1012	10·07	91·0
3	"	1300	11·0	1310	1015	10·71	90·5
4	"	1300	11·0	1320	1012	13·26	90·0
5	"	1300	11·0	1000	1015	9·46	89·5
6	"	1300	11·0	1300	1012	10·92	—
7	"	1300	11·0	1300	1015	11·02	—
8	"	1300	11·0	1000	1015	8·93	90·0
9	"	1300	11·0	1300	1015	11·50	90·0
10	400 *g* Kaffee, 40 *g* Milch, 100 *g* Simonsbrot, 20 *g* Butter, 300 *g* Fleisch, 300 *g* Obst, 100 *g* Gemüse, 150 *g* Tee	1260	14·0	530	1020	6·87	90·0
11	do.	1260	14·0	600	1026	11·59	89·5
12	do.	1260	14·0	500	1025	9·98	89·2
13	do. (nur statt 300 *g* 250 *g* Fleisch)	1200	12·0	500	1026	—	89·7

Wir sehen hier, wo es sich wieder um einen komplizierten Fall von Fettleibigkeit handelt, dieselbe Erscheinung: Während 9 Tagen der absoluten Milchkur betrug der Gewichtsverlust 1·5 *kg*, davon 1·5 *kg* in den ersten 4 Tagen, in den letzten 5 Tagen Gewichtskonstanz! Offenbar ist auch wieder in diesen Tagen die Flüssigkeitsansammlung gleich dem Fettgewebsabbau, den die Kranke ja aus energetischen Gründen notwendigerweise erlitten haben muß, zumal sie viel gegangen ist und gymnastische Übungen im Pendelsaal unternahm.

Die N-Bilanz ist auch hier ungünstig! Die N-Zufuhr betrug in den 9 Tagen der Milchkur 99 *g*, wenn wir davon wieder 8% Resorptionsverlust rechnen, also effektiv 91·0 *g*. Die N-Ausfuhr im Harn war 96·1 *g*, so daß also die Kranke 5·1 N = 31·9 *g* Eiweiß aus ihrem Organ-, bzw. Muskeleiweiß eingebüßt hat! Als wir dann am 10. Tage zu einer Entfettungsdiät übergingen, die pro Tag 1260 Calorien und 87·6 *g* Eiweiß darbot, nahm die Kranke in 5 Tagen wieder 1·3 *kg* ab und kam in positive N-Bilanz!

Aus diesen Beispielen und Erwägungen dürfte zur Genüge hervorgehen, daß die absolute Milchdiät bei nicht mit kardialen oder renalen Circulationsstörungen einhergehender Fettleibigkeit als länger durchgeführte Kur nicht angebracht ist. Einmal deshalb, weil es nicht gelingt, das Körpereiweiß vor Zerfall zu schützen, was mit der diätetischen Entfettungsmethode leicht zu erzielen ist, anderseits, weil die der unterwertigen Calorienzufuhr entsprechende wirkliche Fettabnahme durch Flüssigkeitsansammlung allmählich so verdeckt wird, daß dadurch die gleichmäßige Gewichtsabnahme aufgehalten wird.

Die zeitweilige Zwischenschaltung eines oder zweier absoluter Milchtage in die diätetische Entfettungsvorschrift, ähnlich wie sie Kisch, später auch Römheld empfehlen, hat sich mir dagegen in vereinzelten Fällen ganz gut bewährt.

Recht gute Erfolge erreicht man aber mit einer nicht zu lange ausgedehnten absoluten Milchdiät da, wo es sich um Fettleibigkeit mit Circulationsstörungen handelt. Dabei braucht es keineswegs zu auffälligen Ödemen gekommen zu sein, denn das Fettgewebe vermag eine verhältnismäßig sehr große Wassermenge in sich aufzustapeln, ohne daß sich dieselbe durch sichtbare Ödeme zu verraten braucht. Nur sorgfältige laufende Wägungen können solche latente Ödeme anzeigen.

In solchen Fällen erzielt man durch eine absolute, diuretisch wirkende Milchkur häufig eine sehr prompte Entwässerung bei gleichzeitigem Fettverlust, der dann nach erreichter Entwässerung durch eine diätetische Kosteinstellung in gewünschtem Tempo weiter unterhalten werden kann. Die N-Ausfuhr ist in solchen Fällen nicht lediglich der Ausdruck des N-Umsatzes, sondern stammt zu einem sehr beträchtlichen Teil, besonders in den ersten Entwässerungstagen, aus dem aus den Geweben ausgeschwemmten Retentionsstickstoff.

Eine lehrreiche Illustration liefert dazu folgende, sehr genau durchgeführte Beobachtung an einem 50jährigen Herrn von 1·80 *m* Größe mit ausgesprochener Adipositas (108·8 *kg*), Myodegeneratio cordis auf arteriosklerotischer Basis und Nierensklerose. Der Kranke klagte seit langen Monaten trotz diätetischer Beschränkung, trotz sorgsamer, zeitweise mit kleinen Digitalisgaben regulierter Herztätigkeit über eine sehr quälende Bewegungsdyspnöe und Oppressionsgefühl. Dabei waren in der letzten Zeit vor der Entziehungskur eben erkennbare Ödeme der Unterschenkel aufgetreten mit zunehmender Stauungsleber.

Die Entziehungskur wurde hier mit einer Darreichung von Fol. digit. titr. kombiniert, so zwar, daß die Milchkur erst 24 Stunden nach der ersten Digitalisgabe angesetzt wurde, als die Digitalis bereits anzog (siehe Tabelle Seite 143).

Man erkennt aus dieser Beobachtung, daß in den ersten 7 Tagen der Milchkur ein starker Gewichtsabsturz von 6·9 *kg* erfolgte, der natürlich zum größen Teil durch die Wasserausschwemmung verursacht wird und auch die starke Stickstoffausschwemmung hervorruft. Sowohl Gewichtsabsturz wie N-Ausschwemmung lassen nach der eigentlichen Entwässerung erheblich nach. Wie man sieht, gelingt es auch, durch Zulage von Fleisch zur Milchdiät nur vorübergehend die negative N-Bilanz in eine positive zu verwandeln, wobei besonders nach der ersten Fleischzulage auffällig N retiniert wird, offenbar eine Folge der voraufgegangenen beträchtlichen Eiweißeinschmelzung — vergleichbar der Retention der Rekonvaleszenten —, dann aber wird die Bilanz wieder negativ und noch ungünstiger, als wir die 200 *g* Fleischzulage auf 100 *g* reduzierten. Dabei wird das Gewicht kaum mehr verändert, offenbar wieder, weil die Wasseransammlung im Fettgewebe der Fettabschmelzung an Gewicht ungefähr gleich bleibt. Auch bei dem Moritzschen Stoffwechselversuch gelang es nicht, durch Eiweißzulage (Nutrose) den N-Verlust zu verhindern.

Somit ist also das Gesamturteil über die Verwendbarkeit der absoluten Milchkuren dahin abzugeben, daß sie vor allen Dingen eine anfängliche starke Wasserausfuhr herbeiführen, der freilich bei fortgesetzter Milchkur eine Wasseranschwemmung folgt. Diese kann die Fettabschmelzung zeitweilig völlig verdecken. Da, wo es also nicht so sehr auf Entlastung des Organismus von Fett, als auf die Wasserentlastung ankommt, ist die absolute Milchkur in erster Linie indiziert. Bei reiner Adipositas ohne Circulationsstörung ist die diätetische Entfettung, wie wir sie oben näher ausführten, vorzuziehen, weil damit der Organ- und Muskeleiweißbestand des Fettleibigen völlig verschont werden kann. Diesen Standpunkt, den wir bereits in der ersten Auflage dieses Buches gegenüber den Milchkuren vertraten, nimmt auch Hedinger[1]) auf Grund seiner Beobachtungen an der Müllerschen Klinik, sowie v. Noorden[2]) ein.

Daß die diätetische Entfettung am besten gelingt, wenn die Eiweißzufuhr in bescheidenen Grenzen gehalten wird, das Fett möglichst vermieden wird, die Calorienzufuhr vorzugsweise durch Kohlenhydrate gedeckt wird, bei voluminöser Cellulosekost, habe ich bereits eingehend und zahlenmäßig dargetan. Auch P. F. Richter[3]) hat sich auf Grund

[1]) Hedinger, D. Arch. f. klin. Med. 1900, Bd. 96. — [2]) v. Noorden, Die Fettsucht. 2. Aufl., 1910, S. 211. — [3]) P. F. Richter, Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 49.

Datum (Oktober)	Zufuhr	N	Medikation	Urin			N-Bilanz	Gewicht[3])
				Menge	spec. Gew.	ges. N		
13./14.		–	3 × 0·1 dig. titr.	2200	1015	11·51	–	108·8
14./15.	2 *l* Milch[1]) (von 0·52 % N)	(10·4) 9 6	„	2400	1010	14·51	– 4·9	108·7
15./16.	„	–	„	2300	1013	15·0	– 5·4	106·9
16./17.	„	–	2 × 0·1	1500	1015	11·67	– 2·0	105·4
17./18.	„	–	„	1700	1013	13·42	– 3·8	104·4
18./19.	„	–	„	1350	1014	13·23	– 3·6	103·4
19./20.	„	–	„	1050	1020	11·99	– 2·3	102·6
20./21.	„	–	„	1100	1017	13·15	– 3·5	102·1
21./22.	do. + 200 *g* gebratenes Fleisch[2])	17·18	2 × 0·05	1200	1016	11·35	+ 5·83	101·8
22./23.	„	–	„	1300	1015	16·96	+ 0·22	101·7
23./24.	„	–	„	1300	1020	18·67	– 1·49	101·7
24./25.	„	–	1 × 0·05	1200	1020	18·61	– 1·43	101·4
25./26.	do. + 100 *g* Fleisch + 100 *g* Obst	13·4	1 × 0·05	1200	1020	17·47	– 4 0	101·1
26./27.	„	–	„	1100	1019	16·57	– 3·1	100·9
27./28.	„	–	„	1200	1019	17·05	– 3·6	100·7
								101

[1]) 8 % Eiweiß der Milch als nicht resorbiert gerechnet. – [2]) 2·6 % des Fleisches als nicht resorbiert gerechnet (nach Rubner). – [3]) Die Wägungen geschahen am Morgen des Tages nüchtern netto.

seiner Stoffwechselbeobachtungen in demselben Sinne geäußert, gelegentlich der Besprechung der G. Rosenfeldschen Kartoffelkur, bei der etwa 83 *g* Eiweiß und 1200 Calorien zugeführt werden. Rubner[1]) hat darauf aufmerksam gemacht, daß mit Kartoffeln, Reis und Brot sich die kleinsten Eiweißgleichgewichte erreichen lassen und keineswegs alle Nahrungsmittel das gleiche kleinste Minimum geben.

Mit den rein diätetischen, auf energetischer Grundlage aufgebauten Maßnahmen erreicht man bei der einfachen, unkomplizierten Fettleibigkeit, die in der ärztlichen Praxis bei weitem vorherrscht, stets gute Resultate, ohne Zuhilfenahme irgend welcher „Entfettungsmittel".

Anders in denjenigen Fällen, in welchen der Fettansatz auf krankhaften endokrinen Vorgängen beruht, wie bei der Fettsucht, bzw. bei Komplikationen von einfacher Fettleibigkeit mit endokrinen Störungen. Dann reicht die einfache diätetische Behandlung nicht mehr aus, und es fragt sich nun, welche Hilfsmittel besitzen wir, um den endokrinen Einflüssen zu begegnen?

Da, wo es sich handelt um Fälle von Fettleibigkeit oder aber von endokriner Fettsucht mit thyreogener Komponente oder um rein thyreogene Fettsucht, können wir die diätetische Behandlung sehr wirksam unterstützen durch eine planmäßige Schilddrüsentherapie.

Wir sahen, daß diejenigen Fälle von abnormer Fettansammlung, in welchen eine Schilddrüseninsuffizienz als ursächlicher Faktor mitwirkt, gekennzeichnet sind durch einen pathologisch herabgesetzten Umsatz, vor allem einen erniedrigten Grundumsatz. Seit den Mitteilungen von Leichtenstern[2]) sowie Ewald[3]) in Deutschland und Yorke Davies[4]) in England ist nun bekannt, daß die Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten einen stark erhöhenden Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel hat, und die ungemein zahlreichen Beobachtungen bei Schilddrüsenerkrankungen haben seitdem die Tatsache ergeben, daß die fördernde Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels und des Eiweißumsatzes durch Schilddrüsenpräparate um so wirksamer ist, je geringer die Sekretion der specifischen Inkrets der Schilddrüse im Organismus ist. Die Erfahrungen mit Schilddrüsenverabfolgung an gesunde Menschen sind sehr wechselnde (Magnus Levy, Andersson u. Bergmann, Krogh, Arnoldi u. Leschke) und lassen ein gesetzmäßiges Verhalten durchaus vermissen. Grafe[5]) sieht daher mit Recht in der Reaktion des

---

[1]) M. Rubner, Volksernährungsfragen. Leipzig 1908, S. 20. – [2]) Leichtenstern, Deutsche med. Wochenschr. 1894, Nr. 50. – [3]) C. A. Ewald, Berl. klin. Wochenschr. 1895, S. 203. – [4]) Yorke Davies, Brit. med. Journ. 1894. – [5]) Grafe, Die pathol. Physiol. des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. 1923. J. F. Bergmann (daselbst auch Lit.!)

Organismus auf den Stoffwechselreiz durch Schilddrüsenverabfolgung geradezu einen Maßstab für die konstitutionelle Leistung dieses Organs.

Die gewichtsvermindernde Wirkung der Schilddrüsentherapie bei Fetten ist zweifellos zum großen Teil auf Wasserverlust zurückzuführen. Auf die entscheidende Beherrschung des intercellulären Wasserstoffwechsels durch die Schilddrüse hat bereits Grafe[1]) hingewiesen. Die Steigerungen des Umsatzes, am Gasstoffwechsel gemessen, ist meist nicht entfernt so groß, wie man aus dem Gewichtsverlust annehmen könnte. Eine Steigerung des Umsatzes um 25—50%, wie sie v. Bergmann[2]) bei seinem fettsüchtigen Kranken M. durch Schilddrüsentherapie erzielen konnte, gehört zweifellos schon zu den Seltenheiten. Dabei hat sein Kranker nicht einmal eine Eiweißeinbuße erlitten, und die Feststellung v. Bergmanns, daß eine Schilddrüsentherapie, die selbst zu erheblicher Körpergewichtsabnahme führt, nicht notwendigerweise mit einem erhöhten Eiweißzerfall einherzugehen braucht, den man seit den Magnus-Levyschen Beobachtungen besonders gefürchtet hatte, hat eine beträchtliche praktische Bedeutung. Man soll aber deshalb nicht leichtsinnig mit der Schilddrüsentherapie umgehen, sondern sie durchaus auf solche Fälle beschränken, in welchen die diätetische Therapie allein versagt. Gerade diejenigen unter den Fettsüchtigen, bei denen eine Schilddrüseninsuffizienz mitspielt, erfahren einen besonderen Gewinn durch die Schilddrüsentherapie, während Fette, die keine thyreogene Komponente in der Pathogenese ihrer Erkrankung aufzuweisen haben, auch durch diese Therapie keinen wesentlichen Nutzen haben. Es ist zu erwarten, daß weitere Erfahrungen mit dem Thyroxin, welches Kendall[3]) 1920 als die chemisch genau faßbare, reine, wirksame Substanz aus der Schilddrüse isoliert hat, unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet und unsere therapeutischen Erfolge noch wesentlich fördern werden. Im Körper befinden sich durchschnittlich 14 *mg* Thyroxin und ein Schwanken des Thyroxingehalts um nur 1 *mg* nach oben oder unten von diesem Standardwert bedingt schon eine Erhöhung oder eine Erniedrigung des Gesamtstoffwechsels um 2%. Die Oxydationen erhöhen sich beim Gesunden um 20—30—50%, wenn nur 2 *mg* Thyroxin intravenös verabfolgt werden, und beim Myxödematösen reicht diese geringe Menge sogar schon aus, um wieder eine normale Stoffwechsellage herbeizuführen, während beim Basedowischen selbst 15 *mg* den Umfang der Verbrennungen nicht beeinflussen (Plummer[4]), Plummer

[1]) E. Grafe u. Eckstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1919, Bd. 107, S. 76. — [2]) v. Bergmann, Zeitschr. f. exp. Phatol. und Therap. 1909, Bd. 5. — [3]) Kendall, S. C. Journ. of biol. chem. 1920, Bd. 43, S. 149. — [4]) Plummer, H. S. Journ. of Amer. Med. Ass. 1921, Bd. 77, S. 243.

u. Boothby[1]). Die Verfütterung des Thyroxins per os scheint ohne Einfluß auf den Gesunden, während die thyreoprive Umsatzminderung schon durch kleine Gaben bis auf die Norm erhöht wird.

In der Praxis wird man in Fällen von einfacher allgemeiner Mastfettleibigkeit also die rein diätetische Behandlung nur dann durch Schilddrüsentherapie ergänzen, wenn der therapeutische Erfolg ausgeblieben oder mangelhaft ist. Die Fälle von endokriner regionärer Fettsucht pflegen keineswegs immer durch Schilddrüsenbehandlung beeinflußt zu werden, sondern sprechen nur dann an, wenn eine Hypofunktion der Schilddrüse mit konsekutiver Umsatzminderung dabei mitwirkt. Das ist aber, wie wir gesehen haben, bei den ovariellen und hypophysären Fällen von regionärer Fettsucht keineswegs immer der Fall. Ein Versuch mit Schilddrüsentherapie ist in jedem endokrinen Fall angebracht.

Derselbe hat aber mit aller Vorsicht zu geschehen und möglichst unter Kontrolle der N-Bilanz und Überwachung des Herzens. Als tägliche Dosis ist zu empfehlen, von einer Schilddrüsentablette à 0·1 (Merck, Freund u. Redlich, Burroughs, Wellcome & Co., Parke Davis & Co.) allmählich bis auf 3 Tabletten à 0·3 *g* (beim Erwachsenen) zu steigen und 4–6 Wochen lang die Darreichung fortzusetzen. Nach mehrwöchiger Pause beginnt eine abermalige Kur. Bei Pulsbeschleunigung ist die Dosis zu reduzieren, bzw. das Präparat zeitweilig ganz abzusetzen. Dabei nur mäßige calorische Beschränkung der Diät auf etwa $^2/_3$ und mehr des Gesamtbedarfs und ausreichende Eiweißmengen von mindestens 100 *g*! Grafe[2]) empfiehlt, wenn nötig sogar bis auf $^1/_3$ des Gesamtbedarfs herabzugehen. Bei fehlendem Erfolg soll man die Schilddrüsenbehandlung nicht gleich abbrechen! Die Erfahrung zeigt, daß sich erst nach 2–3 wöchiger Darreichung ihre Wirkung auf den Stoffwechsel beurteilen läßt.

An Stelle der gewöhnlichen Schilddrüsentabletten kann auch das von Freund u. Redlich unter dem Namen Degrasin hergestellte Schilddrüsenpräparat verwandt werden, welches die wirksamen Bestandteile von 0·3 *g* frischer Schilddrüse enthält (von 1 bis höchstens 8 Tabletten pro Tag steigend!). Eine Degrasin-Schokoladepastille entspricht 0·1 *g* frischer Drüse, und eignet sich für die Kinderpraxis (zweimal täglich $^1/_2$–2 Pastillen!).

Das Präparat hat nach meiner Erfahrung dieselben Indikationen und bedarf derselben Kautelen wie die gewöhnlichen Schilddrüsenpräparate.

Auch das Thyreoglandol-Roche, welches peroral und gleichzeitig subcutan verabfolgt werden kann, gehört hierher, ist aber nach meinen Erfahrungen von wesentlich schwächerer Wirkung.

In denjenigen Fällen von endokriner Fettsucht, in welchen pluriglanduläre Insuffizienzen vorliegen, also Keimdrüsen, Hypophyse, Schilddrüse als ursächliche Momente eines pathologischen Fettansatzes in Frage kommen, empfiehlt sich der Versuch, neben Schilddrüsenpräparaten Eierstocks- sowie Hypophysenpräparate zugleich anzuwenden.

[1]) Plummer u. Boothby, Amer. Journ. Physiol. 1921, Bd. 55, S. 259. – [2]) E. Grafe, D. Arch. f. klin. Med. 1920, Bd. 133, S. 41.

Hier kommt das Ovaraden oder Overadentriferrin (Knoll), Oophorin (Freund u. Redlich), 2–3mal tägl. 3–5 Tabletten, in Frage, sowie als Hypophysepräparat das Pituitrin, Pituglandol, Hypophysin. In einzelnen Fällen lassen sich damit Erfolge erzielen, aber man erlebt auch häufig Versager. Auch das Präphyson (Passek & Wolf-Hamburg), aus dem Vorderlappen der Hypophyse, mit welchem R. Plaut die von ihr als herabgesetzt angenommene specifisch-dynamische Wirkung der Nahrung bei den hypophysären Fällen von Fettsucht günstig beeinflußt hat, hat uns bei der Therapie der Fettsucht im Stich gelassen. (Darreichungsform 2–3mal tägl. 1 Tablette, eventuell kombiniert mit Injektionen von täglich 1 Ampulle).

Als fertige Kombination der verschiedenen endokrinen Organpräparate (Thyreoidea, Hypophyse, Keimdrüsen, Pankreas) hat die Firma Georg Henning das Lipolysinum masculinum (mit Textikelextrakt) und femininum (Ovarienextrakt) in den Handel gebracht, in Tablettenform und als Flüssigkeit zur Injektion. Man verabreicht am besten 3mal tägl. 1–2 Tabletten nach der Mahlzeit mit 4–6 Injektionen pro Woche, so daß im Laufe von 5–6 Wochen ca. 200 Tabletten und 20–30 Injektionen gegeben werden, bei einer calorischen Beschränkung auf $^1/_2$ – $^2/_3$ des Bedarfs und größeren Eiweißmengen, nicht unter 100 *g*. Auch das Testogen (für Männer), bzw. Thelygan (für Frauen) von der gleichen Firma stellt ein Gemenge von Keimdrüsenextrakt mit Extrakten von Schilddrüse, Pankreas, Hypophyse, Nebenniere dar, unter Zusatz von Calcium hypophosphorosum und Yohimbin. Die Tablettendarreichung (2–3mal tägl. 1 Tablette) kann hier gleichfalls mit den Injektionen (tägl. 1 Ampulle) in 2wöchentlichen Serien mit 8tägigen Intervallen verbunden werden.

Neuerdings ist auf Initiative von R. Schmidt[1]) die Proteinkörpertherapie in die Behandlung der Fettsucht eingeführt worden, u. zw. zunächst in Form von Milchinjektionen, mit denen er ohne jede Diätbeschränkung sogar bei Bettruhe erhebliche Gewichtsabnahmen erzielte, bei gleichzeitiger Verabreichung von Thyreoidin (2×0·3 pro die). Er betrachtet dabei die Wirkung der Proteinkörper als eine polyvalente, bei der das dadurch erzeugte Fieber Einwirkungen auf Blut- und Lymphcirculation, Diuresesteigerung, Reizwirkungen auf das endokrine System, sowie Sensibilisation für organo-therapeutische Einwirkungen eine Rolle spielen. Er beschränkte dabei die Kur auf 3 Monate mit dem Ziel von zirka 5 *kg* Gewichtsverlust pro Monat und eventuelle Wiederholung der Kur nach einem halben Jahr. Als Einzeldosis der in 2–3 tägigen Pausen vormittags intraglutäal zu applizierenden sterilisierten nativen Milch empfahl er 4–7 cm^3. Nach 24–48 Stunden machte sich die durch Entfettung sowie Entwässerung erzielte Gewichtssenkung geltend. Die Allgemeinreaktionen waren gering, Temperatursteigerung bei Fetten über 37° selten. Waren sie höher, so wurde nach latenten Infekten (Lues, Tuberkulose, Gonorrhoe) gefahndet. Lokalreaktionen waren mild, Abscesse sind durch Asepsis vermeidbar. Kürzlich hat J. St. Lorant[2]) aus der Schmidtschen Klinik über günstige Wirkung eines Präparates

[1]) R. Schmidt, Therap. d. Gegenwart 1923, S. 171. – [2]) J. St. Lorant, Wien. Arch. f. inn. Med. 1924, Bd. 9.

Hypertherman berichtet, das neben den Milcheiweißkörpern einen aus Milch gezüchteten saprophytischen Bakteriumkolistamm enthält, und schon in kleinen Dosen, kombiniert mit Schilddrüsentherapie, wirksam sein soll zur Erzielung von längerdauernden Erfolgen bei der Behandlung der Fettsucht, bei freigewählter Kost, ohne dabei den Eiweißbestand zu gefährden.

Die Injektionen erfolgen bei Mengen von $^1/_2-2$ *cm*³ subcutan, bei größeren Dosen (bis zu 5 *cm*³) intramuskulär, und sind im Anfang manchmal schmerzhaft. Die Behandlung läßt sich auch ambulant durchführen. Jeden 3. oder 4. Tag sollen 3–5 *cm*³ injiziert werden, je nach der Reaktionsstärke. Sie sollen im allgemeinen dann wiederholt werden, wenn die 24–48 Stunden post injectionem auftretende Gewichtssenkung abgeklungen oder eine Neigung zum Gewichtsanstieg erkennbar ist. Stärkere Temperatursteigungen oder gar Schüttelfröste müssen erst wieder völlig abklingen. Dabei soll von Anfang bis Ende der Kur täglich Glandula thyreoideae à 0·3 2–3mal tägl. verabfolgt werden.

Tuberkulöse sind von der Kur auszuschließen, Kreislaufkranke sollen Bettruhe dabei einhalten.

Bei Auftreten von thyreotoxischen Erscheinungen soll die Schilddrüsendarreichung abgesetzt, die Hyperthermaninjektionen dagegen weiter gegeben werden.

Meine eigenen Erfahrungen mit dieser Behandlungsmethode waren wechselnd. Ich habe wiederholt so heftige Lokal- und Allgemeinreaktionen darnach erlebt, daß ich auch meinerseits zu Vorsicht in der Durchführung der Kur und Beachtung der Reaktion mahnen möchte. Nach meinen Beobachtungen können die oft stürmischen Reaktionen auf Hyperthermaninjektionen mit Wasserverlusten und erheblich herabgeminderter Appetenz einhergehen, die zu vorübergehendem Absturz des Gewichtes führen. Dieser pflegt sich dann in den nächsten Tagen wieder einigermaßen auszugleichen. Bei der endokrinen Fettsucht ist indessen in obstinaten Fällen ein Versuch damit durchaus gerechtfertigt. Ich empfehle aber, hierbei auf die Beschränkung der Calorienzufuhr im Sinne unserer obigen Ausführungen nicht zu verzichten.

A. Zimmer[1]) hat übrigens gleichzeitig mit R. Schmidt, angeregt durch A. Bier, in ähnlicher Weise durch Verabfolgung kleiner Reizdosen in Form von schwach wirkenden Eiweißkörperinjektionen (Yatren-Caseïn, 0·2–1·0 *cm*³ 2mal wöchentlich), auch in Form von eiweißfreien Reizkörpern (kolloidale Kohle, Terpentin, Glycerin, Ameisensäure, Yatren-Ameisensäure, Silicium u. dgl.) systematisch versucht, Fettleibigkeit und Fettsucht bei chronisch Gelenkkranken therapeutisch zu beeinflussen (Biersche Reiztheraphie). Wie er angibt, oft mit befriedigendem Erfolg. Auch er hat diese Reiztherapie mit den oben genannten endokrinen Organpräparaten kombiniert.

[1]) A. Zimmer u. E. Schulz, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 7; s. auch ders., Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 25.

Zur Erzielung von Gewichtsabnahmen, die heute mehr wie je von weiblichen Personen — nicht selten auch von männlichen — aus Eitelkeitsgründen und Sehnsucht nach „eleganter Silhouette" auf eigene Faust unternommen werden, werden vielfach „Entfettungsmittel" benützt, die oft mit großer Reklame vertrieben werden. Vor den meisten muß man warnen, da sie in der Regel salinische und pflanzliche Purgantien enthalten, die die Resorption im Darm durch laxierende Wirkung verschlechtern und damit zugleich Wasserverluste hervorrufen, die das Gewicht vorübergehend herunterdrücken können. Wie manche chronische Darmstörung ist auf derartigen Mißbrauch zurückzuführen!

Hierher gehört eine ganze Reihe von Geheimmitteln, von denen ich hier noch einige[1]) zur Warnung festnageln möchte. Ältere Geheimpräparate sind deshalb meist gefährlicher, weil sie starkwirkende Arzneimittel enthalten, deshalb dürfen sie nach der Geheimmittelverordnung neuerdings nur gegen ärztliches Rezept von den Apotheken abgegeben werden. Hierher gehören:

Ayers Cathartic Pills (Koloquinten, Skommonium oder Jalappenharz, Podophyllin, Cascium mit indifferenten aromatischen Stoffen).

Morisons Pills (2 Stärken: Aloe, Jalappe, Weinstein, Koloquinten, bzw. noch durch Gummigutt verstärkt).

Redlingersche Pillen (Aloe, Jalappe, Kalomel!).

Pagliano-Sirup (ein „Blutreinigungsmittel", das Sennisblätter und zwei seltenere Drastica: Resina Orizabae und Turpetumwurzel, enthält).

Winthers nature health restores (vorzugsweise aus Aloe bestehende Tabletten.)

Burkharts Kräuterpillen (Aloe, Capsicum, Mehl, Zucker und indifferente Pfanzenpulver, daneben noch geringe Menge der atropinähnlichen Mandragorawurzel).

Die neueren Geheimpräparate sind zur Umgehung des Geheimmittelgesetzes harmloser und dürfen deshalb ohne ärztliche Verordnung abgegeben werden. Dahin gehören:

Dalloff thé contre l'obésité (Fol. Sennae, uvae ursi, Lavandulae, flor. Anthyll vulner.

Graziana-Zehrkur (Paket Tee, 1 Schachtel mit Oblatenkapseln, 1 Schachtel mit Pillen. Wesentliche Bestandteile Fucus-Arten. Die Pillen enthalten außerdem noch ein emodinartiges Purgans sowie Sulfate und Chloride).

Corpulin (enthält neben dem Fucus noch Tamarinden und Cascara Sagrada, darf nur auf ärztliche Verordnung abgegeben werden und gefährdet nach Untersuchungen der v. Noordenschen Klinik den Eiweißbestand des Körpers in hohem Maße).

---

[1]) cf. Zernik, Deutsche med. Wochenschr. 1906, S. 1195; ferner O. Kuhn, Medizin. Klinik 1907, S. 1366.

Antipositin (28·5% Natrium citricum neutrale, 20% Natrium tartaricum, 18% Natr. bicarb., 12% Natr. chloratum, 9% Tartar. dep., 6% Natr. carbon., 6% Acid. tart., 0·5% Magn. ustae. Seine Zusammensetzung wechselt indessen);

und allerhand Kräutertees.

Von irgend welcher specifischen entfettenden Eigenschaft ist natürlich bei allen diesen Präparaten gar keine Rede. Die Beurteilung ergibt sich aus dem oben Gesagten.

Kisch erwähnt noch den Essig als ein altes zur Abmagerung verwandtes Mittel, wobei er bemerkt, daß infolge der mit Kachexie einhergehenden chronischen Essigvergiftung allerdings nach einiger Zeit auf diese Weise ein Gewichtsverlust erzielt werde, zusammen mit dyspeptischen Beschwerden, Durchfall und skorbutähnlichen Erscheinungen. Auf die Gefahr einer solchen Essigkur braucht nicht besonders hingewiesen zu werden.

Zu den noch zeitweilig verwandten Entfettungsmitteln gehört auch das Jod, welches durch chronische Jodintoxikation zur Abmagerung führen kann mit den Erscheinungen allgemeiner Mattigkeit, Schwäche, nervöser Erregtheit, Herzpalpitation, schlechtem Schlaf u. s. w., Erscheinungen, die wir ja an unseren Kranken, denen wir aus anderen Gründen längere Zeit hindurch größere Joddosen zuführen müssen, oft genug beobachten können.

Von Medikamenten zur Bekämpfung der Fettsucht seien noch erwähnt das Fibrolysin, das Riedel[1]) in täglicher Gabe von 2·3 cm^3 mehrere Wochen hindurch bei zwei Fällen injizierte und dabei Abnahmen ohne Diätvorschrift erzielt haben wollte. Es hat auf meiner Klinik bei einigen in genauer Bilanz eingestellten Fällen von Fettsucht völlig versagt. Ebenso das Leptynol (kolloidales Palladium), das von Kaufmann[2]) wegen seiner entfettenden Eigenschaften gepriesen worden ist. An einer Reihe von genau eingestellten Fällen meiner Stoffwechselstation habe ich ersehen, daß es nicht den geringsten Einfluß hat. Nur hinterläßt es dauernde recht unangenehme blauschwarze Flecke unter der Bauchhaut infolge der daselbst abgelagerten Metalle, das sich auch durch erheblich gesteigerte Leitfähigkeit gegenüber dem elektrischen Strom an den Depotstellen verrät. Ich kann nur davon abraten (cf. die Dissertation von W. Heine aus meiner Abteilung).

Chirurgische Maßnahmen können in Betracht kommen vor allem bei den circumscripten Formen pathologischer Fettanlagerung, so bei den circumscripten Lipombildungen, sofern ihr Sitz störend ist, oder wenn in dem von mir geschilderten Fall von Neurolipomatosis

[1]) Riedel, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1429. — [2]) Kaufmann, Halle, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 10 und 23.

dolorosa die Schmerzen dazu zwingen. Auch bei der regionären Fettsucht, die ja, wie erwähnt, groteske Formen annehmen kann und zu pseudoelephantiastischen Verunstaltungen der Beine sowie der Mammae und Hüften führen kann, hat die Verzweiflung vergeblich intern behandelte Patientinnen zuweilen zum Chirurgen geführt. Vor solchen Unternehmungen möchte ich im allgemeinen warnen. Nur mächtig entwickelte Fettschürzen am Abdomen oder groteske Fettablagerungen in den Mammae können unter Umständen durch ausgiebige Excisionen des Fettgewebes und der Haut mit mehr oder weniger Glück reduziert werden. Aber die endokrine Diathese ist dem Messer nicht zugänglich und damit die Rezidivbereitschaft unbeeinflußbar!

V. Der Diabetes mellitus.

I. Pathologie.

Zwar hat Thomas Willis im Anfang des XVII. Jahrhunderts den Zucker bereits durch den Geschmack im Harn des Diabetikers richtig erkannt und M. Dobson im Jahre 1775 den Zucker daraus dargestellt, und nicht allein durch den süßen Geschmack, sondern durch seine Vergärbarkeit und Überführung in Alkohol identifiziert, aber die eigentliche wissenschaftliche Erforschung des Diabetes ist doch erst jüngeren Datums. Sie fußt auf den glänzenden Entdeckungen des französischen Physiologen Claude Bernard, die mit dem Jahre 1847 einsetzten. Mit vollem Recht durfte Claude Bernard stolz bekennen, daß seine große Entdeckung von der glykogenen Funktion der Leber den ersten Grundstein darstellte, auf welchen sich eine wissenschaftliche rationelle Theorie dieser Krankheit aufbauen konnte.

Von der Entdeckung des Blutzuckers im Harn des Gesunden durch Claude Bernard im Jahre 1847 bis zum heutigen Aufbau der Lehre des Diabetes, die freilich noch keineswegs als abgeschlossen betrachtet werden kann, ist ein weiter, unendlich mühevoller und arbeitsreicher Weg! Die besten Köpfe der physiologischen, chemischen und klinischen Forschung haben dem interessanten Problem bis auf den heutigen Tag erfolgreiche Arbeit gewidmet und uns die Möglichkeit einer Vorstellung von dem Ablauf der diabetischen Stoffwechselvorgänge gegeben.

Wir wissen heute, daß das Glykogen in Leber und Muskeln die biologische Form darstellt, in welcher die Kohlenhydrate im Organismus zur Speicherung kommen. Der Glykogenaufbau, die Glykogenfixation und der Glykogenabbau, die Zuckerbildung und der Zuckerverbrauch im Organismus sind die fundamentalen Fragen, deren Aufklärung in den vergangenen 75 Jahren seit der Entdeckung des Glykogens zwar große Fortschritte gemacht hat, die aber auch heute noch genug der Rätsel bergen. Das Glykogen stellt ein im Tierorganismus entstehendes Polysaccharid des Traubenzuckers dar, wie die Stärke in der Pflanze, ist optisch aktiv und dreht die Ebene des polarisierten Lichts nach rechts

reduziert nicht, vergärt nicht und bildet keine Orazone. Die ihm eigentümliche gelbe, braune bis dunkelrote Jodreaktion beim Zusammenbringen mit Jodlösung hat bereits Claude Bernard entdeckt. Sie verschwindet beim Erhitzen und kehrt beim Erkalten wieder (Salkowski). Die Jodreaktion kann auch dem histologischen Nachweis des Glykogens dienen, ebenso die leuchtende Rotfärbung mit Bestscher Carminlösung.

So hat man erkannt, daß das Glykogen die Zellsubstanz der normalen Leber als amorphe Masse erfüllt, wobei freilich die Verteilung im Leberläppchen ungleichmäßig ist: die centralen Teile des Läppchens sind viel glykogenreicher als die Peripherie, und der Zellkern pflegt Glykogenfrei zu sein. Die Leberzelle kann sich dermaßen mit Glykogen füllen, daß dadurch ihr Volumen erheblich wächst. Als weiterer Glykogenspeicher dient die Muskulatur, u. zw. sowohl die Muskelfibrillen als die intermuskuläre Kittsubstanz. Auch in anderen Organen, wie Lungen, Milz, Nieren, Pankreas, Geschlechtsdrüsen, hat man Glykogen nachweisen können. Glykogen gehört zu den Biokolloiden, welche ihrer physikalischen Natur nach eine Zwischenstellung zwischen Proteinen und anorganischen Kolloiden einnehmen (Pauli[1]), und folgt somit in seinen Lösungs- und Fällungsverhältnissen auch den Gesetzen der Kolloidchemie. Schon geringfügige chemische Veränderungen der Lösung durch Zusatz von Salzen, Säuren oder Basen haben durch die so gesetzten Veränderungen der chemischen Ladung Zustandsveränderungen der Kolloide zur Folge, die für die Aufklärung ihrer Natur große Schwierigkeiten bringen. Diese Schwierigkeiten, die ganz allgemein in der Stoffwechselchemie, besonders hinsichtlich der Erforschung der intermediären Vorgänge zur Geltung kommen müssen, hat die moderne Entwicklung der physikalischen Chemie erst ins richtige Licht gesetzt. Da diese aber selbst noch in ihren ersten Anfängen steht, ist noch ein weiter Weg bis zu ihrer erfolgreichen Auswirkung auf allen Gebieten der Stoffwechsellehre.

Wir müssen heute annehmen, daß alle 3 Nährstoffe, Kohlenhydrate, Eiweißkörper und Fette, zur Glykogenbildung in Beziehung stehen. Am leichtesten werden die einfachen Zucker, die Monosaccharide, wie Dextrose oder Traubenzucker und Galaktose (Aldohexosen) sowie Lävulose oder Fruchtzucker (Ketohexose) glykogenisiert, während die Di- oder Polysaccharide erst im Darmkanal, bzw. der Darmwand in einfache Zucker vermittelst intestinaler Encymwirkungen zerlegt werden müssen, um dann wieder zu Glykogen polymerisiert zu werden. Daher kommt es, daß Saccharide, auf die der Organismus mit seinen Abbaufermenten nicht eingestellt ist, wie z. B. Mannose, α-Glucoheptose, Arabinose etc., bei Vögeln Milchzucker, nicht ohne weiteres zelladäquat sind und glykogeni-

[1]) Pauli, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 1.

siert werden können, ebensowenig körperfremde Saccharide, die unter Umgehung des Darmes subcutan einverleibt werden. Sie werden dann durch die Nieren als nicht zelladäquate Zucker wieder ausgeschieden. Nicht einmal der käufliche Traubenzucker scheint mir — nach den Erfahrungen meiner Mitarbeiter Rubino u. Varela — ein zelladäquater Zucker zu sein! Interessant ist, daß man durch Vorbehandlung mit Rohrzuckerinjektionen Fermente im Stoffwechsel erzeugen kann, welche die nunmehr parenteral einverleibten, im nicht vorbehandelten Organismus unangreifbaren Disaccharide in ihre Komponenten, Dextrose und Lävulose zerlegen (Weinland, Abderhalden, Röhmann). Die lebendige Zelle, vor allem der Leber, ist zweifellos im stande, eine ganze Reihe von Spaltungen, Synthesen und komplizierten molekularen Umlagerungen beim normalen Glykogenaufbau zu bewerkstelligen, sogar stereochemische Umlagerungen, wie z. B. Verwandlung der d-Fructose in d-Glucose, von d—l-Glycerinaldehyd in d-Sorbose (Röhmann, Isaac u. Adler, Embden und Mitarbeiter). Solche synthetische und stereochemische Prozesse spielen beim Glykogenaufbau in der Leber eine bedeutsame Rolle, sei es daß sie sich nun an Kohlenhydraten, Monosacchariden oder Milchsäure, sei es daß sie sich an den Kohlenstoffketten desamidierter Aminosäuren, vornehmlich Glykokoll, Alanin, Glutaminsäure oder Asparaginsäure vollziehen, die dem Eiweißabbau entstammen. Ob Glykogen aus Fett entsteht, ist ein Problem, das mit der Frage, ob der Diabetiker aus Fett Zucker bilden kann, eng verknüpft ist; es hat die Forschung seit der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes bis auf den heutigen Tag unausgesetzt beschäftigt. Ein zwingender direkter Beweis für das praktische Vorkommen einer Zuckerbildung aus Fett beim Menschen existiert bislang nicht. Die klinischen Erfahrungen an unsern Diabetikern, speziell die Petrénschen Beobachtungen, sprechen nicht dafür. Alle theoretischen Berechnungsversuche aus Stoffwechselprüfungen an Diabetikern, sei es unter Zugrundelegung des sog. D:N-Ouotienten (Minkowski), sei es unter Verwertung des respiratorischen Quotienten, lassen verschiedene Deutung zu. Durchblutungsversuche an überlebenden Tierlebern verschiedener Species ergaben oft widersprechende Resultate und können nicht ohne weiteres Geltung in der menschlichen Physiologie beanspruchen.

Es darf aber nicht verschwiegen werden, daß auch heute noch maßgebende Forscher, wie Geelmuyden[1]), den Standpunkt vertreten, daß eine Bildung von Kohlenhydraten aus Fetten im Tierkörper unzweifelhaft sei. Eine Beeinflußbarkeit der Glykogenbildung durch Fett-

[1]) Geelmuyden, Die Neubildung von Kohlenhydrat im Tierkörper. J. F. Bergmann, München 1923.

zufuhr scheint mir auch aus den Beobachtungen meiner Mitarbeiter Rubino u. Varela[1]) ersichtlich, die eine Zunahme der Hyperglykämie beim Diabetiker durch Fettzufuhr erzielen konnte. Hier spielen aber vermutlich Reizvorgänge, ähnlich wie auch bei der Eiweißzufuhr, eine ursächliche Rolle, und eine Zuckerbildung aus den Fettmolekülen selbst kann damit nicht bewiesen werden.

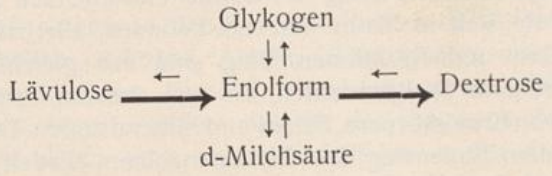
Chemisch ist der Vorgang einer Glykogenbildung aus Fetten jedenfalls durchaus vorstellbar, seitdem wir wissen, daß der Acetaldehyd ein intermediäres Spaltprodukt des Glykogenabbaus darstellt, welches in naher chemischer Beziehung steht zu niederen und damit auch höheren Fettsäuren. Da die Abbauprodukte, wie der Acetaldehyd, sämtlich reversiblen Charakter haben, ist also auch eine Teilnahme der Fettsäuren am Glykogenaufbau über die Acetaldehydstufe wohl denkbar.

Im menschlichen Stoffwechsel geschieht der Abbau des Glykogens in seine Stoffwechselendprodukte, Kohlensäure und Wasser, zweifellos nicht direkt durch Oxydation, sondern ganz allmählich und stufenartig, anfangs durch fermentative Spaltung (anoxybiotische Phase), dann durch Oxydation (oxybiotische Phase), wobei die entstehenden Zwischenprodukte, zumal sie sich in Status nascendi befinden, allerhand reversibler Aufbausynthesen und Reaktionen fähig sind mit gleichfalls in Statu nascendi begriffenen Spaltprodukten, die von anderen Muttersubstanzen herstammen, von Eiweiskörpern, Fetten und Mineralstoffen. Die wichtigsten Etappen auf dem Stufenweg des Glykogenabbaus, soweit wir ihn bis heute übersehen, sind der Traubenzucker, die Milchsäure, vielleicht die Brenztraubensäure und jedenfalls der Acetaldehyd.

Was zunächst den Abbau des Glykogens in Traubenzucker anlangt, der infolge außerordentlich fein abgestimmter Regulationsvorgänge je nach dem Bedarf an den Stätten des Verbrauchs in die Blutbahn einströmt, so beginnt er mit der Einwirkung von saccharifizierenden Fermenten der Leberzelle auf das Glykogen, das einen Kohlenhydrat-Phosphorsäure-Ester darstellt, und führt über die Dextrin- und Maltosestufe zum Traubenzucker (= Dextrose = d-Glucose). Bei dem nun folgenden Abbau des Zuckermoleküls in Milchsäure spielt offenbar die Paarung desselben mit Phosphorsäure in esterartiger Verbindung (Hexose-Diphosphorsäure) eine wichtige Rolle (Lactacidogen Embdens). Das Lactacidogen stellt ein leicht angreifbares Zwischenprodukt dar, welches in Phosphorsäure und wohl über die Glycerinaldehydstufe in einen linksdrehenden Dreikohlenstoffkörper, die d-Milchsäure, anoxybiotisch abgebaut wird. Diese letztere ist für den intermediären Stoffwechsel von fundamentaler Bedeutung, denn sie stellt den Betriebsstoff

[1]) Rubino u. Varela, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1924, Bd. 101, S. 316.

dar für die Muskelkontraktionen, sie ist die Quelle der Muskelleistung. Und zwar dient entweder die bei der fermentativen Spaltung des Zuckers bzw. Lactacidogens in d-Milchsäure freiwerdende Energie, oder aber die Verbrennungswärme der Milchsäure selbst als eigentliche Energiequelle für die Muskelkraft (Hill, Embden, Parnas, Meyerhof). Die Rückverwandlung der unverbrannten Milchsäure in Zucker, die wohl vorzugsweise in der Leber vor sich geht, muß eine mit Wärmebindung einhergehende Reaktion darstellen, wozu möglicherweise Eiweißkörper, Fette und Kohlenhydrate die nötige Verbrennungswärme liefern. Dieser reversible Zuckeraufbau aus d-Milchsäure geht offenbar in der Leber selbst vor sich, und ist auch in der künstlich durchbluteten überlebenden Säugetierleber experimentell gelungen. Wahrscheinlich geht die Umwandlung von d-Milchsäure in Lävulose bzw. Dextrose und Glykogen durch die von Neuberg u. Wohl supponierte Zwischenstufe einer Enolform hindurch. Diese stellt ein besonders reaktionsfähiges Zwischenprodukt dar, aus dem sowohl Glykogen wie Milchsäure leicht entstehen kann nach folgendem Schema:

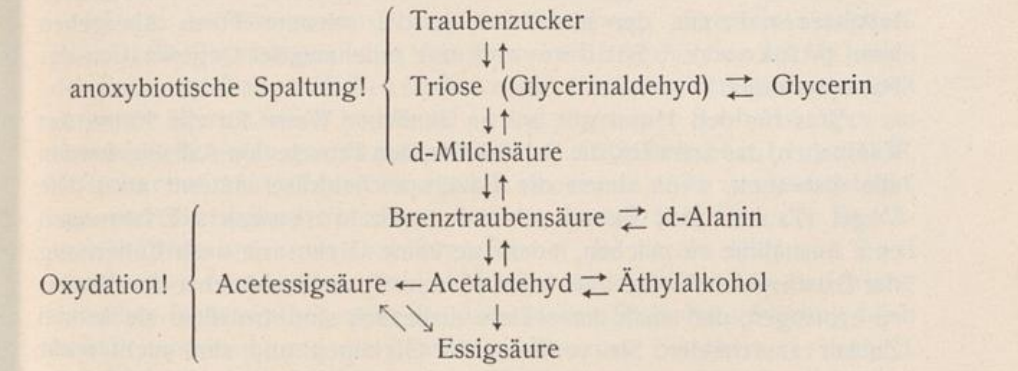


Embden hat die Umwandlung des Zuckers in Milchsäure, die also die eigentliche Quelle der Muskelkraft darstellt, mit der Entladung eines Akkumulators verglichen, und die z. T. wenigstens in der Leber stattfindende Rückverwandlung der Milchsäure zu Zucker mit der Wiederaufladung des Akkumulators.

Unter den intermediären Abbauprodukten der Milchsäure spielt vermutlich die Brenztraubensäure eine Rolle, analog den Vorgängen bei der alkoholischen Gärung, wie sie C. Neuberg beim Abbau des Zuckers durch Hefe ermittelt, wobei die Brenztraubensäure durch ein besonderes Ferment, die Carboxylase, in Kohlensäure und Acetaldehyd zerlegt wird. Die Entstehung des Acetaldehyds vollzieht sich auf oxydativem Wege (Gottschalk). Ob auch im menschlichen Stoffwechsel der Abbau der Milchsäure über die Brenztraubensäure geht, die selbst in naher Beziehung steht zum linksdrehenden d-Alanin, einer dem Eiweißstoffwechsel entstammenden d-Aminopropionsäure, ist noch nicht sicher und wird sogar bestritten (Toenniesen). Eine Abbaustufe der Milchsäure ist jedenfalls der Acetaldehyd, der auch im Stoffwechsel

von Warmblütern von Neuberg u. Gottschalk „abgefangen" werden konnte. Acetaldehyd, den übrigens Stepp auch im Harn und Blut des Menschen festgestellt hat, kann in Acetessigsäure übergehen, vermutlich auch in Essigsäure. Damit wäre also die direkte Beziehung des Zucker-Ab- und Aufbaus zu den niederen und somit auch höheren Fettsäuren, die dem Fettstoffwechsel entstammen, gefunden.

Jedenfalls kann man mit v. Noorden u. Embden also von einem „chemischen Kreislauf der Kohlenhydrate im Stoffwechsel" sprechen, dem sehr fein abgestimmte reversible Prozesse zu Grunde liegen. Er steht zweifellos in inniger Wechselbeziehung zu den Ab- und Aufbauprodukten des Eiweiß- und Fettstoffwechsels und läßt sich nach Embden folgender maßen schematisch und verständlich darstellen:



Daß sämtliche auf- und abbauenden Kräfte fermentativer Art, die bei den ungemein komplizierten, zumeist reversiblen Vorgängen des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels eine so große Rolle spielen, durch vegetative Centren im Centralnervensystem gewissermaßen regulatorisch überwacht werden, kann wohl nicht mehr zweifelhaft sein (Brugsch, Dresel, Lewy, Leschke u. a.). Dabei stellen aber chemische Substrate, die vom endokrinen System als Inkrete geliefert werden, die eigentlichen Werkzeuge dar. Als eines der unentbehrlichen Werkzeuge für den Kohlenhydratstoffwechsel muß das Inkret des Inselapparats im Pankreas gelten, das Insulin, dessen Mangel den gesamten Kohlenhydratstoffwechsel zu jener völligen Entgleisung bringt, die das Wesen des als Diabetes mellitus bezeichneten Krankheitsbildes ausmacht. Die Forschungsergebnisse, welche zu dieser Erkenntnis geführt haben, gehören daher in den Mittelpunkt einer modernen Betrachtung über die Pathologie des Diabetes und bilden mit der erwähnten Lehre von der Glykogenbildung ihr Fundament.

Den Grundstein zur Insulinforschung legten v. Mering u. Minkowski[1]) mit ihrer epochalen Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes im Jahre 1889 an der Naunynschen Klinik. Sie konnten durch vollständige Exstirpation der Bauchspeicheldrüse beim Hunde den Beweis führen, daß dadurch ausnahmslos ein regelrechter unheilbarer Diabetes schwerster Form entsteht. Die so operierten Tiere gehen spätestens 4—5 Wochen nach dem Eingriff zu grunde unter den Zeichen der Polyphagie, Polydipsie, Hyperglykämie, Glykosurie, schließlich Acidose und Abmagerung bei Schwinden des Glykogens aus der Leber, deren kolossale Verfettung von Anfang an auffiel. Bei unvollständiger Entfernung des Pankreas kann der Diabetes ausbleiben, oder aber es entwickelt sich — sofern etwa $^1/_8$—$^1/_{12}$ der Drüse erhalten bleibt oder ein zunächst ansehnlicher Rest allmählich funktionsunfähig wird — ein Diabetes leichterer Form, der allmählich in die schwere Form übergehen kann (Minkowski[2], Sandmeyer[3]), mit zunehmender Degeneration des Pankreasrestes.

Was für den Hund gilt, gilt in ähnlicher Weise für die Katze, das Kaninchen, das Schwein, die Schildkröte, den Frosch, den Aal. Sie werden alle diabetisch, wenn ihnen die Bauchspeicheldrüse entfernt wird. Die Vögel (Tauben und Enten) schienen nach Minkowskis Erfahrungen eine Ausnahme zu machen, indem sie keine Glykosurie nach Entfernung der Bauchspeicheldrüse aufwiesen. Kausch[4]) vermochte aber den Beweis zu erbringen, daß auch diese Tiere diabetisch sind, trotzdem sie keinen Zucker ausscheiden. Sie verlieren ihr Glykogen und sind nicht mehr im stande, Traubenzucker in der Leber zu glykogenisieren, bei nachweislicher Hyperglykämie.

Daß die Ursache dieses experimentellen Pankreasdiabetes nicht mit dem Fehlen des Pankreassaftes im Darm zusammenhängt, war von vornherein klar: Die Unterbindung der Pankreasgänge macht keinen Diabetes, und der Diabetes kann beim entpankreasten Tier verhindert werden, wenn ein ausreichend großes Stück der Bauchspeicheldrüse dem Tier unter die Bauchhaut eingeheilt wird, bevor der Rest der Drüse in der Bauchhöhle beseitigt wird. Wird dieser eingeheilte Rest nachträglich entfernt, so entsteht wiederum ein schwerer Diabetes (Minkowski[5], Hédon u. Thiroloix).

---

[1]) v. Mering u. Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 26. — [2]) Minkowski, Zeitschr. f. Klin. Med. 1890, Nr. 5. — [3]) Sandmeyer, Zeitschr. f. Biol. 1892, Bd. 31. — [4]) Kausch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37. — [5]) Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach der Exstirpation der Pankreas. Leipzig, F. C. Vogel, 1893.

Damit war der Beweis geliefert, daß die Diabetes verhütende Funktion des Pankreas auf sog. innere Sekretion eines specifischen Produktes der Drüse beruhen müsse, eine Auffassung, die die Naunynsche Schule von Anfang an vertrat. „Das Beispiel der Thyreoidea spricht dafür, daß dem Pankreas die Bildung einer Substanz obliege, ohne welche der Zuckerverbrauch nicht in normaler Weise statt hat", sagt Naunyn[1]) bereits 1898. Die Auffassung, daß mit dem Ausfall dieser Substanz die Glykogenablagerung in Leber und Muskeln nicht mehr in normaler Weise zu stande kommen könne (Naunyns Dyszooamylie), sowie der im Organismus gebildete Traubenzucker nicht mehr in normaler Weise verbraucht werden könne, und so die Hyperglykämie und Glykosurie resultiere, hat Minkowski von Anfang an vertreten und darin die wesentlichsten Ursachen des Pankreasdiabetes gesehen.

Diese Auffassung wurde zunächst keineswegs allgemein akzeptiert. Speziell die Physiologen unter Vorantritt der Pflügerschen Schule haben den Zusammenhang zwischen Diabetes und Pankreasstörung, den ja auch vereinzelt ältere Kliniker bereits auf Grund sorgsamer Beobachtungen am Krankenbette vorausgeahnt hatten (Cowley 1788, Bright u. Lloyd 1833, Bouchardat 1851, Frerichs 1860, Lanceraux 1877 u. a.), abgelehnt, und erst die spätere Forschung hat die innere Sekretion der Bauchspeicheldrüse anerkannt und ihren Sitz in die bereits 1869 von Paul Langerhans entdeckten „Pankreasinseln" verlegt. Aber die Bedeutung derselben in der Pathogenese der diabetischen Stoffwechselstörung blieb lebhaft umstritten, und die Lehre des dänischen Forschers Heiberg[2]), daß Diabetes dann entsteht, wenn die Inselveränderungen, gleichgültig welcher Art sie sind, einen gewissen Grad und Umfang erreicht haben, hatte viel Widerspruch geweckt. Es wurde dagegen immer wieder hervorgehoben, daß auch bei anscheinend ganz normalem Pankreas Diabetes vorkommen und bei schwer verändertem Pankreas Diabetes fehlen könne, und die vielen Fehlversuche, aus dem Pankreas Substanzen zu gewinnen, welche den Diabetes therapeutisch günstig beeinflussen, trugen dazu bei, den Pankreas aus seiner centralen Stellung in der Lehre von der Pathogenese des Diabetes mehr und mehr zu verdrängen. Man wandte sich von der Minkowskischen Annahme eines verminderten Zuckerverbrauchs mehr und mehr ab zu gunsten einer Auffassung, welche das Wesen der Erkrankung in einer erhöhten Zuckerbildung sah (Geelmuyden, v. Noorden). Störungen in den regulatorischen Bahnen für den Glykogenabbau, bei welchem das Pankreas die Rolle eines

[1]) Naunyn. Der Diabetes mellitus. 1. Aufl. 1898, Alfr. Hölder, Wien. — [2]) K. A. Heiberg, Die Krankheiten der Pankreas. J. F. Bergmann, 1914. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 20.

„Dämpfers" spielen sollte, neben fördernden und hemmenden Einflüssen vom Centralnervensystem und vom endokrinen Apparat her, wurden als Ursachen der erhöhten Zuckerbildung supponiert (v. Noordensche Schule). Dieser Widerstreit der Meinungen war um so verständlicher, als der experimentelle Nachweis eines gestörten Zuckerverbrauchs im diabetischen Stoffwechsel außerordentlichen Schwierigkeiten begegnete. Normaler Zuckerverbrauch setzt einen Abbau des Zuckermoleküls durch Kombination von encymatischer Spaltung mit nachfolgenden Oxydationsprozessen im intermediären Stoffwechsel voraus, wie wir bereits oben darlegten. Was die encymatische Spaltung anbelangt, so schien zunächst eine Insuffizienz derselben durch die Annahme eines glykolytischen, aus dem Pankreas stammenden Fermentes (Lépine) leicht erklärt zu werden, zumal dasselbe dem pankreaslosen Tier fehle. Diese Vorstellung hat sich aber als unhaltbar bewiesen, nachdem man erkannt hatte, daß zwar tatsächlich eine zuckerzerstörende glykolytische Fermentwirkung im Blut und Geweben der Normalen vorhanden ist, die sogar vom Pankreas aus aktiviert werden kann, daß sie aber von viel zu geringfügiger Wirkung ist, als daß sie ernstlich für die Genese der diabetischen Hyperglykämie in Betracht kommen könne und daß sie außerdem in den Organen des Diabetikers ebenso nachweisbar ist, wie beim Gesunden (F. Umber, Rahel Hirsch, O. Cohnheim u. a.). Ja, es ist die Zuckerbildung aus Glykogen beim Diabetiker nicht nur nicht gestört, sondern vermutlich gesteigert.

Die beim Kohlenhydratabbau sich auswirkenden encymatischen Leistungen der Zellen, vornehmlich in der Leber, sind offenbar ungemein komplizierter und vielseitiger Natur und noch dazu reversiblen Charakters, wie wir das oben bereits angedeutet haben. Daher die fast unüberwindlichen Schwierigkeiten bei der Beurteilung krankhafter Störungen auf diesem Gebiet!

Ob die oxydativen Vorgänge, die beim stufenweisen Zuckerabbau erst von der Milchsäure-, vielleicht sogar erst von der Acetaldehydstufe an abwärts wirksam werden, im diabetischen Stoffwechsel eine Störung erfahren haben, ist vielfach geprüft worden. Einen Beweis für die Herabsetzung der Gesamtoxydationen hat man vergeblich gesucht (C. v. Voit, Leo, Weintraud u. a.). Im Gegenteil weisen neuere Untersuchungen auf eine gegenüber der Norm beträchtliche, sogar bis um 25% erhöhte Sauerstoffzehrung beim pankreaslosen diabetischen Hund (Falta, Groß, Stähelin, Mohr). Diese erhöhte Sauerstoffzehrung scheint auch für manche schwere Formen des menschlichen Diabetes zu gelten, zumal wenn der Kranke unter ungeregelter abundanter Kostordnung steht (Rolly). Falta u. seine Mitarbeiter betonen freilich, daß die Steigerung des

respiratorischen Gaswechsels sowie diejenige der Eiweißzersetzung, wie sie beim experimentellen Pankreasdiabetes gefunden werden, für den genuinen menschlichen Diabetes in diesem Maße keine Geltung habe. Der Grundumsatz scheint beim Diabetiker überhaupt nicht erhöht, so fern man die oft schwierig zu deutenden Resultate der Gaswechseluntersuchungen kritisch betrachtet (Benedict u. Joslin, Bernstein u. Falta, Falta, Wilder, Boothby u. Boeler, Falta-Feyertag u. a.).

Wenn aber auch eine Herabsetzung der Gesamtoxydationen beim Diabetes nicht nachweisbar ist, sich dieselben vielmehr annähernd normal zu verhalten scheinen, so ist damit noch nicht gesagt, daß der aliquote Anteil der Kohlenhydratabkömmlinge an denselben der gleiche sei wie beim Stoffwechselgesunden. Im Gegenteil, es mehren sich neuerdings Erfahrungen, die auf eine dauernde Erniedrigung des respiratorischen Quotienten beim schweren Diabetiker hinweisen. Krogh[1]), der ausgezeichnete Kopenhagener Physiologe, hat dies kürzlich besonders hervorgehoben, und ist der Ansicht, daß der respiratorische Quotient im experimentellen Pankreasdiabetes sowie in den schwersten Formen des menschlichen Diabetes dauernd so niedrig ist, daß eine Kohlenhydratverwertung entweder ausgeschlossen oder jedenfalls nur in ganz geringem Umfang möglich ist. (Abnorme Verteilungsregulation.) Die von amerikanischen Autoren sowie neuerdings auch an der Minkowskischen Klinik[2]) ermittelte Tatsache, daß der abnorm gesunkene Kohlenhydratverbrauch, wie er sich in dem abnorm niedrigen respiratorischen Quotienten ausdrückt, durch Insulinzufuhr sich wieder heben läßt, bei gleichzeitigem Schwinden der Hyperglykämie und Glykosurie, kann nicht anders gedeutet werden, als daß der normale Kohlenhydratverbrauch im menschlichen Stoffwechsel von der Anwesenheit ausreichender Insulinmengen abhängig ist. Eine weitere Tatsache, auf die auch Minkowski in diesem Zusammenhang bereits hingewiesen hat, läßt keine andere Deutung zu, nämlich die Tatsache, daß bei schweren Diabetikern auch im Hungerzustand Hyperglykämie und Glykosurie fortbestehen kann. Das läßt sich mit der Annahme eines normalen Kohlenhydratverbrauches beim Diabetes nicht in Einklang bringen!

Möglicherweise ist der Zucker im Blut des Diabetikers in einer minder abbaufähigen sterisch differenten Vorstufe des normalen reaktionsfähigen Blutzuckers vorhanden (Hewitt u. Pryde, Winter u. Smith[3]).

---

[1]) Krogh, Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 42. – [2]) O. Minkowski, Kongr. f. i. Med. 1924. – [3]) Winter u. Smith, Journ. of Physiol. 1922, Bd. 57, 22. Dez.; ebenda 1923, Bd. 57, 21. März; 1923, Bd. 57, 16. August; 1923, Bd. 58, 22. Okt.; Brit. med. Journ. 1923, 28. April; Proceedings of the Physiol. Soc. 1923, 19. Mai; Brit. med. Journ. 1923, 6. Mai; 1923, 17. Nov.

Auch wir selbst sahen z. B. nichtzelladäquate, körperfremde Dextrosemoleküle bei geschädigter Leber im intermediären Stoffwechsel auftreten (Varela u. Rubino l. c.). Angesicht der Unzulänglichkeit der verfügbaren Methoden zur Isolierung derartiger, bezüglich ihrer stereochemischen Configuration ungemein labiler Dextroseisomere aus dem eiweißhaltigen Blut scheinen mir vorläufig Schlüsse nicht gerechtfertigt, welche das Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung in einer Störung der encymatischen Umwandlung nicht reaktionsfähiger Vorstufen ($\alpha-\beta$-Glykose) in die normale abbaufähige γ-Glucose im intermediären Stoffwechsel suchen. Es sei aber darauf hingewiesen, daß auch ein Forscher von dem Range Schmiedebergs[1]) die Frage aufgeworfen hat, ob nicht beim Diabetiker infolge Fortfalls einer Fermentwirkung eine unverbrennbare, nicht glykogenfähige Zuckerverbindung gebildet werde, aus der die Niere erst wieder Traubenzucker abspalte.

Die von uns nie akzeptierte Auffassung (s. 1. und 2. Aufl. dieses Buches), daß das Wesen des Diabetes in erster Linie in einer größeren Erregbarkeit des zuckerbildenden Apparats beruhe, läßt sich heute mit den Ergebnissen der Insulinforschung nicht mehr in Einklang bringen. Sie hat das Diabetesproblem ganz wesentlich gefördert, und zwar im Sinne der Naunyn-Minkowskischen Vorstellung, daß vor allem die normale Verwertung des Zuckers im diabetischen Organismus geschädigt sei, sowie die Glykogenspeicherung in der Leber infolge mangelhafter Funktion der Bauchspeicheldrüse.

Darum bedeutet die Isolierung des wirksamen Inkrets der Bauchspeicheldrüse, des Insulins, durch Banting u. Best im Macleodschen Institut[2]) zu Toronto nicht nur in therapeutischer Hinsicht einen großen Erfolg, sondern auch eine in ihren Auswirkungen noch gar nicht abzusehende Förderung des Diabetesproblems.

Die Darstellung des hervorragend wirksamen Hormons der Bauchspeicheldrüse, des Insulins, ist den genannten Forschern deshalb gelungen, weil sie als Vorbedingung seiner Reingewinnung die Notwendigkeit erkannt hatten, die das Hormon schädigenden proteolytischen Enzyme des Pankreas fernzuhalten. Erst die Anwendung eines sauren Alkohols von 85—92% als Extraktionsmittel führte zum Ziel (Collip). Die wässerige Lösung des so enthaltenen Extraktes wies außer einer schwachen Biuretprobe keinerlei Eiweißreaktionen mehr auf, war phosphor- und kohlenhydratfrei, aber schwefelreich, löslich in Wasser und Alkohol unter 80%. Dagegen ist das Insulin fällbar aus seinen wässerigen Lösungen durch konzentrierte Salzlösungen, Pikrinsäure, Benzoesäure, und geht mit Salzsäure eine salzartige Verbindung ein. In schwach saurer Lösung ist es

---

[1]) O. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1921, Bd. 90, S. 1. — [2]) Die umfangreiche amerikanische und englische Literatur findet sich vornehmlich im 2. und 3. Band des Journ. of metabolic Research 1922—1923, sowie im British med. Journal 1922 und 1923 und im Lancet 1922—1923.

selbst bei einstündigem Kochen beständig, wird aber in alkalischer Lösung schnell durch Hitze zerstört. Es dialysiert nicht und wird durch Holzkohle und Kaolin adsorbiert.

Der Beweis, daß das Insulin dem Langerhansschen Inselapparat entstammt, wurde dadurch geführt, daß ein Pankreas, dessen Drüsenapparat infolge Duktusligatur zur Atrophie gebracht ist, in welchem also nur noch die Inseln übrig sind, wirksames Insulin lieferte. Ebenso Pankreas aus Kalbsföten vor dem vierten Monat, in welchem nur der Inselapparat, nicht aber der Drüsenapparat entwickelt ist. Und schließlich hat Macleod aus dem getrennt vom Drüsenapparat in der Bauchhöhle gelegenen Inselapparat gewisser Fischarten Insulin gewinnen können. Daß es sich also um ein Inselhormon handelt, kann nicht zweifelhaft sein. Vermutlich tritt es auf dem Blutweg in den Pfortaderstrom, wohl auch in die Lymphbahn und den Ductus thoracicus (Biedl). Auch im Thymus, der Thyreoidea, der Glandula maxillaris, der Leber und dem Muskel haben Best u. Scott Substanzen von insulinähnlicher Wirkung dargestellt, sowie aus dem Urin von Gesunden und von insulinbehandelten Diabetikern. Auch aus Salat, Zwiebeln, Hefe, Muscheln hat Collip Substanzen gewonnen, die zwar insulinähnlich wirken können, die aber Macleod als nicht identisch mit Insulin bezeichnet, sondern vielmehr als therapeutisch bedeutungslose Reizstoffe, die die Insulinabsonderung nur anregen (Glucokinine).

Dieses Insulin, welches also ein Analogon zum Thyroxin der Schilddrüse, zum Adrenalin der Nebenniere, zum Pituitrin der Hypophyse darstellt, ist zweifellos das früher vergeblich gesuchte antidiabetische Hormon des Inselapparats. Es verhindert das Zustandekommen der Hyperglykämie und Glykosurie, wie sie nach Asphyxie, Kohlenoxydvergiftung, Piqûre und Äthernarkose beim nicht insulinierten Tier erzielt wird. Die Hyperglykämie und Glykosurie des pankreasberaubten Tieres sowie des diabetischen Menschen wird durch Insulin, je nach der angewandten Insulindose, herabgesetzt oder beseitigt, desgleichen die diabetische Acidose, die eine Folge des gestörten Kohlenhydratstoffwechsels bedeutet. Die Wirkung des Insulins auf den Blutzucker erwies sich als eine so mächtige, daß es sogar zu bedrohlicher Unterzuckerung des Blutes bei Versuchstier und Mensch kommen kann (hypoglykämischer Symptomenkomplex), die durch Dextroseverabreichung fast momentan beseitigt wird. Dieser hypoglykämische Symptomenkomplex kann deshalb auch wohl nur als unmittelbarer Reizeffekt des untergezuckerten Blutes auf das Centralnervensystem gedeutet werden, und nicht, wie Fischler[1]) meint, als Intoxikation durch sekundäre Störungen des intermediären N-Stoffwechsels. Nach den Studien von Baur u. Kuhn[2]) kommt es beim experimentellen Insulintod nicht nur zu einer Verarmung an Glykogen und Zucker, sondern auch an Milchsäure, nachdem eine erste Phase mit ansteigenden Milchsäurewerten im Blut überwunden ist.

Mit dem Sinken der Hyperglykämie und Glykosurie schwinden bei richtig gewählter Nahrungszufuhr die diabetischen Symptome, die Kohlen-

[1]) Fischler, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 47. – [2]) Baur u. Kuhn, Klin. Wochenschr. 1824, Nr. 49.

hydrattoleranz steigt, je nach den angewandten Insulinmengen, die Acidosekörper verschwinden, manchmal erst etwas zögernd, das Körpergewicht steigt, oft ganz gewaltig. Ich sah bei schweren Diabetikern Gewichtszunahmen bis zu 14 *kg* in wenigen Tagen, die mit Absetzen der Insulinbehandlung wieder abklingen. Hier spielt offenbar eine mit der Insulineinwirkung unmittelbar zusammenhängende histiogene Wasserretention eine Rolle; sie ist für die auffällig schnelle, manchmal in 24 Stunden zu beobachtende Herbeiführung von Frische und Leistungsfähigkeit der insulinierten Diabetiker sicherlich von einer gewissen Bedeutung.

Die physiologischen Wirkungen des Insulins, soweit wir sie bisher kennen, sind folgende:

Beim pankreasdiabetischen Hunde, dessen Leber glykogenverarmt ist, wird unter dem Einfluß des Insulins bei Kohlenhydratdarreichung in der Nahrung der Glykogengehalt der Leber mächtig erhöht. So sah man den Glykogengehalt der Leber des pankreasdiabetischen Hundes unter diesen Umständen von 1 % auf 12·58 % ansteigen, bei absinkendem Fettgehalt (12 % → 5 %) und verschwindender Lipämie. Ist so Glykogen in der Leber angereichert, so kann man es durch Adrenalininjektion wieder mobilisieren und den erniedrigten Blutzucker erhöhen.

Die Macleodsche Schule war von Anfang an der Meinung, daß Insulin den im Diabetes herabgeminderten Zuckerverbrauch erhöht, und weist zum Beleg dafür hin auf das Ansteigen des herabgesunkenen respiratorischen Quotienten $\left(\frac{CO_2}{O_2}\right)$, wie er beim diabetischen Organismus durch Insulin + Dextrose erzwungen werden kann. 2 Beispiele Macleods:

Hund: R. Q.	vor der Pankreasexstirpation	= 0·85
	nach der „	= 0·64
	bei Zufuhr von Zucker	= 0·67
	„ „ „ „ + Insulin	= 0·85!
Schwerer Diabetiker: R. Q.		= 0·75
	Insulin + Zucker	= 0·94

Daß wir in Übereinstimmung mit Macleod, Banting, Best, Collip, Krogh, Minkowski darin einen Hinweis auf die Erhöhung des beim Diabetiker abnorm verminderten Zuckerverbrauchs durch Insulin erblicken müssen, ist bereits oben ausgeführt worden. Freilich haben Untersuchungen Baur u. Kuhns[1]) unlängst diese Deutung des erhöhten R. Q. als Ausdruck einer gesteigerten Kohlenhydratverbrennung beanstandet. Sie halten eine „Verfälschung des R. Q." dadurch für möglich, daß die von ihnen nachgewiesenen starken Verschiebungen der Wasser-

[1]) Baur u. Kuhn, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 49.

stoffionenkonzentration bei der Insulinvergiftung zu einer CO_2-Austreibung führen kann, die den Zähler des $R.Q = \frac{CO_2}{O_2}$ für eine Zeitlang so erhöht, daß dadurch jene Erhöhung des Quotientenwerts entsteht, die mit vermehrter Kohlenhydratverbrennung gar nichts zu tun hat.

Als weitere Belege, die für eine Steigerung des Zuckerverbrauchs durch Insulin sprechen, können gelten die Beobachtungen von Hepburn u. Latchford[1]) am überlebenden Kaninchenherzen, in welchem perfundierter Zucker unter Insulinwirkung schnell zum Verschwinden gebracht werden konnte. Ferner die Beobachtungen von Bissinger, Lesser u. Zipf[2]), die das Verschwinden des Zuckers aus sämtlichen Geweben des Versuchstieres unter Insulinwirkung beobachteten. Sodann hat Ahlgren[3]) im Tierversuch mit der Thunbergschen Methylenblaumethode nachzuweisen versucht, daß das Insulin eine Spaltung der Glykose in Abbauprodukte ermöglicht, welche für die oxydativen Kräfte der Gewebe angreifbar sind, so daß also die Anwesenheit des Insulins eine Erhöhung der Gewebeatmung zur Folge hat. Er sieht in seinen Versuchen zugleich einen Beweis für die Richtigkeit der Auffassung, daß beim Diabetes die Hyperglykämie zu stande kommt durch das Unvermögen der Gewebe, Glykose zu spalten. Seine Versuche und Schlußfolgerungen sind freilich nicht unbestritten geblieben (E. J. Lesser[4]). Und endlich haben Frank, Nothmann u. Wagner[5]) im Minkowskischen Laboratorium durch vergleichende Untersuchungen des arteriellen und venösen Blutzuckers einer Extensität nach intraarterieller Insulininjektion den Nachweis erbracht, daß das Insulin der Muskulatur des pankreasdiabetischen Tieres offenbar durch periphere Wirkungsweise die Fähigkeit wiedergibt, die Kohlenhydrate wieder in normaler Weise zu verwerten. An welcher Stelle in dem komplizierten Getriebe des Kohlenhydratstoffwechsels nun die abbaufördernde Wirkung des Insulins einsetzt, ist schwer zu beurteilen. Die Untersuchungen von C. Neuberg[6]) und seinen Mitarbeitern, der als Entdecker des Acetaldehyds als tiefere Abbaustufe im fermentativen Zuckerumsatz besonders kompetent erscheint, erweisen, daß Insulin den intermediären oxydativen Abbau des Zuckermoleküls zur Acetaldehydstufe fördert. Mittelst des Neuberg-Gottschalkschen Abbauverfahrens konnten sie

[1]) Hepburn u. Latchford, Amer. Journ. Physiol. 1922, Nr. 62, S. 177. – [2]) Bissinger, Lesser u. Zipf, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 49. – [3]) Ahlgren, Scand. Arch. f. Phys. 1923, Bd. 44, S. 167; Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 16, 26, 27. – [4]) E. J. Lesser, Die innere Sekretion der Pankreas. Jena 1924, Lit.! – [5]) Frank, Nothmann u. Wagner, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 31. – [6]) Neuberg, Gottschalk, Strauß, Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 45; Gottschalk, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 30, S. 1356.

zeigen, daß in einem mit Insulin beschickten Leberbrei eine vermehrte Acetaldehydbildung stattfindet, die durch Hinzufügen von abbaufähigen Kohlenhydraten noch beträchtlich zunahm. Toenniessen[1]) konnte ferner den experimentellen Nachweis führen, daß das Pankreashormon an der Zerstörung der Milchsäure durch Oxydation in Acetaldehyd beteiligt ist. Auch der Gesamtgaswechsel sowie der respiratorische Quotient isolierter Gewebsschnitte wird durch Insulin erhöht (Büchner u. Grafe[2]). Ein Zweifel an der Förderung oxydativer Abbauprozesse im Organismus durch das Insulin ist heute nicht mehr möglich. Auch Brugsch[3]) ist mit seinen Mitarbeitern der Ansicht, daß der oxydative Zuckerabbau durch Insulin befördert werde; seine Auffassung freilich, daß damit die aus der Milchsäure über die Lactacidogenstufe sich vollziehende Glykogensynthese auf Kosten des verbrannten Zuckers durch Aktivierung der Phosphatese gesteigert werde, ist nicht unbestritten.

Trotz aller bisherigen fleißigen Forschung ist der Mechanismus der Insulinwirkung auf den gestörten Kohlenhydratstoffwechsel des Diabetikers noch keineswegs klargestellt. Zweifellos handelt es sich dabei um komplexe Wirkungen, die einmal die Fixation des Glykogens in der Leber fördern, die beim Diabetiker gestört ist (Dyszooamylie Naunyns!), sodann regulierend in den gestörten Zuckerabbau und endlich überhaupt in allgemeine Zellbetriebe eingreifen. Die Folge ist Verminderung der diabetischen Hyperglykämie und Glykosurie und Beseitigung der diabetischen Acidose, sei es nun, daß die Acetonkörper — β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton — deshalb im intermediären Stoffwechsel des schweren Diabetikers auftreten, weil sie infolge der verminderten Zuckerverbrennung nicht mehr, wie normalerweise, im Feuer der Kohlenhydrate abbrennen können (Nasse, Naunyn), wobei das Eiweiß offenbar den Agent provocateur für die Ketonkörperbildung aus Fett bei KH-Mangel spielen kann (Falta), oder sei es, daß sie als Folge einer Verdrängung des Zuckerabbaues zur Milchsäure durch reichlichere Acetessigsäurebildung aus Fett in Erscheinung treten (Embden, Isaac). Jedenfalls ist soviel sicher, daß eine ungestörte Glykogensynthese Vorbedingung einer normalen Fettassimilation und einer ungestörten synthetischen Verknüpfung der intermediären Durchgangsstufen von Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweiß-Ab- und Aufbau ist, und daß eine gestörte, zur Ketonbildung führende Stoffwechsellage durch Insulin so geregelt werden kann, daß die Acidosekörper verschwinden,

[1]) Toenniessen, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 6. — [2]) Büchner u. Grafe, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 51. — [3]) Brugsch, Benatt, Horsters, Katz, Med. Klin. 1924, Nr. 1.

sofern wieder Kohlenhydrate nutzbar gemacht werden, bei Herabminderung des Eiweißumsatzes.

Auch Geelmuyden, einer der besten Kenner der Physiologie des Kohlenhydratstoffwechsels, stellt Störungen der Glykogenbildung in der Leber als Ursache der Ketonkörperbildung in den Vordergrund. Die experimentellen Studien von Allen[1]), die als Hinweis dafür gelten sollen, daß eine ausschließliche oder vornehmliche Acetonbildung in der Leber nicht in Frage kommen könne, scheinen mir nicht genug stichhaltig. Er fand nämlich keinen nennenswerten Einfluß auf die Acetonkörperbildung bei hungernden phlorizinbehandelten Hunden, bei denen die Leber durch Anlegen einer Eckschen Fistel ausgeschaltet war. Die Ausschaltung auf diese Weise ist aber eine unvollkommene, sowohl hinsichtlich der Circulation als vor allem hinsichtlich des Stoffwechselmechanismus.

Gerade die Erfahrungen der jüngsten Zeit mit dem Hormon des Inselapparates, dem Insulin, haben den Beweis für die fundamentale Bedeutung erbracht, welche diesem Hormon als Regulator des gesamten Kohlenhydratstoffwechsels zukommt. Es kann nicht mehr zweifelhaft sein, daß die echte diabetische Stoffwechselstörung die Folge einer insuffizienten Hormonproduktion des Inselapparates der Bauchspeicheldrüse darstellt; darum kann eine derartige Stoffwechselstörung allemal durch Substitution des insuffizienten Hormons durch Insulin gebessert oder sogar beseitigt werden: solange wenigstens die Insulinwirkung dauert.

So ist also der Diabetes nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse zu betrachten als eine hormonale Inselinsuffizienz des Pankreas, welche mit konsekutiven, für den Diabetes charakteristischen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels einhergeht. Unter diesen sind die Dyszooamylie, die Hypoglykämie, die Glykosurie und die Neigung zu Acidose die auffälligsten klinischen Folgeerscheinungen. Dabei verdient die von Allen[2]) entwickelte und experimentell gut gestützte Auffassung ernste Beachtung, daß es sich beim Diabetes nicht allein um eine Störung des Zuckerstoffwechsels handelt, sondern auch um eine Insuffizienz der gesamten Ernährung des Körpers, um ein „break down of the tissues" infolge Insulinmangels.

Alle jene Bedingungen, welche erfahrungsgemäß zu echten diabetischen Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel führen, müssen ihren Wirkungsweg über das Pankreas nehmen und dort die Insulinproduktion beeinträchtigen.

---

[1]) F. M. Allen, The journ. of metabolic Research 1923, Bd. 4, Nr. 3–4, S. 431. – [2]) F. M. Allen, Journ. of metabolic Research 1923, Vol. 3, Nr. 4.

Es sei aber bemerkt, daß es mehr physiologische und klinische Gründe sind, welche uns zu dieser Auffassung hinführen, als pathologisch-anatomische Wahrnehmungen. Denn trotz aller Bemühungen hervorragender Pathologen (v. Hansemann, Laguesse, Diamare, Walter Schulze, Szoboleff, Opie, Sauerbeck, Weichselbaum u. Stangl) auf entwicklungsgeschichtlichem, morpholgischem, vergleichend histologischem und experimentellem Wege ist es bisher nicht gelungen, den bündigen Beweis für die ausnahmslose aitiologische Vorbedingung einer histologischen Inselerkrankung beim Diabetes zu erbringen, wenngleich auch viele Tatsachen auf eine besondere funktionelle Aufgabe der Inseln hindeuten. So die Tatsache, daß sie ausnahmslos bei den Vertretern aller Wirbeltierklassen gefunden werden, ferner ihre auffällige Widerstandsfähigkeit gegenüber Eingriffen oder Erkrankungen, die das Drüsenparenchym schwer schädigen. Auch die ausgiebige Versorgung und innige Verbindung der epithelialen Zellen der Inseln mit feinen Blutgefäßnetzen und das Fehlen von Ausfuhrgängen weisen auf den endokrinen Charakter dieser Anlage hin. Der pathologische Anatom kennt Atrophien, Sklerosen, hyaline Degenerationen, auch hydropische Auflockerungen und Hypertrophien, sogar strumaartige Bildungen des Inselapparats beim Diabetes, aber das Urteil eines so erfahrenen Pathologen wie Benda[1]), daß zwar die morphologische Untersuchung der Inseln ihre Sonderbedeutung erweise, daß aber anderseits ihre ätiologische Beziehung zum Diabetes vom morphologischen Standpunkt aus noch nicht geklärt sei, bedarf der Beachtung. Ob diese morphologische Lücke je ausfüllbar sein wird, kann zweifelhaft erscheinen. Funktionsstörungen derartig komplizierter Stoffwechselapparate können sich auch dem bestbewaffneten Auge völlig entziehen!

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang scheinen mir die Studien von Copp u. Barclay[2]) aus dem Allenschen Institut. Sie haben in experimentellen Studien an pankreasoperierten Hunden, denen nur ein kleiner ($^1/_9 - ^1/_{14}$) Rest der Bauchspeicheldrüse belassen war, zeigen können, daß eine durch funktionelle Überleitung derselben durch KH-Kost erzeugte, sonst irreparable hydropische Schwellung und Vacuolisierung der restierenden Inseln durch Insulinbehandlung wieder völlig ausheilt, sodaß die vacuoliscierten Zellen wieder normale Form und Granulationen darboten.

Neben dem echten pankreatogenen Diabetes kommen aber Glykosurien vor, die zweifellos eine andere Genese haben. Es handelt sich hier wohl nur um eine Zuckermobilisation durch das Hormon des

[1]) Benda, Berl. med. Gesellsch., 4. Juni 1924. — [2]) Copp u. Barclay, Journ. of metabolic Research 1924, Nr. 3–4, S. 445.

chromaffinen Systems speziell der Nebennieren, das Adrenalin, den chromaffinen Sensibilisator des zuckerbildenden Apparats (v. Noorden), welcher die fermentative Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber steigert.

F. Blum[1]) hat die Entdeckung gemacht, daß in der **Nebenniere** eine Substanz enthalten ist, die, in den Kreislauf injiziert, Glykosurie hervorrufen kann. Diese ist aber vorübergehender Natur und dauert z. B. bei Kaninchen, die mit Hammelnebennierenextrakt behandelt wurden, höchstens 3 Tage. Die zuckersteigernde Substanz ist offenbar identisch mit dem Eisenchlorid grünenden, ammoniakalische Silberlösung reduzierenden Adrenalin oder Suprarenin, welches auch, in reinem Zustand injiziert, bei Kaninchen und Hunden regelmäßig Glykosurie erzeugt. Blum hat so bis 4% Dextrose bei fleischgefütterten Hunden auftreten sehen, sogar 6% bei kohlenhydratreich gefütterten Kaninchen. Dabei kann der Blutzucker bis 0·7% bei Hunden, bis über 1% bei Kaninchen ansteigen (Zuelzer[2], Metzger[3]). Durch regelmäßige tägliche Injektion kann man eine ebensolange dauernde Glykosurie von schwankender Intensität erzeugen („Nebennierendiabetes", Blum). Eine Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration im Pfortaderblut und Gewebssaft der Leber scheint beim Zustandekommen der Adrenalinhyperglykämie eine Rolle zu spielen (A. Gottschalk u. E. Pohle[4]). Blum hat bereits die Möglichkeit erörtert, daß der Claude Bernardsche[5]) Zuckerstich, die Piqûre, auf dem Wege über die Nebennieren auf die Leber einwirkt.

Die klassische Piqûre an einer bestimmten Stelle am Boden des IV. Ventrikels löst im Tierexperiment Hyperglykämie und Glykosurie aus, die gewöhnlich 24 Stunden andauert und auf 2—3% steigen kann. Beim glykogenfrei gemachten Tier bleibt sie aus. Cl. Bernard war der Meinung, daß die durch die Piqûre gesetzte Erregung durch Rückenmark und Nervi splanchnici ihren Weg zur Leber nähme. Den Beweis, daß es auch durch peripheren Vagusreiz gelingt, Hyperglykämie und Glykosurie hervorzurufen, hat schon Cl. Bernard dadurch geliefert, daß es ihm gelang, bei peripherer Vagusdurchschneidung diesen Symptomenkomplex auszulösen! Aber nur durch Reizung des centralen Stumpfs. Die Reizung des peripheren Stumpfs bleibt wirkungslos! Er nahm deshalb an, daß die Zuckerbildung nach Vagusreizung ein reflektorischer Vorgang sei, durch welchen einem Glykosuriecentrum in der Medulla oblongata zuckerbildende Reize zufließen.

---

[1]) F. Blum, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 71; Kong. f. inn. Med. 1902. — [2]) Zuelzer, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 48. — [3]) Metzger, Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 12. — [4]) A. Gottschalk u. E. Pohle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 95. — [5]) A. Bernard, Leçons sur le diabète. Paris 1877.

Diese fundamentalen Versuche Cl. Bernards sind durch zahlreiche spätere Forscher bestätigt worden, und unlängst haben Brugsch, Dresel u. Lewy[1]) durch ihre experimentellen Studien die Auffassung gewonnen, daß die Cl. Bernardsche Piqûre darin beruht, daß eine kleine Zellgruppe des vegetativen Oblongatakerns (dorsaler Vaguskern) getroffen wird. Nur die Reizung dieser Zellen, die auch nach Exstirpation des Ganglion cervicale retrograd degenerieren, also mit dem Splanchnicus in Verbindung stehen müssen, bewirkt nach ihrer Meinung Hyperglykämie und Glykosurie. Geht der Stich an diesem Kern vorbei, so haben selbst große Verletzungen der Medulla oblongata keine Einwirkung auf den Zuckerstoffwechsel. Eine weitere kranial gelegene Zellgruppe des vegetativen Oblongatakerns soll nach den genannten Autoren degenerieren, wenn man das Pankreas exstirpiert. Die Verletzung dieser Zellgruppen scheint eine Hypoglykämie zur Folge zu haben. Brugsch, Dresel u. Lewy schließen aus ihren Beobachtungen, daß im vegetativen Oblongatakern sympathische, zuckermobilisierende und parasympathische, die Zuckerbildung hemmende Ursprungszellen gelegen seien, deren Reizung antagonistischen Effekt auslöst. Die Bedeutung von Veränderungen im Striatum und dessen regulatorische Einwirkung auf die den Blutzuckerspiegel einstellenden vegetativen Zellen des Zwischenhirns beim echten Diabetes des Menschen (Dresel u. Lewy[2]) wird aber bestritten (Vogt).

Wird der Splanchnicus durchschnitten, so bleibt die Glykosurie nach Piqûre aus, ebenso wenn die Nebennieren exstirpiert werden (R. H. Kahn). Daraus ist der Schluß gezogen worden, daß die Zuckerstichglykosurie durch eine Ausschüttung von Adrenalin durch das chromaffine System ausgelöst werde, was gesteigerte Mobilisation des Glykogens und gesteigerte Zuckerbildung in der Leber zur Folge hat (W. Falta[3]). Ivar Bang und Mitarbeiter haben gezeigt, daß die durch die Piqûre hervorgerufene vermehrte Zuckerbildung letzten Endes auf einer Steigerung der Produktion des saccharifizierenden Fermentes in der Leber beruht. Ist die Leber glykogenfrei, so bleibt diese Fermentsteigerung wirkungslos. Die nervösen extrainsulären Glykosurien beim Menschen sind in diesem Zusammenhang verständlich. Wie die Piqûre können auch Gehirnerschütterungen, Gehirnblutungen, Gehirngeschwulst, periphere Nervenreizungen und operative Eingriffe verschiedenster Art und schließlich auch rein psychische Vorgänge

[1]) Brugsch, Dresel u. Lewy, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1920, Bd 21; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 25. – [2]) Dresel u. Lewy, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 27; Dresel, Erkrankungen d. veget. Nervensystems; Kraus-Brugsch, Bd. 10, 3. Teil. – [3]) W. Falta, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Springer 1913.

Hyperglykämien und Glykosurien auslösen. So auch Erkrankungen der Schilddrüse (thyreoprive Glykosurie [Falkenberg, Rahel Hirsch]), sowie Erkrankungen der Hypophyse, die beide sicherlich engere Beziehungen zum Kohlenhydratstoffwechsel haben. Fördernde Einflüsse auf die zuckerbildenden fermentativen Prozesse in der Leber spielen dabei sicherlich im v. Noordenschen Sinne eine Rolle. Auch hemmende sind wahrscheinlich. So wies v. Noorden darauf hin, daß die hypophysäre Fettsucht eine erhöhte Kohlenhydrattoleranz darbieten kann. Das entspricht auch meinen eigenen Erfahrungen. Ich sah bei derartigen Fällen Hypoglykämien bis auf 0·03% im Nüchternblut und auffällige alimentäre Hyperglykämie nach Zufuhr von 100 *g* Dextrose (Ansteigen des Blutzuckers hierbei von 0·06 nur auf 0·08% ohne Glykosurie).

Auch Hyperglykämien und Glykosurien, wie sie durch Zufuhr von Strychnin, Morphium, Kohlenoxyd, Narkosen, Fiebertoxine, durch intravenöse Kochsalzlösung und andere Salzlösungen erzeugt werden können, gehören hierher. Diese toxischen Glykosurien haben das Gemeinsame, daß auf direktem oder indirektem, nervösem reflektorischen Wege über das sympathische System eine gesteigerte Tätigkeit der saccharifizierenden Fermente vornehmlich in der Leber ausgelöst wird, die zu einer gesteigerten Zuckerbildung aus Glykogen führt und damit zu Hyperglykämie, bzw. Glykosurie mehr oder weniger harmlosen und vorübergehenden Charakters. Diese neurogenen extrainsulären Glykosurien sind von dem echten insulären Diabetes des Menschen auch ihrer ganzen klinischen Bedeutung und ihrem Verlauf nach streng zu trennen. Solche vorübergehenden Störungen der zuckerbildenden Prozesse führen auch nie zu echtem Diabetes. Welche erheblichen latenten Hyperglykämien auf rein toxischem Wege, durch gesteigerte Glykopoese, zu stande kommen können, ohne gleichzeitige Glykosurie, möge folgendes Beispiel zeigen, das ich gemeinsam mit meinem Assistenten Dr. Beeck beobachtet habe:

Gertrud Schulz, 35 Jahre, Verkäuferin.

Die Patientin wurde am 5. August 1921, nachmittags 3 Uhr, wegen Leuchtgas- und Morphiumvergiftung (Selbstmordversuch) eingeliefert. Nach eigener Angabe betrug die Dauer der Leuchtgaseinwirkung 3 Stunden. Patientin hat ferner ein Fläschchen mit einer Morphiumlösung 0·1 : 10·0 angeblich völlig ausgetrunken, aber gleich darauf unaufhaltsam erbrochen.

Kräftige und gut genährte Frau. Gesicht lebhaft gerötet. Sensorium frei. Erregte und gereizte Stimmung.

N. S.: Enge Pupillen. Sonst außer lebhaften Reflexen nichts Auffälliges.

Urin: Enthält Spuren Eiweiß; keine Reduktion.

Es wird eine mehrmalige Magenspülung (geringer Kalipermanganzusatz) vorgenommen.

Blutzuckerbestimmung:

							%	
Gleich bei der Aufnahme am 5. August, 3 Uhr nachmittags							0·206	
am folgenden Tage, 6. August, 9 Uhr morgens, nüchtern							0·145	Keine Glykosurie
„	8.	„	9	„	„	„	0·125	
„	9.	„	9	„	„	„	0·110	
„	10.	„	9	„	„	„	0·103	

Keine Nierenstörung: 12. August 1921 Ambardsche Konstante 0·04476. Harnstoffgehalt des Blutes 0·12 *g*-‰.

Dextroseversuch am 15. August 1921:

Blutzucker:	Urin:
Nüchtern, 9 Uhr morgens 0·103; 0·101 %	10 Uhr: 700 *cm*³; 2·90 % = 20·3 *g*
9^{20}–9^{40} Uhr intravenöse Infusion einer Dextroselösung 100·0 : 300·0.	12 „ 500 „ 2·83 % = 14·15 „
	2^{45} „ 200 „ 0·08 % = 0·16 „
10 Uhr morgens 0·513; 0·513 %	Ausgesch. Zuckermenge 34·61 *g*
10^{30} „ „ 0·342; 0·342 %	
11 „ „ 0·181; 0·176 %	
11^{30} „ „ 0·168; 0·168 %	

In dem weiterhin ausgeschiedenen Urin keine Reduktionsprobe mehr.

Nach etwa 3stündiger Leuchtgaseinwirkung und etwa eine Stunde nach Aussetzen der Gifteinwirkung war der Nüchternblutzuckergehalt also etwa um das Doppelte erhöht. Der Blutzuckergehalt sank langsam und war am 6. Tage wieder normal. Während der ganzen Zeit niemals Glykosurie.

Die Morphiumvergiftung kann hierbei praktisch vernachlässigt werden, da unmittelbar nach dem Einnehmen andauerndes Erbrechen erfolgte. Die Prüfung der Nierenfunktion durch die Ambardsche Konstante und Blutharnstoffbestimmung ergibt keine Abweichung von der Norm.

Die intravenöse Infusion von 100 *g* Dextrose ergab nach 20 Minuten eine Blutzuckererhöhung auf etwa das 5fache, die bereits nach $1^1/_2$ Stunden ungefähr zur Norm abgesunken war. Von den zugeführten 100 *g* Zucker wurden 34·61 *g* ausgeschieden, u. zw. innerhalb 5 Stunden.

Seitdem v. Mering[1]) die Entdeckung gemacht hat, daß die Einverleibung von **Phlorizin** per os oder percutan beim Hund sowie beim Menschen eine sehr beträchtliche, bei Kaninchen und Vögeln eine nur geringe Glykosurie hervorruft („Phlorizindiabetes"), hat man sich unablässig mit der Erforschung des Mechanismus dieser Zuckerausscheidung befaßt, ohne sie jedoch bis auf den heutigen Tag restlos aufgeklärt zu haben.

Phlorizin ist ein Glykosid, das in der Wurzelrinde von Birn-, Äpfel- und Kirschbäumen zu finden ist und das bei der hydrolytischen Spaltung

[1]) v. Mering, Zeitschr. f. kl. Med. 1888, Bd. 14, S. 465; 1899, Bd. 16, S. 431.

in Glucose und das eigentlich wirksame Phloretin zerfallen kann, sowie in Phlorin und Phloretinsäure. Auch die Einverleibung von Phloretin und Phlorin wirkt beim Hund glykosurieerzeugend, wenn auch in bescheidenerem Maße als das Phlorizin. Phloroglucin und Phloretinsäure sind unwirksam.

v. Mering hat festgestellt, daß Hunde glykosurisch werden, wenn sie 1 *g* Phlorizin pro 1 *kg* Körpergewicht per os oder 0·3 subcutan, bzw. intravenös erhalten. Der Traubenzucker tritt nach wenigen Stunden im Harn auf und kann darin 10 % erreichen. Die Größe der Zuckerausscheidung ist abhängig von der zuckerbildenden Nahrungszufuhr (Fleisch und Kohlenhydrate) und der Phlorizindose (O. Löwi[1]), so daß ein maximaler Diabetes nur dann eintritt, wenn mit Erhöhung der zur Zuckerbildung verwendeten Zufuhr auch die Phlorizindose gesteigert wird.

Bei etwa 8stündiger regelmäßiger Wiederholung der Phlorizingabe wird ein dauernder „Phlorizindiabetes" erzeugt (Cremer u. Ritter, Graham Lusk).

v. Mering hat darauf hingewiesen, daß der Blutzuckergehalt im Phlorizindiabetes nicht erhöht sei, daß es sich also hier um eine Glykosurie ohne Hyperglykämie handle. Indessen hat die spätere Forschung, die mit vollkommeneren Methoden des Blutzuckernachweises arbeiten konnte, zeigen können, daß zwar anfangs bei der Phlorizinglykosurie eine Senkung des Blutzuckers einsetzt, die dann aber einer deutlichen Erhöhung des Blutzuckers weicht (Biedl u. Kolisch, Pavy). Wenn auch die Erfahrungen verschiedener Experimentatoren nicht einheitlich waren, so ist es doch zweifellos durchaus möglich, daß bei Phlorizinglykosurie ein erhöhter oder aber ein nicht nennenswert gesenkter Blutzucker möglich ist.

Daß die Nierenepithelien selbst, die normalerweise die Aufgabe haben, den Blutzucker nicht durchzulassen, durch phlorizinhaltiges Blut zur Zuckersekretion in den Harn hinein gereizt werden, ist heute wohl mit Sicherheit anzunehmen. Den Beweis dafür hat Zuntz[2]) erbracht. Er injizierte in die Nierenarterie eines Hundes, bei dem beide Ureteren freigelegt waren, Phlorizin, u. zw. einseitig. Schon nach 1—2 Minuten lieferte der Ureter der injizierten Niere zuckerhaltigen Harn, bei gleichzeitig zuckerfreiem Harn der anderen, nicht injizierten Seite. Erst später wurde auch dieser zuckerhaltig. Also muß die Niere selbst durch das Phlorizin zur Zuckerausscheidung gereizt werden. Und zwar muß es sich dabei, wie spätere Forschungen ergeben haben, um einen sekretorischen Reiz auf die Epithelien der Harnkanälchen handeln.

[1]) O. Löwi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 47, S. 48. — [2]) N. Zuntz, Arch. f. Anat. u. Phys. 1895, S. 570.

Wenn nun mit dieser zweifellos sichergestellten direkten Nierenwirkung der Effekt des Phlorizins erschöpft wäre und die Phlorizinglykosurie lediglich ein renaler Vorgang wäre, dann bliebe die Möglichkeit einer gleichzeitigen Hyperglykämie unerklärlich. Dazu kommt, daß nach den Untersuchungen von Underhill[1]) bei Ausschaltung der Nieren stets nach Phlorizinvergiftung Hyperglykämie auftritt. Mein Mitarbeiter M. Rosenberg[2]) hat bei Kranken mit schwerer Nierenfunktionsstörung nach Phlorizin Zuckerausscheidung vermißt und häufig Hyperglykämie gefunden, und ferner nachweisen können, daß die Phlorizinwirkung bei Diabetikern, zumal bei stark hyperglykämischen, sowohl bezüglich der renalen Zuckerwirkung als auch bezüglich der Blutzuckersenkung erheblich intensiver ist als beim Gesunden. Diese Tatsache der Phlorizinwirkung bei ausgeschalteten Nieren, bei Schwernierenkranken, bei Diabetikern, lassen sich nur so erklären, daß durch Phlorizin neben der zuckersekretionssteigernden Wirkung auf die Nierenepithelien auch eine gesteigerte Glykogenmobilisation erfolgen muß. Diese führt bei fehlender renaler Wirkung zur Hyperglykämie und kann in manchen Fällen die renale Zuckerausscheidung überkompensieren und so wiederum den Blutzucker erhöhen. Bei Diabetikern mit schlecht gefüllten Glykogenspeichern kann es so zu einer erheblichen Hypoglykämie kommen.

Daß mit diesen beiden Faktoren, der renalen und der zuckermobilisierenden, der Mechanismus der Phlorizinwirkung erschöpfend geklärt ist, scheint mir unwahrscheinlich.

Von besonderer Wichtigkeit sind die umfassenden experimentellen Studien Allens[3]) in denen er nachweisen konnte, daß partiell entpankreaste Hunde, deren Diabetes durch Diät geregelt ist, auf Phlorizin wie normale Hunde reagieren, Hunde mit vollentwickeltem Diabetes, aber mit gesteigerter Zucker- und Stickstoffausscheidung! Wenn er diabetischen Hunden eine die Toleranz überschreitende Nahrung verabreichte und den Überschuß durch Phlorizinglykosurie beseitigte, so vermißte er die Toleranzschädigung, hatte also paradoxerweise die Toleranz durch Phlorizin erhöht. Er schließt hieraus, daß Phlorizin die Langerhansschen Inseln nicht beeinträchtigt und daß Phlorizinvergiftung vom insulären Diabetes seinem Wesen nach total verschieden ist.

Der Zucker bei der forcierten Phlorizinglykosurie kann nicht allein dem Glykogen entstammen, wie schon v. Mering betonte, der, ebenso wie spätere Forscher, auch bei seinen Hungertieren die Glykosurie auftreten sah. Es wurde sogar behauptet, daß der Glykogengehalt der

[1]) Underhill, Journ. of Brit. Chem. 1912, Bd. 13. – [2]) M. Rosenberg, Habilitationsschrift 1922. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 8. – [3]) F. M. Allen, Journ. of metabolic Research 1923, April, Vol. 3, Nr. 4.

Phlorizintiere zunehme (Fischer). Von Wichtigkeit ist der Befund von Fr. Kraus[1]), der an Hungerkatzen, die er mit zuckerfreiem Phloretin vergiftete, so hohe Zuckerwerte im Harn feststellte, daß seine Herkunft aus dem Glykogen allein dadurch ausgeschlossen erscheint. Die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß wurde gerade am Phlorizindiabetes besonders erfolgreich studiert, und wir haben bereits erwähnt, daß heute kein Zweifel mehr darüber möglich ist, daß die Eiweißkörper, bzw. ihre Aminosäuren in hervorragendem Maße an der intermediären Zuckerbildung beteiligt sind.

Auch der Phlorizindiabetes kann wie der Pankreasdiabetes zu echter Acidosis führen, worauf bereits v. Mering hinweist und deren Bedingungen vor allem die sorgfältigen Studien von J. Baer[2]) wesentlich geklärt haben. Er konnte zeigen, daß die Acidose fehlt, solange der Hund trotz seiner Phlorizinglykosurie im Stickstoffgleichgewicht bleibt. Verliert das Tier hingegen bei geringerer Eiweißzufuhr infolge der Vergiftung Körperstickstoff, so zeigt sich bald eine Acidose, die am ersten Tag geringer ist, sich dann schnell steigert und am dritten und vierten Tag recht erhebliche Werte erreicht. Bei Aussetzen des Phlorizins verschwindet die Acidosis wieder, auch ohne daß Kohlenhydrate zugeführt werden, sobald das Tier keinen Körperstickstoff mehr verliert. Fettzufuhr ist innerhalb ziemlich weiter Grenzen ohne erheblichen Einfluß auf die Acidosis, während der Traubenzucker im stande war, irgendwelche erhebliche Acidosis zu verhindern, aber nicht ganz den N-Verlust.

Die Phlorizinglykosurie gehört also einerseits zu jener Gruppe von nicht insulären Glykosurien, die auf vermehrter Zuckerbildung beruhen. Dabei spielt aber bei seiner Genese sicherlich noch ein zweites Moment eine Rolle, das sich als renale Glykosurie auswirkt.

Gibt es rein renale experimentelle Glykosurien? M. Jacoby glaubte seinerzeit bei Kaninchen durch Rüben- oder Wasser + Rohrzuckerfütterung mit gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen der Coffeïngruppe (Coffeïnsulfosäure, Coffeïn, Theobromin, Diuretin) eine rein renale Glykosurie hervorgerufen zu haben. Spätere Beobachtungen (P. F. Richter, U. Rose) haben aber ergeben, daß auch diese Glykosurie mit beträchtlicher Hyperglykämie einhergeht, welche auch dann zu stande kommt, wenn eine renale Wirkung des Diuretikums durch Unterbindung beider Nierenarterien ausgeschlossen oder der Sekretionsstrom durch Unterbindung der Ureteren verlegt ist. Also muß auch hier, sei es auf centralem Weg, sei es durch Reiz der Leberzelle durch das Medikament, eine erhöhte Zuckermobilisation mit zur Geltung kommen.

[1]) Fr. Kraus, Deutsche med. Wochenschr. 1903, Bd. 14, S. 237. — [2]) J. Baer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51, S. 271.

Demnach ist auch diese Coffeïn-, bzw. Diuretinglykosurie keine rein renale Glykosurie.

Auch jene experimentellen Glykosurien, welche durch Einwirkung von Nierengiften, wie Sublimat, Uran, Chrom, Cantharidin, intravenöse Kochsalzinjektionen, sowie durch Organextrakte oder Seruminjektionen hervorgerufen werden, sind zweifellos nicht als solche rein renalen Charakters zu deuten, selbst wenn es Frank seinerzeit noch gelang, eine coincidente Hyperglykämie nachzuweisen.

Alle diese experimentellen Glykosurien sind extrainsuläre, vorübergehende Störungen, bei welchen allein die gesteigerte Zuckermobilisation zur Glykosurie führt. Die einzige, dem echten menschlichen Diabetes vergleichbare experimentelle Zuckerausscheidung ist der Pankreasdiabetes. Er allein beruht ebenso wie der echte menschliche konstitutionelle Diabetes auf einer tiefergehenden complexen Störung des Glykogenaufbaues sowie des Zuckerverbrauchs und höchstwahrscheinlich auch des Zuckerabbaus infolge von insulärer Insuffizienz.

II. Diabetische Anlage und ihre Erkennung.

Wenn der menschliche Diabetes eine Störung des Stoffwechsels in dem Sinne darstellt, daß Aufbau und Speicherung, Abbau und Verbrauch der Kohlenhydrate krankhaft verändert ist und daraus eine Vermehrung des Traubenzuckers im Blut und Zuckerausscheidung im Harn resultieren, so muß es begreiflich erscheinen, daß eine derartige Stoffwechselstörung in ihren Anfängen gewissermaßen als Schwäche des Kohlenhydratstoffwechsels, als latenter Diabetes, vorhanden sein kann, ehe Hyperglykämie und Glykosurie erkennbar werden, welche ja den Diabetes erst manifest machen. Es ist weiterhin begreiflich, daß eine derartige latente Störung im Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels durch die verschiedensten schädlichen Veranlassungen zum offenkundigen Diabetes werden kann. Man darf deshalb nicht ein solches, die bestehende diabetische Anlage aus dem latenten in das manifeste Stadium überführendes schädliches Moment als „Ursache“ des Diabetes ansprechen. Fast jede Krankheit und jede Schädigung, sagt mit Recht Naunyn, sie mag so leicht sein wie sie will, tritt gelegentlich als derartige „Ursache“ auf.

Es läßt sich sehr wohl denken, daß jemand, der mit einer derartigen Schwäche des Kohlenhydratstoffwechsels belastet ist, die wir als diabetische Anlage bezeichnen, sein Lebtag latenter Diabetiker bleibt, wenn ihm nämlich alle auslösenden schädigenden Momente dauernd fern-

bleiben und die Anlage eine leichte ist. Schon eine Überlastung des Kohlenhydratstoffwechsels mit Zuckerstoffen, die der Gesunde anstandslos verträgt, kann dann eventuell zur manifesten Zuckerausscheidung führen.

Die Erkennung einer diabetischen Anlage hat eine hohe praktische Bedeutung.

Nach dem Vorschlag von Naunyn pflegte man zu diesem Zwecke die Glykosurieprobe e saccharo anzuwenden, die dann als positiv bezeichnet wurde, wenn 100 *g* Traubenzucker, 2 Stunden nach dem ersten, aus $^1/_4$ *l* Milchkaffee und 80—100 *g* Brot bestehenden Frühstück genossen, quantitativ bestimmbare Mengen Traubenzucker im Harn auftreten ließen. Fällt sie negativ aus, so ist damit noch kein Beweis erbracht, daß eine diabetische Anlage fehlt. Ich sah sie sogar gar nicht selten negativ bei ausgesprochenen Diabetikern, nach erfolgreicher diätetischer Behandlung; einmal sogar bei einem diabetischen Knaben, der einige Wochen vorher mit schwerem acidotischem Diabetes eingeliefert war.

Die Glykosurieprobe ex amylo, d. h. Zuckerausscheidung nach möglichst ausgiebiger Stärkezufuhr, fällt beim Gesunden stets negativ aus. Ist sie positiv, so deutet das auf eine krankhafte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Die Einführung von zuverlässigen Mikromethoden der Blutzuckerbestimmung (J. Bang), welche die Schwankungen des Blutzuckerspiegels kurvenmäßig erkennen lassen, haben uns in die Lage versetzt, mit viel größerer Sicherheit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels in der Latenz oder im ersten Beginn richtig zu erfassen.

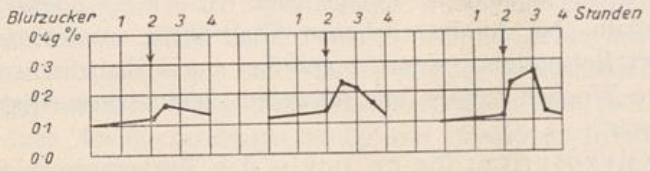
Wir wissen heute, daß auch der Stoffwechselgesunde nach Zufuhr von Traubenzucker per os eine Erhöhung seines Blutzuckers erfahren kann, wie wir sie früher ohne gleichzeitige Glykosurie nicht für möglich hielten. Wir sahen selbst bei Gesunden nach Traubenzuckerbelastung Blutzuckerwerte bis zu 0·26%, ohne daß Glykosurie auftrat (M. Rosenberg[1]), und auch andere Autoren haben ähnliche Erfahrungen gemacht. Aber der Ablauf der — halbstündlich analysierten — Blutzuckerkurve hat beim Gesunden eine typische gesetzmäßige Form, wie in den letzten Jahren von einer großen Zahl von Untersuchern einheitlich festgestellt worden ist. Der Blutzuckeranstieg ist, je nach der Menge des per os eingeführten Kohlenhydrats und der Schnelligkeit ihrer Resorption, in Höhe und Ablauf graduell verschieden. Übersteigt die Zuckerzufuhr 150 *g* Traubenzucker, so tritt auch beim Gesunden in der Regel eine Glykosurie auf und die Blutzuckerwerte können dabei bis auf das 3fache und mehr der Norm ansteigen.

[1]) M. Rosenberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 93.

Verabreicht man einem Gesunden 2 Stunden nach dem 1. Frühstück 100 *g* Traubenzucker per os, so findet man $^1/_2$ Stunde später einen Anstieg des Blutzuckerwertes auf durchschnittlich das Doppelte des Nüchternwertes und nach weiteren $1^1/_2$ Stunden eine nahezu völlige oder völlige Rückkehr zum Ausgangswert. Der normale Nüchternwert schwankt zwischen 0·08—0·13%. Eine Glykosurie tritt dabei nicht auf.

Von den von meinem Mitarbeiter M. Rosenberg seinerzeit an zahlreichen Gesunden nach peroraler Zufuhr von 100 *g* Dextrose 2 Stunden nach dem 1. Frühstück ermittelten Kurven seien hier drei als charakteristische Normalkurven wiedergegeben:

Abb. 13.



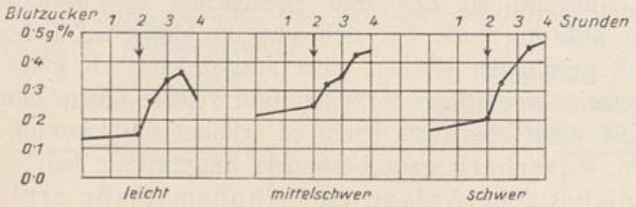
In diesen Kurven unterrichtet uns die Höhe und Schnelligkeit des Anstiegs über den Grad des Glykogenfixationsvermögens der Leber (Zooamylie) und ihrer Reizbarkeit hinsichtlich der Zuckerausschüttung (Glykopoese). Die Dauer der Hyperglykämie hängt ab von der Schnelligkeit des Zuckerverbrauchs, bzw. des Glykogenisierungsvermögens vor allem in den Muskeln (Glykochrese) und von der Dauer der glykopoetischen Reizwirkung.

Der Blutzuckeranstieg ist also nicht, wie wir früher annahmen, einfach Folge eines Überfließens von genossenen Kohlenhydraten in der Leber, dazu kommt er viel zu schnell — schon 5—10 Minuten nach der Zufuhr! — zum Ausdruck und kann im Verhältnis zur gereichten Zuckergabe unverhältnismäßig hoch werden. Man kommt hierbei um die Annahme eines Reizes (Eisner u. Forster, M. Rosenberg) durch die einverleibten Kohlenhydrate auf den Zuckerbildungsapparat nicht herum, sei es nun, daß derselbe auf dem Blutweg über die centralen vegetativen Centren läuft oder unmittelbar vom Duodenum her mittels eines Pankreas- oder Dünndarminkretes in die Pfortader, wie Rosenberg anzunehmen geneigt ist. Das erklärt auch den stärkeren Anstieg bei Personen mit erregbarem vegetativem Nervensystem (Offenbacher u. Hahn). Solche Personen erfahren sogar schon durch den Reiz peroral zugeführten Eiweißes eine Blutzuckersteigerung, welche ebenfalls glykogenmobilisierend wirken kann. Meine Mitarbeiter Rubino u. Varela haben gezeigt, daß der hyperglykämische Effekt bei rektaler Zuckerzufuhr ausbleibt, welche sogar zu Hypoglykämie führen kann, ebenso bei intravenöser Einverleibung. Wir deuten die nach größeren parenteralen

Dextrosegaben auftretende Glykosurie so, daß unter diesen Umständen der Zucker als körperfremdes, in der Leber nicht zelladäquat gemachtes Molekül den Körper durch die Nieren wieder verläßt.

Die gleiche Blutzuckerbelastung führt nun bei Diabetikern zu ganz anderen Ergebnissen. Hier steigt die Blutzuckerkurve höher und der Anstieg dauert in der Regel länger an. Erst nach $1^1/_2$ bis 2 Stunden erreicht er den Gipfel zu einer Zeit, wo der Gesunde schon wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt ist:

Abb. 14.



Dabei besteht nach unseren Erfahrungen ein gewisser, wenn auch kein vollkommener Parallelismus zwischen der Schwere der diabetischen Stoffwechselstörung und der Länge des aufsteigenden Astes der Blutzuckerkurve, d. h. der Dauer des Blutzuckeranstieges; man ist also mit Hilfe der alimentären Hyperglykämie in der Lage, auch einen latenten, aglykosurischen Diabetes aufzudecken, wie das folgende Beispiel zeigen möge:

56jähriger Mann, der wegen Arteriosklerose und Herzmuskelinsuffizienz das Krankenhaus aufsucht. Vor 15 Jahren bestand ein leichter Diabetes, den aber der Kranke wenig beachtete. Während des Krieges „heilte" die Zuckerkrankheit aus, obwohl der Kranke keinerlei Diät einhielt. Es bestand jetzt bei gewöhnlicher Kost keine Glykosurie, die Nieren waren klinisch intakt, zeigten auch bei der Obduktion außer Stauungserscheinungen keine pathologischen Veränderungen. Der Nüchternblutzucker betrug 0·16%, stieg 2 Stunden nach dem ersten Frühstück auf 0·18% und nach Dextrosebelastung in halbstündlichen Zwischenräumen auf 0·32, 0·34, 0·4, 0·36%. Dabei trat eine sehr leichte, aber 27 Stunden anhaltende Zuckerausscheidung von insgesamt 2 *g* auf.

Es war damit sichergestellt, daß dieser Diabetiker nicht geheilt war, sondern, daß die leichte Stoffwechselstörung weiter fortbestand, wenn sie auch unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht zur Glykosurie führte. Ebenso ist es auf diese Weise möglich, bei schwerer diabetischer Belastung einen drohenden Diabetes noch vor Ausbruch der Glykosurie gewissermaßen vorauszuahnen und durch entsprechende therapeutische Maßnahmen ganz früh und infolge dessen mit größerem Erfolg zu beeinflussen.

Solche Ermittlungen haben besonders dann einen praktischen Wert, wenn es sich um die Beurteilung von aglykosurischen Mitgliedern einer

mit Diabetes hereditär belasteten Familie handelt, bei denen eine sorgsame Prophylaxe angezeigt ist.

Es gibt Fälle, die zeitweise nur relativ geringfügige Zuckerausscheidung bei annähernd normalem Blutzuckerspiegel aufweisen und deren Glykosurie relativ unabhängig ist von der Größe der Kohlenhydratzufuhr. Über diese harmlosen (extrainsulären) Glykosurien s. weiter unten!

Die Prüfung der alimentären Hyperglykämie gibt also weit brauchbarere Resultate als diejenige der alimentären Glykosurie, erfordert aber größeren Aufwand an Zeit und chemischen Arbeitsmethoden. Die Bangsche Mikromethode hat sich uns im klinischen Laboratoriumsbetrieb mit geschulten Kräften ganz ausgezeichnet bewährt, erfordert aber ungemein sorgfältiges Arbeiten und reinste Chemikalien, Bedingungen, die nicht allerwärts leicht zu erfüllen sind, worauf mein Mitarbeiter M. Rosenberg ganz besonders hingewiesen hat.

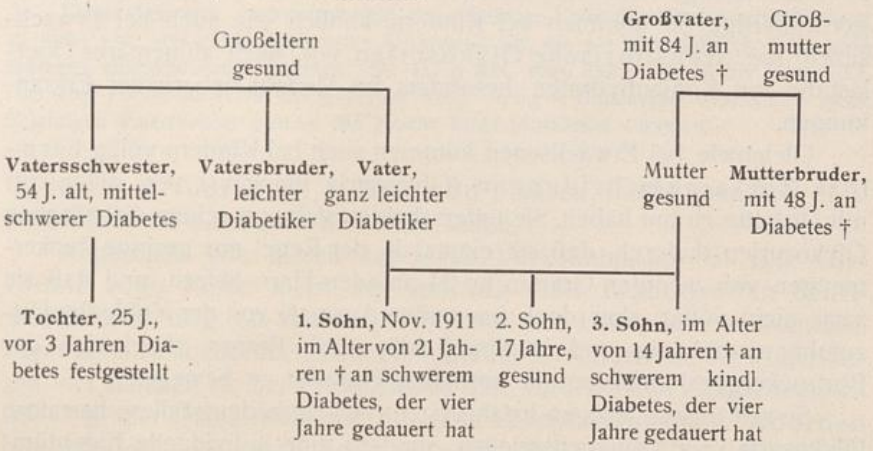
Die diabetische Anlage ist in hohem Maße erblich. Wenn wir heute die insuläre Insuffizienz als Ursache des echten Diabetes betrachten, so kann sehr wohl die erbliche Anlage Ausdruck einer Minderwertigkeit des Inselapparates sein. Durch erhöhte Ansprüche an denselben kann die insuläre Insuffizienz gefördert werden. Zu diesen erhöhten Ansprüchen gehört zweifellos auch eine Vermehrung der Körpermasse, denn Körpermasse und Inselhormon stehen in bestimmter Relation zueinander (Allen). So könnte man also sehr wohl verstehen, daß mit Zunahme der Körpermasse durch Fettsucht eine latente insuläre Insuffizienz als diabetische Glykosurie manifest werden kann. Die durch die klinische Beobachtung zweifellos erwiesene nahe hereditäre Beziehung von Fettsucht zu Diabetes wird so begreiflich.

Auch zwischen der gichtischen und der diabetischen Anlage besteht unzweifelhaft eine hereditäre Verwandtschaft. Allein unter meinen bis 1913 beobachteten 278 Gichtkranken befanden sich beispielshalber nicht weniger als 15 Diabetiker! Für die nähere Deutung dieser Erfahrungstatsache fehlt aber bisher jede Möglichkeit. Vielleicht handelt es sich da um konstitutionelle Anomalien der die Stoffwechselvorgänge regulierenden Centren, aus denen je nach ihrer Richtung die verschiedenen Bilder der Stoffwechselstörungen resultieren können.

Die diabetische Anlage, die angeborene ererbte „Schwäche des Zuckerstoffwechsels", die Naunyn mit Recht als ursächliches Moment für den Diabetes ganz in den Vordergrund stellt, kommt um so drastischer zum Ausdruck, je jünger das diabetische Individuum ist. Je älter das diabetisch veranlagte Individuum ist, ohne glykosurisch geworden zu sein, um so harmloser ist in der Regel seine diabetische Anlage und

um so stärkerer auslösender Schädlichkeiten bedarf es, um den Diabetes manifest zu machen.

Wenn der Säugling an der Mutterbrust diabetisch wird, ein Ereignis, das vermutlich öfter vorkommt als diagnostiziert wird, so liegt darin der Ausdruck höchster diabetischer Disposition, und im ganzen kann man sagen, daß die Erkrankung um so früher im Leben einsetzt, je größer die erbliche Veranlagung ist. Daher kommt es auch, daß in Familien, in denen hereditär der Diabetes herrscht, in absteigender Linie der Diabetes in immer früheren Lebensjahren einzusetzen pflegt und damit um so deletäreren Charakter annimmt. Diese mehrfach betonte Tatsache wird durch folgendes Beispiel, das ich Jahre hindurch zu beobachten Gelegenheit hatte, veranschaulicht:



Je früher es gelingt, die insuläre Insuffizienz, die nach unserer heutigen Auffassung die Ursache des Diabetes darstellt, zu erkennen, um so mehr dürfen wir hoffen, daß es gelingt, durch diätetische Schonung, eventuell mit Unterstützung substituierender Insulintherapie, das Fortschreiten der Inselinsufficienz zu verhüten, bzw. den Defekt wieder kompensatorisch auszugleichen.

III. Zuckerausscheidungen bei Kindern.

Auch von den besten Kennern des Diabetes wurden Glykosurien bei Kindern bis vor unlanger Zeit als etwas Seltenes betrachtet. Erst mit der allgemeinen Ausbreitung der Kenntnisse über diabetische Stoffwechselstörungen und mit zunehmender Gepflogenheit, die Untersuchungen auf Zucker auch bei den Kindern als notwendige Voraus-

setzung einer sorgsamen Allgemeinuntersuchung vorzunehmen, hat sich das geändert.

Wir wissen heute, daß Zuckerausscheidungen bei Kindern, sogar bei Säuglingen, keineswegs ein seltenes Vorkommnis sind. Freilich ist noch lange nicht jede Zuckerausscheidung eine Diabetes! Das gilt für das Kind wie für den Erwachsenen. Nicht einmal jede Zuckerausscheidung im Säuglingsalter bedeutet eine Glykosurie. Die alimentäre Laktosurie, die Ausscheidung von nicht vergärbarem und daher leicht erkennbarem Milchzucker bei mit Frauen- oder Kuhmilch ernährten Säuglingen ist gar nicht so selten, aber nicht pathologisch.

Aber auch in solchen Fällen, in welchen Traubenzucker bei Kindern im Harn nachgewiesen ist, ist die Diagnose Diabetes damit noch nicht gerechtfertigt. So kommen bei Kindern, ähnlich wie auch bei Erwachsenen, sog. transitorische Glykosurien vor, nach alimentärer Überlastung mit Kohlenhydraten, besonders im Verlauf fieberhafter Erkrankungen.

Gleichwie bei Erwachsenen kommen auch bei Kindern völlig harmlose Zuckerausscheidungen (Glycosuria innocens) vor, die nichts mit Diabetes zu tun haben. Sie unterscheiden sich von echten diabetischen Glykosurien dadurch, daß sie einmal in der Regel nur geringe Zuckermengen von wenigen Gramm im 24-Stunden-Harn liefern, und daß sie zwar nicht völlig, aber doch im weiten Ausmaß von der Kohlenhydratzufuhr unabhängig und insulinrefraktär sind. Ferner pflegt sich der Blutzuckergehalt meistens in normalen Grenzen zu bewegen.

Soweit unsere jetzigen Erfahrungen reichen, bedeutet diese harmlose Glykosurie kein Krankheitszeichen, sondern eine individuelle Eigentümlichkeit. Sie kann ein Leben lang bestehen, ohne daß es je zur Verschlechterung der Toleranz und zum Hinübergleiten in die diabetische Stoffwechselstörung kommt. Ihre Ermittlung ist darum auch für den Praktiker von großer Bedeutung. Ist eine Glykosurie unzweifelhaft erkannt als harmlose Glykosurie (s. S. 189), dann braucht man auch die Träger derselben nicht ein Leben lang mit strengen Diätvorschriften zu quälen!

Solche harmlose, nicht diabetische Glykosurien kommen im Kindesalter vor, wenn auch nicht gerade häufig. Unter meinem ungewöhnlich großen Diabetikermaterial verfüge ich über ein besonders charakteristisches Beispiel familiärer Glycosuria innocens bei Kindern:

Fall I: Im November 1915 wurde ich vom Hausarzt zu einem 11jährigen Knaben zugezogen, bei welchem bei einer Glykosurie von 0·3—0·5% Zucker (9·4—15 *g* pro die) cerebrale Symptome auftraten, mit deutlicher Acetonurie und Acetonexhalation bei großer Atmung, die den Verdacht auf Coma diabeticum erweckten. Bei der anschließenden klinischen Beobachtung auf meiner Stoffwechselabteilung fanden sich Spuren von Zucker im Harn, leichte Acidose, normaler Blutzucker = 0·085%, hämorrhagischer Liquor, so daß

wir daraufhin einen komaähnlichen Symptomenkomplex durch organische Hirnerkrankung bei einem Kinde mit Glycosuria innocens annahmen.

Die Obduktion bestätigte unsere Auffassung und ergab eine Encephalitis haemorrhagica mit haselnußgroßer frischer Blutung im linken Scheitellappen, ohne jeden weiteren Befund.

Bei der nunmehr von uns durchgeführten Untersuchung der Familienmitglieder fand sich bei 3 weiteren Personen eine Glycosuria innocens.

Bei der 9jährigen Schwester des Verstorbenen, deren Urin nie auf Zucker untersucht war, fanden sich Spuren bis 0·5% Zucker bei normaler Urinmenge in weitgehendem Maße unabhängig von der Kohlenhydratbelastung. Immerhin konnte durch Überfütterung mit Kohlenhydraten und Zucker 1% Zucker in 600 cm^3 Urin in 24 Stunden erzielt werden. Der Blutzucker war völlig normal: 0·057%. Die Kranke ist auch heute noch, 8 Jahre nach dieser Feststellung, völlig gesund, abgesehen von geringen Zuckermengen im Harn.

Ferner ließ sich nachweisen, daß der 48jährige Vater der Kinder seit 30 Jahren an einer von ihm völlig ignorierten Glykosurie litt, die wir gleichfalls als Glycosuria innocens charakterisieren konnten: Bei 157 *g* KH, resp. 332 *g* KH in der Kost, 12·7, resp. 15 *g* Zucker im Harn, bei KH-freier Kost – 5·8 *g* – Blutzucker: 0·0835%. – Beim 52jährigen Vatersbruder genau das gleiche Bild! Blutzucker = 0·067%.

Auch v. Noorden[1]), H. Salomon[2]) haben solche familiäre Fälle beobachtet, sie sind aber immerhin selten.

Abgesehen von diesen selteneren Vorkommnissen ist eine Glykosurie beim Kinde meist der Ausdruck einer diabetischen Stoffwechselstörung. Sie kann in jedem kindlichen Lebensalter vorkommen, sogar beim Neugeborenen, ist aber immerhin bei Kindern bis zur Pubertätszeit viel seltener als bei Erwachsenen. Die vorliegenden Zahlen rechnen 0·5–1% aller Diabetesfälle auf das erste Lebensdezennium. v. Noorden gibt nach seinen eigenen Beobachtungen eine höhere Zahl an, nämlich 2·5%, eine Zahl, die auch meinen eigenen Erfahrungen genau entspricht.

Unter den letzten 200 Diabetesfällen meiner klinischen Abteilung in Westend – ich sehe hierbei von meinem großen privaten Material ganz ab – waren 11 diabetische Kinder. Davon standen 5 (3 Knaben, 2 Mädchen) im ersten Lebensdezennium und weitere 6 (4 Knaben und 2 Mädchen) im Präpubertätsalter.

Die hereditäre Belastung scheint mir bei schwer diabetischen Kindern eine relativ geringe Rolle zu spielen, wenn man natürlich auch in Diabetikerfamilien diabetische Kinder gelegentlich beobachtet. Ein besonders charakteristisches Beispiel habe ich ja oben mitgeteilt. Bei weitaus der Mehrzahl der diabetischen Kinder habe ich aber jeden Anhaltspunkt für hereditäre diabetische Belastung vermißt.

---

[1]) v. Noorden, Diab. mellitus. S. Handb. f. Kinderheilh., Bd. 1, S. 2. – [2]) Salomon, D. M. 1914, Nr. 5.

Klinische Erscheinungen können beim diabetischen Kinde völlig fehlen, zumal solange es im leichteren Anfangsstadium steht. Deshalb wird der Diabetes häufig dabei übersehen! Aber ich habe auch wiederholt bei schwer diabetischen Kindern mit Acidose jegliches subjektives Krankheitszeichen vermißt. Die Kinder weisen bei zweckmäßiger Einstellung ein blühendes, gesundes Aussehen auf, sind heiter und völlig beschwerdefrei, höchstens etwas leichter ermüdbar.

Fall II: 10jährige Arzttochter Lotte Br., die am 20. Januar 1922 auf meiner Klinik aufgenommen wurde: Sie entstammt völlig stoffwechselgesunder Familie. — Auffälliger Durst und Polyurie Herbst 1921. Weihnachten 1921 Diabetes festgestellt. Von Anfang der klinischen Beobachtung an acidotischer Diabetes, dessen Charakter sich während $1^1/_4$ Jahr dauernder klinischer Beobachtung wenig verändert hat. Das Kind hielt sich in dieser ganzen Zeit frisch und blühend, war völlig beschwerdefrei, wie ein gut entwickeltes Kind seines Alters.

Das Kind stand nahezu $1^1/_4$ Jahre in täglich zugewogener Kost bei täglicher genauer Einstellung seiner Zucker-, N-, NH_3- und β-Oxybuttersäureausscheidungen. Es war von Anfang an acidotisch, im Beginn sogar ausgesprochen präkomatös und wurde während des ganzen langen Zeitraumes dauernd unter Kohlenhydratzufuhr gehalten. Es kam am 20./21. Januar 1922 mit einer Zuckerausscheidung von 183·3 *g* in 2700 Urin (6·9%) bei 153 *g* KH-Zufuhr zur Aufnahme, bei 1·56 *g* NH_3-Ausscheidung und 0·267% Blutzucker.

Am darauffolgenden KH-freien Tage schied sie 36·6 *g* Sacch. aus bei 7·4 *g* β-Oxybuttersäure und 1·45 *g* NH_3. Also eine durchaus schwere, acidotische Form mit negativer KH-Bilanz!

Sie hat das ganze Jahr hindurch 84 *g* KH als tägliche Belastung erhalten, und im Laufe des Jahres (anfangs alle 2—3 Wochen, dann seltener und schließlich überhaupt nicht mehr) einen Turnus von je 2 aufeinanderfolgenden, einseitigen Kohlenhydrattagen mit je einem vorausgehenden Gemüse- oder sogar Hungertage. Die einseitige Kohlenhydratzufuhr bestand in Reis oder Kartoffeln oder in Faltascher gemischter Amylaceenkur.

Wir haben diesen regelmäßigen Turnus mit Kohlenhydrattagen, die die Acidose herabdrücken sollten, schließlich ganz aufgegeben, da sie auch ohne dieselben ihre Toleranz unverändert hielt und bei 84 *g* KH pro die 80—100 *g* Zucker ausschied bei 1—2 *g* NH_3.

Verminderten wir die tägliche KH-Zufuhr von 84 auf 48 g, so sank die Zuckerausscheidung auf 50—60 *g* pro die herab, aber die NH_3-Ausscheidung stieg prompt auf 2—3 *g* pro die.

So kann man also bei diesem diabetischen Kinde feststellen, daß die Toleranz sich im Laufe vieler Monate bei einer dauernden Belastung von 84 *g* KH pro die — einerlei, ob man einseitige Kohlenhydratkuren dazwischen einschaltet oder nicht, einerlei, ob man KH-Karenztage oder gar Hungertage anwandte oder nicht — völlig konstant geblieben ist und die Säureausscheidung nur langsam steigt! Dabei hat das Kind im Laufe der $1^1/_4$ Jahre sein Gewicht um fast 7 Pfund erhöht. Das Kind ist im Juni 1923 einer Bronchopneumonie erlegen, die ein typisches tödliches Coma diabeticum auslöste.

Eine ähnliche Beobachtung, bei der der Diabetes ins erste Lebensdezennium zurückreichte, und bei welchem trotzdem eine ganz normale körperliche Entwicklung bei schwerem acidotischem Diabetes 9 Jahre hindurch bisher verfolgt werden konnte, ist folgende:

Fall III: Fräulein L. W. (geboren 1906), familiär nicht belastet. Im Alter von 10 Jahren (1916) – damals auch schon menstruiert – zufällig 6% Zucker gefunden. Leicht zu regulieren in den ersten Jahren bis 1919. Toleranz 25 KH. Dauernde Acidose seit 1919. Seit März 1920 nur noch an Hunger- und Gemüsetagen zuckerfrei. Damals Blutzucker 200 *mg*, nach Hungertagen auf 175 herabgehend. An KH-freien Tagen stets 1–2% Zucker.

Seit 1921 eingestellt auf 60, später auf 90 *g* KH, Ausscheidung 120–150 *g* Zucker- im Oktober 1921 35·4 *g* β-Oxybuttersäure! Gelegentlich eingeschaltete Hafer- oder Reis, oder gemischte KH-Tage mit folgendem Gemüsetag. Dauernd acidotisch. Grad der Acidose auffallend wechselnd und unabhängig von der diätetischen Einstellung, abhängig hingegen in hohem Grade von Launen, Stimmungen, Vergnügungen u. s. w. – Gute körperliche Entwicklung, blasse, zarte Haut, diabetische Xanthosis, sehr starker Hunger, Neigung zu Darmstörungen und Meteorismus.

Schwere, fieberhafte Infekte: Januar/Februar 1921 Bronchopneumonie, Juli 1923 fieberhafter Darmkatarrh, April/Mai 1922 Darmstörung, fieberhafte Bronchitis, alles glatt überstanden. Seit Jahren Natron bic., Magn. perhydrol., Calc. carb., in letzter Zeit Hediosit, öfters Karamose, Lävulose, Alkohol. Im Februar 1922 durch plötzliche hohe Temperatur infolge periproktitischen Abscesses Ausbruch eines typischen diabetischen Komas. Durch Insulinbehandlung status quo ante bei Spontanperforation und Heilung des Abscesses.

Das Kind hat sich also trotz seines seit 9 Jahren bestehenden schweren Diabetes und seiner seit 5 Jahren nachweisbaren erheblichen Acidose gut entwickelt zu einem heute 19 jährigen jungen Mädchen, dem der Unkundige überhaupt keine Krankheit anmerkt. Dabei dauernd eine mäßige, die Toleranz weit übersteigende Kohlenhydratzufuhr.

Oft genug aber sinkt trotz Schonung der zuckerstörenden Funktion durch Einhaltung eines dauernd aglykosurischen Zustandes die Toleranz langsam und unaufhaltsam herab. Als Beispiel führe ich aus einer Reihe ähnlicher Beobachtungen folgende an:

Fall IV: Ein 14jähriger Knabe, welcher bereits seit einiger Zeit in hausärztlicher strenger Behandlung stand, trat 1907 mit einer Toleranz von 38 *g* Kohlenhydraten in meine Beobachtung ein. Nach 5 Tagen war er zuckerfrei und die Toleranz hob sich unter dauernder Aglykosurie im Laufe der nächsten 6 Wochen bis auf 126 *g* Kohlenhydrate. Trotzdem der Knabe dauernd in höchst sorgfältiger Weise auch nachher im Hause unter quantitativer Kontrolle seiner Ernährung stand und dauernd zuckerfrei blieb, sank die Toleranz sichtlich ganz langsam, so daß z. B. ein Jahr später gelegentlich einer erneuten klinischen Beobachtung die Toleranz nur noch 50 *g* Kohlenhydrate betrug und eine nicht unbeträchtliche Acidosis zu konstatieren war. Diesmal gelang es auch in 14tägigem Aufenthalt nicht, seine Toleranz höher zu bringen als 70 *g* Kohlenhydrate, obwohl die Acidosis wieder zum Verschwinden gebracht werden konnte. Allmählich sank die Toleranz mehr und mehr, die Acidose blieb trotz aller Gegenmaßregeln eine dauernde und der Knabe, dessen Krankheitsverlauf ich so im ganzen 4 Jahre hindurch verfolgen konnte, ging schließlich dann im Koma zu grunde.

Dieser Knabe ist trotz seiner allmählich sinkenden Toleranz mehrere Jahre hindurch ein sehr munteres, aufgewecktes Kind gewesen, von großer Frische und Lebhaftigkeit, von blühendem Aussehen und ohne jegliche Beschwerde bei normalen Urinmengen bis in seine letzten Lebensmonate.

Häufig werden die Kinder in ihrem Wohlbefinden zum erstenmal gestört durch das inzipiente Koma, welches dann mit allerhand dyspeptischen Störungen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen, Durst auftritt und mit beginnender Somnolenz.

Setzt dann noch rechtzeitig eine rationelle Behandlung ein, so vermag die drohende Gefahr oft erstaunlich lange Zeit hinaus abgewendet und weitgehende Besserung erzielt werden:

Fall V: 9jähriges Mädchen, E. Z. In der Familie ein Vatersbruder Diabetiker, seine 4 übrigen Geschwister Fettsucht. Eltern des Kindes gesund. Seit einigen Wochen Schwächegefühl und leichte Ermüdbarkeit sowie ausgesprochenes Verlangen nach Kohlenhydraten im Gegensatz zu früher. Seit Anfang November 1912 Schmerzen in den Gliedern. Seitdem auch auffallend häufiges und reichliches Urinieren auch nachts, mit starkem Durstgefühl. Gewicht, das im Sommer 1912 32 *kg* betrug, reduziert auf 25·8 *kg*. Am 8. Dezember 1912 zuerst viel Zucker festgestellt. Die Kranke wurde mit hoher Zuckerausscheidung und einer starken Acidosis am 11. Dezember 1912 in klinische Behandlung aufgenommen. Benommenheit, unausgesetztes Schlafen, Erbrechen nach jedem Versuch von Nahrungsaufnahme, vertiefte Atmung, starker Acetongeruch, beginnendes Koma.

Am 12. Dezember Nahrungsaufnahme: 100 *g* Reis, 200 *g* Kaffee, 500 *g* Vollmilch, 200 *g* Äpfel, 5·0 Hediosit. Urin 340 (teilweise verloren), spez. Gew. 1040. Rechtsdrehung 5·5 %, Lohnstein 5·9 %, β-Oxybuttersäure 0·88 %, sehr starke Eisenchloridreakiton. Gesamt-N 3·4, Ammoniak 0·77 %. Vom 3. Tage an allmählich Kohlenhydratbeschränkung auf 2–3 KH-Zulagen bei täglich 10–25 Natron bic. und 10 *g* Hediosit. Nach einigen Tagen Verschwinden der komatösen Erscheinungen und Hebung des Allgemeinbefindens. Am 9. Januar 1913 verläßt die Kranke die klinische Behandlung bei völligem subjektivem Wohlbefinden, völlig frei von Acetonkörpern mit einer Zuckerausscheidung von 2·6 % = 32·5 *g* Gesamtzucker bei einer Zufuhr von 32 *g* KH in der Nahrung.

Bei Befolgung von Diätvorschriften wird sie allmählich zuckerfrei und säurefrei bei Gewichtszunahme.

Am 6. Mai 1913 erneute Aufnahme in klinische Beobachtung. Gewichtszunahme von 4 *kg*. Völlig subjektives Wohlbefinden.

Positive KH-Toleranz: $\frac{\text{KH der Nahrung} = 49{\cdot}8\,g}{1{\cdot}3\% = 14{\cdot}3 \text{ Ges.-Zucker}}$. Leichte Acetessigsäurereaktion ohne β-Oxybutterausscheidung. Nach 6 Tagen völlig aglykosurisch und acidosefrei, die Toleranz hebt sich auf 25 *g* KH, aber trotz dauernder Aglykosurie tritt zeitweise β-Oxybuttersäure im Harn auf.

Entlassung am 20. Mai 1913.

Im Dezember 1913 erhielt ich noch die Nachricht, daß es dem auswärts lebenden Kinde gut gehe.

Fall VI: 9jähriger Knabe, Erwin H., am 29. Februar 1922 auf meiner Stoffwechselstation aufgenommen. Stammt aus völlig gesunder Familie, in der nie Stoffwechselerkrankungen vorgekommen sind. Seit $^1/_4$ Jahr vor der Aufnahme häufiger Durst und Urindrang. Seit 14 Tagen rapider Verfall: Trotz guter Nahrungsaufnahme 12 Pfund

Abnahme. Mattigkeit. Erst ein zweiter zugezogener Arzt findet Zucker – 8% und überweist den Knaben der Klinik. Elender, abgemagerter Junge, penetranter Acetongeruch, vertiefte Atmung 4·6%, – 93·6 *g* Zucker, bei 72 *g* KH in der Nahrung 22·2 *g* β-Oxybuttersäure, 1·07 *g* NH, 0·200 Blutzucker. Am nächsten Tage (Reistag) Erbrechen, zunehmendes dyspnoisches Koma, 40·5 *g* β-Oxybuttersäure. Durch Einleitung einer 3tägigen Reiskur, intravenöse Alkali-Lävulosegabe, dann diätetische Behandlung gelingt es, das Fortschreiten des diabetischen Komas aufzuhalten und eine derartige Regulierung der Stoffwechselerkrankung herbeizuführen, daß der Knabe am 23. Juli desselben Jahres in gutem Allgemeinbefinden mit einer zwischen 40–80 *g* Zucker betragenden Glykosurie bei 48 *g* KH der Nahrung und mäßiger Acidose entlassen werden konnte.

Am 8. März 1923, gerade ein Jahr nach jenem beginnenden Koma, war der Knabe noch in ganz gutem Allgemeinzustand. Freilich haben wir uns wiederholt durch zeitweise ambulatorische und kurzfristige klinische Beobachtung in der Zwischenzeit überzeugt, daß die Acidose und die geringe KH-Toleranz ununterbrochen angedauert hat, bis zum Tode im Jahre 1923.

Man kann also den Verlauf des kindlichen Diabetes durch zweckmäßige diätetische Therapie zweifellos günstig beeinflussen und lange Zeit, sogar Jahre hindurch bei gutem Allgemeinbefinden erhalten.

Aber im Vergleich zum Erwachsenen leider doch nur für viel beschränktere Zeiträume! Nicht allein deshalb, weil das Kind in der Regel viel schwerer diätetisch diszipliniert werden kann als der Erwachsene, sondern vor allem auch darum, weil die Neigung zur Progredienz der Erkrankung in der Regel eine viel ausgesprochenere ist. Ich habe wiederholt erlebt, daß bei zeitig entdecktem kindlichen Diabetes die Toleranz für Kohlenhydrate durch planmäßige Therapie wieder nahezu normal gestaltet werden konnte, und dann noch im Verlauf einer sachgemäß durchgeführten weiteren Behandlung plötzlich und unmotiviert rapide zusammenbricht und das Kind dem Koma verfällt. Dafür ein charakteristisches Beispiel:

Fall VII: Der 13jährige Knabe C. B. wurde zum erstenmal am 12. Februar 1917 auf meiner Abteilung aufgenommen. Er stammt aus stoffwechselgesunder Pfarrersfamilie. Vor 6 Wochen Grippe, danach mangelhafte Erholung. Polydipsie, Polyphagie, Gewichtsverlust von 10 Pfund. Reichlicher Zuckergenuß „zur Kräftigung" (Onkel Zuckerfabrikant), dann Diabetes festgestellt.

Am 2. Tage der Beobachtung bei 78 *g* KH der Nahrung: 5·2% – 106 *g* Zucker bei 12·5 *g* β-Oxybuttersäure und 4·52 *g* NH_3. Durch Kombination KH-freier Tage mit Gemüsetagen wird vom 31. März 1917 an Aglykosurie erzielt bei völligem Verschwinden der Acidose. Anfang Juni 1917 Entlassung mit einer Toleranz von – 145 KH! und 9·6 *kg* Gewichtszunahme (44·7–54·3 *kg*).

2. klinische Beobachtung: 4.–27. Oktober 1917, während seines häuslichen Aufenthaltes sorgsam durchgeführte Diätvorschriften: Täglich 120 *g* KH, einmal wöchentlich KH-frei. Bei der Aufnahme aglykosurisch, normaler Blutzucker = 0·065 *g*-%.

Bei der Entlassung normale KH-Toleranz! Auch bei größtmöglicher KH-Aufnahme (300 *g*) Aglykosurie. Alimentäre Glykosurieproben nach 100 *g* Dextrose: negativ! Auch in den einzelnen Harnportionen kein Zucker nachweisbar. „Geheilt" entlassen. 55·4 *kg* Gewicht.

3. klinische Beobachtung: 27. Dezember 1917 bis 2. Februar 1918: Bei 72 KH der Nahrung 4·27% – 70·7 *g* Saccharin im Urin, 10·84 *g* β-Oxybuttersäure und durchschnittlich 3 *g* NH_3.

Durch gemischte KH-Tage, wechselnd mit KH-freien Perioden, zucker- und säurefrei entlassen mit Toleranz = 136 *g* KH (Blutzucker 0·16%), 51·2 *kg* Gewicht.

4. klinische Beobachtung: 9. Dezember 1918 bis 22. März 1919. Trotz gewissenhafter diätetischer Einstellung zu Hause dauerndes Sinken der Toleranz, Abnahme des Gewichts und Mattigkeit.

Am Aufnahmetage bei KH-freier Kost: 118 *g* Saccharin, 27·4 *g* β-Oxybuttersäure, 5·82 *g* NH_3. 0·331 Blutzucker im lipämischen Blut. Gewicht 48·9 *kg*. Die Acidose steigt bis 40 *g* β-Oxybuttersäure pro die in den ersten Tagen mit einseitigen KH-Zufuhren, denen später längere Perioden mit KH-freier Einstellung folgten; es wird wieder ein Verschwinden der Acidose und eine positive Toleranz von 110 *g* KH erreicht und der Blutzucker geht auf 0·107 zurück. Gewicht 52·7 *kg*.

5. klinische Beobachtung: 16. – 19. November 1919. Der Kranke war bei der Entlassungsvorschrift (regelmäßiger Wechsel von 2 Tagen mit 96 – 100 *g* KH, 3 Tage KH-frei) von März bis September so gut wie zuckerfrei gewesen und völlig wohl bei reichlicher sportlicher Betätigung und Gewichtszunahme bis auf 59 *kg*. Am 10. Sept. wieder 5% Saccharin.

Am 16. November Aufnahme mit starker Acidose und beginnendem Koma, welches sich nicht mehr aufhalten läßt. Exitus im typischen Koma am 19. November 1919.

Die Obduktion ergab eine partielle Atrophie des Pankreas mit sehr spärlichen, meist hypertrophischen Inseln.

Die Leberzellen waren völlig frei von Glykogen, welches sich nur in den geblähten Kupfferschen Sternzellen färberisch (Bestsche Karminfärbung) nachweisen ließ. In den Übergangsstücken der gesunden Kanälchen zu den Schleifen findet sich in den Nieren teilweise reichliche Glykogenablagerung, die Skelettmuskulatur erweist sich glykogenfrei. Dabei war der Blutzucker unmittelbar post mortem auf 0·736% angestiegen. (2 Tage vorher 0·301 nach 2 Hafertagen ante exitum.)

Wie aus den angeführten Beispielen ersichtlich, ist der prognostische Charakter eines Diabetes im Kindesalter von vornherein nicht ganz leicht zu beurteilen. Dazu kommt, daß wir heute in der Insulintherapie eine gerade für das Kindesalter besonders erfolgreiche Behandlungsmethode besitzen, welche die Prognose diabetischer Kinder zweifellos wesentlich verbessert. Jahrelange Dauerresultate scheinen mir nach meinen bisherigen Erfahrungen durchaus möglich, aber darüber läßt sich erst ein endgültiges Urteil abgeben, wenn wir langjährige Erfahrungen über diese Behandlungsmethode besitzen werden. Vielleicht wird dann der von v. Noorden formulierte, bis zur Insulinära immer noch gültige Erfahrungssatz: „Der echte Diabetes des Kindesalters kennt keinen Pardon" wesentlich abgemildert werden können.

Der kindliche Diabetes ist ein Diabetes insulären Charakters in reinster Form.

IV. Extrainsuläre Glykosurien beim Erwachsenen.

Glycosuria innocens, transitorische Glykosurien, extrainsuläre Reizglykosurien durch erhöhte Glykopoese.

Auch beim Erwachsenen treten Zuckerausscheidungen in Erscheinung, die mit dem echten insulären Diabetes nichts zu tun haben.

Dahin gehören zunächst jene Fälle, die von Lépine 1895 u. G. Klemperer 1896 zuerst beschrieben worden sind, u. zw. als „renaler Diabetes", später als „renale Glykosurie", da man zur Einsicht gekommen war, daß diese Glykosurien mit Diabetes nichts zu tun haben. Als renale Glykosurien wurden sie deshalb rubriziert, weil man dabei an eine vermehrte Durchlässigkeit der Nieren gegenüber dem normalen Blutzucker dachte. H. Salomon hat dann unter besonderer Betonung der Gutartigkeit derartiger Zuckerausscheidungen die Bezeichnung **Glycosuria innocens** vorgeschlagen, die G. Rosenfeld in die sprachlich richtigere Glycosuria innocua verwandelte. Diese „harmlosen Zuckerauscheidungen", wie ich sie zu nennen pflege, sind nicht gerade häufig. Unter einem sehr großen Diabetikermaterial habe ich im Laufe der letzten 10 Jahre 35 derartige Fälle klinisch genau beobachten können. Sie sind gekennzeichnet einmal durch das Fehlen von Hyperglykämie, wobei indessen zu vermerken ist, daß man doch zuweilen auf zweifellos hierher gehörige Fälle stößt, die erhöhte Blutzuckerwerte aufweisen. Der höchste Blutzuckerwert, den wir[1]) selbst in sicheren Fällen von klinisch lange beobachteten Fällen ermittelten, betrug 0·150%.

Einen gewissen differentialdiagnostischen Wert darf in solchen Fällen die über mehrere Stunden hindurch verfolgte Blutzuckerkurve nach Belastung mit Traubenzucker (100 *g* per os, 2 Stunden nach dem 1. Frühstück oder kleine Mengen intravenös!) beanspruchen. Sie gleicht in ihrem Ablauf der Blutzuckerkurve des Gesunden, steigt maximal im Laufe von $^1/_2$ bis 1 Stunde um 100% ihres Ausgangswertes an, zu dem sie spätestens nach 2 Stunden wieder annähernd zurückkehrt; gleichzeitig tritt aber, im Gegensatz zum Gesunden, eine leichte Glykosurie auf; wir haben 23 unserer Fälle in dieser Weise untersucht, aber nur 9mal, d. i. nicht ganz in 40%, das völlig normale Verhalten der dextrosebelasteten Blutzuckerkurve feststellen können; in 2 Fällen wurde diese Untersuchungsmethode mehrfach in Abständen von Monaten und Jahren angewandt und dabei die Kurve zeitweise normal, zeitweise nach der diabetischen Seite hin verschoben gefunden. Normaler Ablauf der

[1]) Umber u. Rosenberg, Zeitschr. f. klin. Med. 1924, Bd. 100, S. 655.

dextrosebelasteten Blutzuckerkurve spricht also unbedingt für, leicht pathologischer hingegen nicht unbedingt gegen den harmlosen Charakter einer Glykosurie.

Die Belastung der Blutzuckerkurve mit kleinen intravenösen Dextrosegaben (15 *g* Dextrose in 40 *g* Wasser) bietet offenbar eine etwas größere differentialdiagnostische Sicherheit in der Beurteilung der Fälle als die perorale Belastung mit 100 *g* Traubenzucker, ist aber auch nicht absolut ausschlaggebend. Bei 5 Fällen von sicherer Glycosuria innocens ergab sie in 4 Fällen völlig normalen Ablauf der Belastungskurve; in einem Fall jedoch, der nach seiner ganzen Stoffwechsellage als Glycosuria innocens angesprochen werden mußte (keine diabetischen Symptome, normaler Blutzucker, zufällige Feststellung einer Glykosurie bei Krankenhausaufnahme wegen Ulcus duodeni, Zuckerausscheidung von 0—14 *g* bei gewöhnlicher Kost!) ergab auch die intravenöse Belastung ebenso wie die perorale eine pathologische Blutzuckerkurve.

Die Zuckerausscheidung im Harne solcher Fälle von harmloser Glykosurie ist in der Regel eine sehr bescheidene, 0·1—2%, selten mehr, und von der Größe der Kohlenhydratzufuhr auffällig unabhängig (paradoxe Glykosurie Naunyns!). Dabei fehlt der progrediente Charakter des Leidens völlig. Ein klassisches Beispiel einer harmlosen, nicht progredienten Glykosurie, das ich seit über 20 Jahren selbst beobachtete, ist folgendes:

1) Fritz Gul., Kaufmann. Erste Beobachtung im Jahre 1904 des damals 17jährigen Patienten. Ich wurde damals wegen einer Gewichtsabnahme und Mattigkeit konsultiert, die Urinuntersuchung ergab $^1/_4$% Zucker. Die klinische Beobachtung zeigte, daß es sich um eine Bruchteile eines Prozents betragende Glykosurie handelte, die von der KH-Zufuhr unabhängig war. Eine Blutzuckeruntersuchung wurde damals noch nicht vorgenommen, eine leichte KH-Beschränkung angeraten. Sein Befinden war in den folgenden Jahren wechselnd, besonders in Südamerika, wohin er 1909 übergesiedelt war, hat er sich zeitweise sehr matt gefühlt, allerdings auch viel Arbeit und Aufregungen durchzumachen gehabt. Der Zuckergehalt schwankte zwischen $^1/_2$ und 2% bei normaler Urinmenge, diabetische Beschwerden bestanden nie, doch ist die Potenz seit dem 22. Lebensjahre erloschen. Beobachtung Dezember 1921. Kein organischer Krankheitsbefund. Die Glykosurie beträgt maximal 0·5 = 6 *g*, fehlt aber an mehreren Tagen, auch solchen mit starker HK-Belastung, völlig. Nüchternblutzucker 0·098%. Dextroseversuch (100 *g*): Blutzucker nach $^1/_2$ Stunde 0·100; nach 1 Stunde 0·091, nach $1^1/_2$ Stunden 0·092 *g*. Dabei Glykosurie von 0·7 *g* (maximale Konzentration in den 3 Einzelportionen 0·86%) in diesen $1^1/_2$ Stunden. Letzte klinische Beobachtung 1924: unveränderter Befund.

In der Regel fehlen bei derartigen harmlosen Glykosurien alle jene klinischen Allgemeinerscheinungen, die für den echten Diabetes charakteristisch sind: Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Pruritus, Intertrigo, Furunkulose u. dgl. Auch Acidose pflegt zu fehlen. Diese Tatsachen kennzeichnen schon den benignen Charakter dieser extrainsulären

Glykosurien, die sich durch ein ganzes Leben hinziehen können, ohne je ihre harmlose Wesensart zu ändern. Welche beträchtliche Höhe der Glykosurie dabei erreicht werden kann, illustriert folgender Fall meiner eigenen Erfahrung:

2) Walter Seb., 24jähriger Konditor, der als Ersatzreservist am 1. Dezember 1915 auf die Beobachtungsstation unserer Lazarettabteilung aufgenommen wurde. In der Familie keine Stoffwechselstörungen. Patient will vom 12. bis 18. Lebensjahr jeden Winter etwa 14 Tage lang an geschwollenen Füßen gelitten haben, sonst nie krank gewesen sein. Im 20. Lebensjahre wurde zufällig Zucker im Urin festgestellt, und Patient war deswegen vom 4. bis 22. Januar 1912 in einem Hamburger Krankenhaus in Behandlung. Aus der dortigen Beobachtung, die uns zur Verfügung gestellt wurde, geht nur hervor, daß die Zuckerprozentzahlen 1·75—5·25 betrugen, die Harnmengen sind nicht gemessen, die KH-Zufuhr scheint 100 *g* Brot pro Tag betragen zu haben. Das Körpergewicht betrug 68 *kg*. Patient hat darnach nie Diät eingehalten, aber trotzdem nie irgendwelche Beschwerden gehabt. Er hat sich dann vom Dezember 1914 ab als Soldat, auch beim Vormarsch in Rußland, sehr wohl gefühlt, verspürte aber im Oktober 1915, als es schon zum Stellungskrieg gekommen war, Mattigkeit, meldete sich krank, und bei der daraufhin vorgenommenen Urinuntersuchung wurde Zucker festgestellt, von dessen früherem Vorhandensein Patient nie etwas gesagt hatte. Jetzt ohne Beschwerden. — Befund: Mittelgroßer, kräftig gebauter Mann in mittlerem Ernährungszustand, Körpergewicht 70 *kg*. An den inneren Organen kein krankhafter Befund, nur Schilddrüse diffus unwesentlich vergrößert, ohne irgendwelche thyreotoxischen Erscheinungen. Nüchternblutzucker 0·085% (!), dabei eine Glykosurie von 6·0% = 90 *g* bei Zufuhr von 150 KH, keine Acidose. Patient wurde nun 5 Monate lang auf unserer Stoffwechselabteilung, zum Teil unter Klausur, um alle Täuschungsversuche auszuschließen, beobachtet, die kurzgefaßten Ergebnisse dieser langfristigen Untersuchungen sind folgende:

Innersekretorische Störungen waren nicht nachweisbar, die Nierenfunktion normal. Die Blutzuckerwerte schwankten zwischen **0·056** und **0·085%**, erwiesen sich von der voraufgehenden Diät völlig unabhängig, indem höhere Werte nach längerer KH-Abstinenz und niedrigere nach KH-Zufuhr auftraten, doch wurde der Wert von **0·085%** nie überschritten. Aceton und Acetessigsäure wurden im Urin nur ganz vorübergehend nach längerer KH-Karenz beobachtet, und dann auch nur in Spuren. Die Urinmengen waren immer auffallend groß und schwankten zwischen 2 und 6 *l*, lagen meist zwischen 4 und 5 *l*. Patient wurde die ersten 6 Wochen dauernd KH-frei ernährt, die Zuckerprozentzahlen schwankten in dieser Periode zwischen 1 und 3%, gingen aber im Laufe dieser Periode nicht allmählich zurück, sondern lagen ganz unregelmäßig zuweilen höher, zuweilen niedriger; die genau so schwankende Gesamtzuckermenge lag zwischen 57 und 135 *g*. An zwei zwischengeschalteten Bouillon- und Gemüsetagen sank allerdings die Glykosurie bis auf 1% = 52 *g*. Nunmehr wurde eine Periode mit stark wechselndem KH-Gehalt eingeschaltet, aus der im folgenden ein kurzer tabellarischer Auszug wiedergegeben sei, um das Verhältnis des zugeführten KH zu ausgeschiedenem Zucker zu illustrieren:

Datum	KH der Nahrung	Harnmenge	Zuckermenge %	Zuckermenge *g*
19. Januar	150	4400	1·9	83·6
20. „	150	4200	2·4	100·6
21. „	150	4000	2·75	110·0
22. „	0	3950	2·0	79·0
23. „	0	5400	1·32	71·3

Datum	KH der Nahrung	Harnmenge	Zuckermenge %	Zuckermenge g
24. Januar	0, Bouillontag	4800	0·32	15·4
25. „	273	4000	2·85	114·0
26. „	0	3600	2·15	77·4
27. „	0	4400	1·5	66·0
28. „	0	5150	1·35	69·5

Dieser kurze Beobachtungsausschnitt zeigt, daß die Größe der KH-Zufuhr einen gewissen Einfluß auf die der Glykosurie ausübte, indem im allgemeinen die Zuckerwerte bei KH-freier Kost niedriger waren als bei KH-haltiger; unbestreitbar ist ferner die Wirkung des Bouillontages, an dem die niedrigste überhaupt je bei diesem Patienten beobachtete Glykosurie zu verzeichnen ist. Bei weiterer KH-Entziehung ging nun aber die Glykosurie nicht weiter zurück, sondern schwankte in den gleichen Grenzen wie in der ersten Periode. Doch zeigte sich immer wieder, daß reichliche KH-Zufuhr die Glykosurie, bis maximal 160 *g*, vermehrte. – Patient ist 1918 an Grippepneumonie gestorben, die Zuckerausscheidung hat bis zum Tode weiter bestanden, Patient hat nie darauf Rücksicht genommen.

Auch dieser Fall gehört zu den seltensten Beobachtungen, die auf dem Gebiete der harmlosen Glykosurie in der Literatur niedergelegt sind. Er findet höchstens seinesgleichen in mehreren von Salomon (Wiener klin. Wochenschr. 1919, Nr. 35) mitgeteilten Fällen (Gruppe C), die allerdings maximal nur 3·2 % = 39·6 *g* Zucker bei normalem Blutzucker ausschieden, während in unserem Falle zwar die prozentuale Zuckerausscheidung 3 % nicht überstieg, aber bei der sehr beträchtlichen Polyurie die Gesamtzuckermenge sich doch bis zu 160 (!) *g* erhob. Der von Galambos (Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 26) veröffentlichte Fall, der ebenfalls eine Polyurie aufwies und noch erheblich höhere relative und absolute Harnzuckerzahlen bei normalen Blutzuckerwerten zeigte, gehört sicherlich nicht zu der Gruppe der harmlosen Zuckerausscheidungen. Denn er wies eine beträchtliche Acidose auf, unterschied sich nach der Angabe Salomons, der ihn kurze Zeit darauf beobachtete, in nichts von einem schweren Diabetes (Blutzuckeruntersuchung wurde verweigert) und ging bald im Coma diabeticum zu grunde. Außer diesen beiden Fällen findet sich ein entsprechender noch in der amerikanischen Literatur (Marsh, Arch. of intern. med., 1921, Bd. 28), der bei 4 Monate langer Beobachtung mit einer durchschnittlichen Glykosurie von 60 *g*, maximal 123 *g*, bei Blutzuckerwerten zwischen 0·076 – 0·100 % einherging, durch die Diät in seiner Glykosurie unbeeinflußbar war, keine diabetischen Symptome aufwies und auf Belastung mit 100 *g* Dextrose keine nennenswerte Erhöhung des Blutzuckers noch Vermehrung der Glykosurie aufwies. Dieser Fall ist aber nur 4 Monate lang verfolgt.

Ein lehrreiches Beispiel für die Möglichkeit einer allmählichen Progredienz dieser Störung ist folgender, von uns 4 Jahre hindurch wiederholt klinisch beobachtete Fall:

3) Alfred Bau., 25jähr. Arbeiter. 1. Beobachtung vom 18. Juli bis 23. August 1919. Keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie. Bei 2 Brüdern des Patienten wurde das Fehlen einer Glykosurie von uns ausdrücklich festgestellt. Als Kind Masern und Scharlach, sonst nie ernstlich krank. Von jeher nervös, seit Anfang dieses Jahres Mattigkeit und zeitweise Kopfschmerzen, starker Durst und Hunger sowie mäßige Abmagerung, seit 11. Juli 1919 häufiges Urinlassen, 3–4mal am Tage, 2mal nachts. Am 13. Juli 1919 Anfall von Drehschwindel. Patient fiel um und war $^1/_4$ Stunde bewußtlos, keine Krämpfe, fühlte sich darnach gleich wieder wohl. Am 14. Juli untersuchte der Arzt den Urin und stellte Zucker darin fest, wovon dem Patienten bisher nichts bekannt war. – Befund: Mittelgroßer, grazil gebauter Mann in leidlich gutem Ernährungszustande. Körpergewicht 52 *kg*. Leichte Vergrößerung der Schilddrüse, leichter Tremor der Augenlieder, sonst keine thyreotoxischen Erscheinungen. Innere Organe und Nervensystem sonst o. B. Blutzucker **0·100%**. Bei Zufuhr von 100 KH Glykosurie zwischen 0·4–0·5% = 5–8 *g*; bei 250 KH 0·54% = 8·4 *g* Harnzucker; am KH-freien Tag nur 0·19% = 3 *g* Zucker im Urin. 25. Juli. Auf Injektion von 2mal 0·001 Suprarenin im Laufe des Tages steigt die Glykosurie auf 1·01% = 25 *g* gegen 0·31, bzw. 0·37% (1·12, bzw. 8·9) am Vor- und Nachtag bei gleicher Einstellung auf 100 KH. 28. Juli. Bei Zulage von 100 Dextrose zu der 100 KH-haltigen Kost Glykosurie von 0·41% = 14 *g*. In den folgenden Tagen liegt die Glykosurie bei dauernder Einstellung auf 100 KH zwischen 0·3 und 0·7% = = 4–13 *g*. 6. August. Blutzucker 3 Stunden nach Zufuhr von 100 Dextrose 0·124%, Zuckermenge an diesem Tag 0·42% = 10·9 *g*. 8. August. Bei Wiederholung der Suprareninjektion in der gleichen Weise wie am 25. Juli werden nur 0·27% = 7·5 *g* Zucker ausgeschieden. 10. August. Auf 2 Ampullen Pituitrin Glykosurie von 0·53% = 15·9 *g*. 19. bis 22. August. Bei Zufuhr von 300–360 KH Glykosurie von 0·4–0·9% = 5–7 *g*, gänzlich unabhängig von der in diesen Grenzen schwankenden Zufuhr.

2. Beobachtung vom 29. Juli bis 14. August 1921. In der Zwischenzeit wechselndes Befinden, zeitweise matt gefühlt, nie Diät gehalten. War jetzt wegen einer frischen Gonorrhöe in spezialärztlicher Behandlung; dabei wurde wieder eine Glykosurie festgestellt und Patient deswegen wieder hereingeschickt. Körpergewicht und sonstiger Befund unverändert. Blutzucker **0·130%**. Glykosurie bei 100 KH 0·1 und 0·4% = = 2·4–6·3 *g* schwankend. 8. Juli. Blutzucker nüchtern **0·153%**, 100 Dextrose nüchtern, darnach nach 1 Stunde 0·210, nach 2 Stunden 0·189, nach 3 Stunden 0·129%; Glykosurie an diesem Tage 7·4 *g*. 20. August. An 3 voraufgehenden Tagen, KH-freien Tagen, sinkt die Glykosurie auf 0·05–0·11% = 1·0–2·2 *g*, darauf am 4. Tage Nüchternblutzucker **0·166%** (!). 3. August. Bei längerer Periode von 150 KH Glykosurie von 0·2–0·96% = = 4–11 *g*. 4. August. Nüchternblutzucker **0·200%** (!). $^1/_2$ Stunde nach 100 Dextrose 0·203, 1 Stunde 0·221, $1^1/_2$ Stunden 0·196, 2 Stunden 0·187 (jedesmal bis auf 0·004 *g* übereinstimmende Doppelbestimmung). 8. September. Nach 3 KH-freien Tagen, an denen die Glykosurie bis auf 0·02% = 0·3 *g* sinkt, beträgt heute der Nüchternblutzucker 0·158% und ist nach Einschaltung eines Hungertages am folgenden Morgen auf 0·121% gesunken. 13. September. An 3 Tagen mit 140 KH erreicht der Harnzucker einmal **2·07%** = = 21·7 *g*, während er sonst nie 1% erreicht hat. Am Morgen des 4. Tages ist der Nüchternblutzucker wieder auf **0·168%** gestiegen.

3. Beobachtung vom 3. Juli bis 18. August 1922. Ergibt kurz zusammengefaßt eine von dem KH-Gehalt der Nahrung nicht ganz unabhängige Glykosurie,

die zwischen 1·3 und 0·1% schwankt, an Gemüse- und Hungertagen zuweilen bis auf nicht meßbare Spuren zurückgeht oder gar vollständig verschwindet (negativer Nylander, Linksdrehung des Harns). Der Nüchternblutzucker beträgt am 4. Juli 0·100%, am 15. Juli 0·110%, am 3. August und 7. August nach etwas stärkerer KH-Belastung 0·137%, am 14. August trotz einer 4tägigen Aglykosurie 0·139%. Am 11. August Dextroseversuch (100 *g*): Blutzucker nüchtern 0·137%, nach der Belastung $^1/_2$ Stunde 0·275%, 1 Stunde 0·254%, $1^1/_2$ Stunden 0·250%, 2 Stunden 0·249%.

4. Beobachtung vom 7. bis 17. Februar 1923. Hat im Dezember 1922 eine schnell vorübergehende Magenblutung ohne sonstige Beschwerden gehabt, sich aber sonst wohl gefühlt, wie früher, nie Diät gehalten; kommt auf unsere Veranlassung zur Nachuntersuchung ins Krankenhaus. Körpergewicht 52 *kg*. Nüchternblutzucker schwankt zwischen **0·137** und **0·155%**. Glykosurie bei 200 KH 1·22% = 12–13 *g*, bei 100 KH 0·5–0·6% = 5–6 *g*, bei KH-freier Kost 0·1–0·25% = 1·7–2·7 *g*. Dextroseversuch. Nüchternblutzucker 0·152, 2 Stunden nach dem ersten Frühstück **0·230%**, dann 100 Dextrose, darnach nach $^1/_2$ Stunde **0·294**, nach 1 Stunde 0·239, nach $1^1/_2$ Stunden 0·230, nach 2 Stunden 0·227%.

In den verschiedenen Beobachtungen dieses Falles hat sich also eine, wenn auch zunächst nur sehr leichte Progredienz der Stoffwechselstörungen im Laufe der 4 Jahre, über die sich die Beobachtung erstreckt, bemerkbar gemacht. Sie findet ihren Ausdruck in dem langsamen, wenn auch nicht geradlinigen Anstieg des Blutzuckers, in einer zunehmenden Abhängigkeit der Glykosurie vom KH-Gehalt der Nahrung, eine Glykosurie, die zeitweise ganz schwindet, zeitweise auf Werte von 1–2% steigt und schließlich in einer zunehmenden alimentären Hyperglykämie beim Dextroseversuch, der stets eine abnorm lange Blutzuckererhöhung aufweist. Die Prüfung auf Insulinresistenz war damals noch nicht möglich.

Es gibt hierher gehörige Fälle, die in ihrem ganzen analytischen Verhalten durchaus zu der Innocensgruppe zu rechnen sind, die aber durch die Höhe der Glykosurie, sowie durch diabetische Symptome, Durst, Neuritis u. dgl., dem insulären Diabetes näher zu stehen scheinen. Wir[1]) haben diese Fälle, die ebenso wie die typischen Innocensfälle durch das refraktive Verhalten der Glykosurie gegenüber dem Insulin gekennzeichnet sind, als „Zwischenstufen" bezeichnet, die offenbar einen höheren Grad jener extrainsulären Fehlsteuerung darstellen, welche diese Fälle von dem insulären Diabetes grundsätzlich unterscheiden. Sie stellen im Rahmen der Innocensgruppe eine kontinuierliche Reihe dar. Das Kardinalsymptom dieser ganzen Gruppe von harmlosen Zuckerausscheidungen ist das refraktäre Verhalten gegenüber Insulin! Gegen diese Auffassung spricht nicht, daß bei manchen Fällen dieser Zwischenstufen ein gewisser geringer Einfluß großer Insulindosen auf die Glykosurie erkennbar wirken kann. Es wird

[1]) Umber u. Rosenberg, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 13.

eben der Blutzucker auch in diesen Fällen, wie beim Normalen, durch Insulin herabgedrückt, so daß als Folge dieser relativen Hypoglykämie eine leichte Verminderung der Glykosurie sehr wohl erklärlich ist, wobei das Insulin aber nicht im stande ist, die extrainsuläre Fehlsteuerung an sich zu beeinflussen und damit die Glykosurie aufzuheben, wie beim echten insulinären Diabetes.

Wie schwierig die Differentialdiagnose zwischen echtem Diabetes und extrainsulärer Glykosurie und damit die Prognosenstellung im einzelnen Fall sich gestalten kann, möge die folgende Beobachtung, zur Zeit als die Insulinprüfung noch fehlte, zeigen:

Fall 4. Wilhelm K., 19jähriger Friseur. Vor 6 Jahren nach Erkältung Nierenentzündung mit starken Schwellungen, derentwegen Patient 6 Monate lang zu Bett liegen mußte; darnach völlige Wiederherstellung. Seit einigen Wochen Schmerzen in der Lendengegend, vor 8 Tagen heftiges Erbrechen, so daß Patient sich ins Bett legen mußte. Der am folgenden Tage zugezogene Arzt stellte eine Nierenentzündung fest und schickte Patient in ein Berliner Krankenhaus. Hier wurde am 16. September 1922, nach persönlicher Mitteilung des dortigen behandelnden Arztes, 26‰ Eiweiß und 1·7% Zucker im Urin festgestellt, am 22. September nur noch Spuren Eiweiß und 1·0% Zucker. Keinerlei diabetische Beschwerden. Zur Aufklärung der Glykosurie wurde Patient am 23. September 1922 unserer Stoffwechselabteilung überwiesen. Befund: Mittelgroßer, schmaler, junger Mann; an den inneren Organen, insbesondere am Herzgefäßsystem, keine krankhaften Veränderungen, Blutdruck 110/70 *mm* Hg, keine Ödeme. Im Urin Spuren Eiweiß und bei 168 KH 1% = 14 *g* Zucker, keine Acidose; im Sediment vereinzelte Leukocyten und Epithelien, keine Cylinder. Vom 24. September ab ist der Urin eiweißfrei und enthält an diesem Tage bei 252 KH 0·77% = 13 *g* Zucker. 25. September. Nüchternblutzucker 0·130 *g*-%. Patient erhält nun 8 Tage lang eine KH-freie Diät, wobei die Zuckerausscheidung auf 0·23, 0·13, 0·11%, Spuren (= 4·6, 3·6, 4·7 *g*, Spuren) zurückgeht, am 5. KH-freien Tage ist Patient völlig zuckerfrei, doch beträgt der Blutzucker am 8. KH-freien Tage immer noch 0·130%. Es werden nun allmählich steigende KH-Mengen zugelegt, die am 16. Oktober 200 *g* betragen, ohne daß jemals wieder Glykosurie auftritt. Am 17. Oktober ist der Blutzucker trotz der starken KH-Belastung am voraufgehenden Tage auf 0·118% abgesunken. Eine nun ausgeführte Belastung mit 100 *g* Dextrose ergab ebenfalls keine Glykosurie, aber eine pathologische Blutzuckerkurve, indem der Blutzucker erst nach 1 Stunde sein Maximum mit 0·231 *g*-% erreichte und nach 2 Stunden noch 0·204% betrug. An den folgenden Tagen auch bei gewöhnlicher Krankenhauskost zuckerfrei. Am 21. Oktober entlassen. Am 29. November wieder vorgestellt. Hat alles gegessen, ohne daß wieder Zucker im Urin aufgetreten ist. Der Blutzucker beträgt 2 Stunden nach dem ersten Frühstück 0·121%, nach Belastung mit 100 *g* Dextrose keine Glykosurie, der Blutzucker erreicht sein Maximum nach $^1/_2$ Stunde mit 0·186%, beträgt nach 2 Stunden noch 0·150%. Im Februar 1923 weiter gesund und ohne diätetische Einschränkung zuckerfrei.

Bei dieser ebenfalls recht ungewöhnlichen Beobachtung mußte anfangs bei der leichten Hyperglyklämie und der auf KH-Entziehung nur allmählich schwindenden Glykosurie an einen leichten echten Diabetes gedacht werden, und die 4 Wochen später gefundene Blutzuckerkurve

konnte diesen Verdacht bestärken. Der weitere Verlauf aber und die 6 Wochen später aufgenommene Blutzuckerkurve, die zwar noch nicht völlig normal, aber niedriger und kürzer als die erste ausfiel, zeigen, daß es sich offenbar um eine extrainsuläre Glykosurie bei einer schnell abheilenden Nephrose gehandelt hat, wenn auch so erhebliche „renale" Glykosurien bisher nur sehr selten bei Nephrosen beschrieben sind. In der Literatur existiert nur ein entsprechender Fall, bei dem im Anschluß an eine Nephrose eine Glykosurie von maximal 16 *g* ein Jahr lang nachgewiesen wurde (Lewis, Arch. of int. med. 1922, 29).

Was die Pathogenese der Glycosuria innocens betrifft, so könnte eine renale Ätiologie, wenigstens als alleinige Ursache der Zuckerausscheidung, theoretisch nur für diejenigen Glykosurien vorausgesetzt werden, die mit normalem oder subnormalem Blutzucker einhergehen. Die „renale" Auffassung solcher Fälle findet eine gewisse Stütze in der spontanen oder alimentären Glykosurie, die im Anschluß an tubuläre Nierenerkrankungen (Nephrosen des Menschen, experimentelle Uran-, Chrom- u. s. w. Vergiftungen) beobachtet worden sind. Eine „renale" Glykosurie ist daher in denjenigen Fällen am wahrscheinlichsten, bei denen sich die Zuckerausscheidung an eine nephrotische Schädigung anschließt, wie in unserem oben mitgeteilten Fall.

Anderseits muß aber in diesen Fällen die Vorstellung, daß der Blutzucker einfach durch eine irgendwie undichte Niere hindurchfließt, als zu primitiv bezeichnet werden, da intravenös injizierter Zucker hier keine stärkere Glykosurie hervorruft als bei gesunder Niere und eine ausschließliche Abhängigkeit des Harnzuckers vom Blutzucker sehr unwahrscheinlich ist. So konnten wir einen Fall von subakuter Pankreasnekrose beobachten, bei dem zuerst bei normalem Nüchternblutzucker nur zeitweilige Glykosurien bestanden, an die sich erst nach Monaten ein echter Diabetes anschloß; auch v. Noorden hat ja mehrfach hervorgehoben, daß beim beginnenden Diabetes der Blutzucker trotz deutlicher Glykosurie normal sein kann oder wenigstens nur unbedeutend erhöht zu sein braucht. Ferner muß die Deutung der Glykosurie als isolierte vermehrte Nierendurchlässigkeit für Zucker um so zweifelhafter sein, als gerade dem experimentellen Analogon, auf das bei der Entdeckung des renalen Diabetes immer zur Erklärung der Zuckerausscheidung hingewiesen wurde, der Phlorizinglykosurie, wahrscheinlich keine ausschließliche Nierenwirkung zu grunde liegt, sondern sich diese mit einer Leberreizung und vermehrten Zuckerbildung kombiniert. Von Rosenfeld sind die Erscheinungen des „Diabetes innocens" auf eine erhöhte Nebennierentätigkeit bezogen worden („suprarenaler" Diabetes).

Diese Hypothese ließ sich wenigstens zwanglos mit der Tatsache vereinen, daß manche dieser Fälle eine Hyperglykämie aufweisen, während wiederum die hypoglykämischen Fälle bei diesem Erklärungsversuch nicht zu ihrem Recht kämen. v. Noorden schließlich neigt zu der Annahme, daß es sich beim Diabetes innocens um einen im Anfangsstadium, gewissermaßen mit Defekt, geheilten Diabetes handelt. Diese Auffassung könnte zwar alle verschiedenen Varianten der Glycosuria innocens durch verschiedene Schwere des Defektes erklären, doch sind wir sonst gewöhnt, daß Funktionsstörungen, die nach abgeheilten Erkrankungen zurückbleiben, sich allmählich durch Kompensationsleistungen des funktionstüchtigen Organrestes wieder ausgleichen. Diese Erklärung befriedigt auch deshalb nicht, weil die Glycosuria innocens gegenüber dem Insulin völlig refraktär ist.

Ob alle Fälle von Glycosuria innocens einheitlicher Pathogenese sind, ist heute noch schwer zu sagen. Bei den Schwangerschaftsfällen liegt es am nächsten, an primäre Störungen der inneren Sekretion (Ovarien, Hypophyse) zu denken, die fast in jedem Falle eine erhöhte Neigung zur Zuckerausscheidung bei besonderer Belastung oder nach kleinen Phlorizindosen hervorrufen, so daß die manifeste Schwangerschaftsglykosurie nur als eine Steigerung dieser an sich physiologischen Veränderung der Inkretion angesprochen werden darf. Vielleicht können leichte Funktionsstörungen anderer Drüsengebiete (Thyreoidea, Nebennieren) das auslösende primäre Moment darstellen. Jedenfalls bin ich der Meinung, vor allem auf Grund unserer Insulinversuche, daß die Glycosuria innocens in der Regel eine extrainsuläre Glykosurie ist. Im Gegensatz zum echten Diabetes beruht sie nicht auf einer Minderleistung des Pankreas, sondern wohl auf einer gesteigerten extrainsulären Glykopoese. Darum verhalten sich diese Fälle auch vollkommen insulinrefraktär, ein Verhalten, das geradezu von pathognomonischer Bedeutung für die Glycosuria innocens ist (Umber-Rosenberg, l. c.) Natürlich können länger dauernde Störungen im Blutdrüsensystem schließlich jeden Partner in Mitleidenschaft ziehen, und es wäre daher verständlich, wenn in manchen Fällen schließlich auch leichte funktionelle Ausfallserscheinungen im Pankreas entständen, die vielleicht die Misch- und Übergangsfälle zwischen Glycosuria innocens und echtem Diabetes erklären.

Wir erleben Zuckerausscheidungen bei Erwachsenen, die im Hungerzustand oder auf nüchternem Magen größere Mengen schnell resorbierbarer zuckerhaltiger Lösungen genossen haben. Solche alimentäre transitorische Glykosurien können bei völlig stoffwechselgesunden Menschen auftreten und haben keinerlei pathologische Bedeutung.

Hierher gehören auch die Vagantenglykosurien, die Hoppe, Hoppe-Seyler[1]) bei Landstreichern zuerst beobachtete.

Auch jene Glykosurien, die bei fieberhaften Infekten, bei toxischen Schädigungen (Narkose, Kohlenoxydvergiftungen, Alkoholvergiftungen, Strychnin, Morphium u. dgl.) oder bei starken nervösen Erschütterungen zuweilen auftreten, gehören nicht in den Bereich des echten insulären Diabetes, ebensowenig wie jene Zuckerausscheidungen, die bei centralen Reizzuständen, Gehirnerschütterungen, Psychosen, organischen Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute, sowie bei peripheren Nervenreizen zur Beobachtung kommen können.

Bei allen diesen extrainsulären Glykosurien handelt es sich wohl in der Regel um erhöhte Zuckerbildung aus Glykogen infolge gesteigerter Erregung des zuckerbildenden Apparates. Diese Erregungen laufen wahrscheinlich auf nervösen Bahnen, die von den Reizcentren der Zuckerbildung im Centralnervensystem, u. zw. im Boden des IV. Ventrikels ausgehen, und deren Entdeckung wir Cl. Bernard (Zuckerstich!) verdanken. Wir haben bereits erwähnt, daß die neuere experimentelle Forschung (Brugsch und Mitarbeiter) eine kleine Zellgruppe des vegetativen Oblongatakerns (dorsaler Vaguskern) als Reizempfänger ansieht und als Ausgangspunkt der Reizbahnen, die über die Splanchnicusfasern dem chromaffinen System zustreben. Eine Erregung dieses chromaffinen Systems und dadurch vermehrte Adrenalinausschüttung kann auf diese Weise zu erhöhter Zuckermobilisation der Glykogenlager führen, infolge verstärkter Schwingung der saccharifizierenden Fermentprozesse in der Leber. Hyperglykämie und sekundäre Glykosurie sind die Folge. Darum können wohl auch Reize, die die Nebennieren, resp. das chromaffine System entweder direkt treffen oder mittelbar durch primäre Störungen in anderen Etappen des vegetativen Systems (Schilddrüse, Ovarien), Hyperglykämie und Glykosurie auslösen auf dem extrainsulären Reizwege.

Daß eine konstitutionell erhöhte Reizbarkeit des vegetativen Systems (Vago-Sympathicotonie) das Zustandekommen derartiger Reizglykosurien durch erhöhte Glykopoese fördert, scheint mir fraglos. Daß eine gewisse geringere Funktionsbreite des Pankreas, bzw. seines Inselapparates zum Zustandekommen dieser Reizglykosurien notwendig sei, wie Falta[2]) seinerzeit meinte, scheint mir dabei keineswegs erforderlich.

Zu dieser Gruppe der Reizglykosurien gehören, wie bemerkt, spontane und alimentäre Glykosurien bei Erkrankungen der Schilddrüse, ins-

[1]) Hoppe-Seyler, Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 351. — [2]) Falta, Med. Klin. 1914, Nr. 1.

besondere beim Morbus Basedow. Sie sind immerhin so selten, daß z. B. ein Autor wie Naunyn unter allen seinen Basedowfällen niemals spontane Glykosurie und nur einmal alimentäre Glykosurie beobachtet hat. Sattler[1]) hat im ganzen nur 40 Fälle von Diabetes mit Morbus Basedow zusammenbringen können. Auch nach meinen Erfahrungen ist die alimentäre Glykosurie bei der Basedowschen Krankheit ein seltenes Vorkommnis, indessen deutet doch die Tatsache, daß bei Hyperthyreosen oft durch subcutane kleine Phlorizingaben Glykosurie ausgelöst werden kann, darauf hin, daß Schilddrüsenstörungen leichter zu Reizglykosurien durch verstärkte Glykopoese führen können. Vortrefflich beleuchten dies zwei Fälle meiner Erfahrung, die hier mitgeteilt seien:

Fall 5. Es handelte sich bei dieser ungewöhnlichen Beobachtung um ein 30jähriges Fräulein, das vor acht Jahren bereits an einer vorübergehenden Schilddrüsenanschwellung mit Herzklopfen und Zittern der Hände gelitten hat. Am 10. Juni 1913 kam es bei uns mit den Erscheinungen der Hyperthyreose in klinische Behandlung: Leichter Exophthalmus beiderseits und mangelhafte Konvergenz (Moebius), gesteigerte vasomotorische Erregbarkeit, Aufregungszustände, und im ganzen sehr labile, leicht erregbare Psyche, Tremor, Herzklopfen und gesteigerte Erregbarkeit des Herzens.

Am 17. Juni Phlorizininjektion (0·015 *g*) subcutan. In den darauffolgenden 24 Stunden schied Patientin im ganzen bei gleicher Kost wie früher 12 *g* Zucker aus, am Tage darnach 9 *g* und zeigte eine durch drei Wochen hindurch dauernde Glykosurie, die zwar 0·75% nie überschritt, aber doch Tagesmengen bis zu 5·4 *g* Zucker lieferte. Die Glykosurie war von der Menge der zugeführten Kohlenhydrate ziemlich unabhängig:

	Nahrung			Urin					
	Fett	N	KH	Menge	sp. Gew.	Zucker	Ges.-Zuck.	Ges.-N	
24. Juni	62·9	12·89	124·5 *g*	1000	1023	0·5%	5·0	12·6	
25. Juni	144·6	13·78	211 „	600	1024	0·3%	1·8	9·1	Blutzucker =
26. Juni	137·2	17·47	272 „	900	1027	0·6%	5·4	12·4	= 0·08%
27. Juni	56·04	8·39	49·6 „	400	1021	0·1%	0·4	–	

Am 1. Juli partielle Resektion der Schilddrüse. Acht Tage nach dem Eingriff verschwindet dauernd die Glykosurie.

Fall 6. Emma Sch., Ehefrau, 37 Jahre alt. Aufgenommen am 6. November 1913.

In der Familie keine Stoffwechselerkrankungen und kein Struma, nur die 17jährige Tochter der Patientin hat eine vergrößerte Schilddrüse ohne sonstige Basedowsymptome.

Vor fünf Jahren litt sie an Kreuzschmerzen, die sich rings um den Leib zogen. Darnach fiel es ihr auf, daß der Hals dicker geworden war, auch sollen die Augen damals so groß gewesen sein, daß „die Lider gar nicht über die Augen gingen". Die

[1]) Sattler, Die Basedowsche Krankheit. Leipzig 1909, Engelmann.

subjektiven Beschwerden sollen damals ganz zurückgegangen sein nach medikamentöser Behandlung, und bis ca. 3 Monate vor der Aufnahme will Patientin ganz beschwerdefrei gewesen sein. Dann traten wieder die alten Kreuzschmerzen und Stirnkopfschmerzen auf, außerdem wurde sie vergeßlich und hatte wiederholt unmotiviert Erregungszustände, bei denen sie das Gefühl hatte, „als ob sie den Verstand verlieren müßte". Der Arzt führte ihre Beschwerden auf eine Erkrankung der Schilddrüse zurück und nahm eine 12malige Röntgenbestrahlung der Thryeoidea vor. Nach den einzelnen Bestrahlungen will sie mehrfach Erbrechen und Luftbeschwerden — „als ob ein Apfel im Halse steckte" — gehabt haben. Während der Bestrahlungen blieb die Regel, die am 16. September hätte eintreten sollen, aus, statt dessen traten starke Leibschmerzen auf. Die Regel trat erst am 20. September ein und dauerte dann 14 Tage lang. Seitdem ist die Regel ausgeblieben, nur traten am 21. Oktober wieder vorübergehend dieselben Leibschmerzen wie zur Zeit des Ausbleibens der Regel im September auf. Auch während der Beobachtung vom 6. bis 29. November keine Menses. Außerdem macht Patientin spontan die Angabe, daß die Mammae, die früher schlaff gewesen wären, nach der Bestrahlung prall und straff geworden wären.

Vor ca. drei Wochen gab Patientin die Bestrahlungen, die ihr schlecht bekommen waren, auf. Seit der Zeit will sie drei Anfälle von Tachykardie und mehrfach erstickungsartige Anfälle von Atemnot gehabt haben.

Seit ihrer ersten Geburt vor 17 Jahren ist sie sehr korpulent geworden und hat in früheren Jahren 185 Pfund gewogen. Erst in den letzten drei Monaten ist sie stark abgemagert, bei der Aufnahme wiegt sie 156 Pfund.

Aus dem Aufnahmestatus ist hervorzuheben:

Die Frau ist noch immer recht nervös. Starke Behaarung unter dem Kinn.

Schilddrüse in beiden Lappen deutlich, aber nicht extrem vergrößert. Mittellappen nicht fühlbar. Kompression der Trachea weder laryngoskopisch noch röntgenologisch nachweisbar, ebenso kein Anhaltspunkt für das Bestehen einer substernalen Struma. Deutlicher, aber nicht hochgradiger Exophthalmus beiderseits. Stellwag stark positiv, Moebius, Graefe negativ, kein Tremor. Keine Tachykardie, außer Steigerung der Patellarreflexe auch kein weiterer Organbefund. Der Urin ist bei der Aufnahme frei von Albumen und Saccharum!

Stuhlgang gut geformt, keine Fettstühle.

Wa-R: negativ.

Die weitere Beobachtung auf meiner Stoffwechselabteilung (Dr. Machwitz) ergab:

Der Blutzuckergehalt ist bei der Aufnahme etwas erhöht: 0·112% (Bertrand).

Die Glykosurieprobe e saccharo (100 *g* Dextrose per os, 2 Stunden nach dem ersten Frühstück) ist stark positiv: Es werden in 5 Stunden 22·05 *g* Dextrose ausgeschieden.

Nach Injektion von 0·015 Phlorizin bei 50 *g* Lävulose per os werden in ca. 5 Stunden 10·66 *g* Saccharum ausgeschieden!

Eine Veränderung des Blutbildes im Kocherschen Sinne ist nicht vorhanden (29% Lymphocyten, nüchtern untersucht).

Die Löwische Adrenalinreaktion am Auge ist deutlich positiv. Sie tritt sehr bald auf, ohne daß es zu einer extremen Mydriasis kommt.

Ein toxischer Eiweißzerfall oder erhöhtes Calorienbedürfnis ist bei genau quantitativer Zufuhr einfacher analysierter Nahrung, täglichen Wägungen und quantitativen Harn- und Kot-N-Bestimmungen nicht nachweisbar.

Am Morgen des 25. November 1913 heftiger, wenige Minuten dauernder Anfall von Dyspnöe, doch ohne Stridor. An diesem Tage werden bei gleichbleibender Zufuhr

von Kohlenhydraten in der Nahrung (200 *g*) spontan 7·8 *g* Dextrose ausgeschieden. Am nächsten Tage sind die Reduktionsproben noch angedeutet, doch ist die Zuckermenge polarimetrisch nicht mehr feststellbar. Am 27. November bei nur 100 *g* KH in der Nahrung werden wieder 5·6 *g* Dextrose ausgeschieden. Am 28. November wird die Glykosurieprobe e saccharo wiederholt, es werden 12 *g* Dextrose in 7 Stunden ausgeschieden. Im später gelassenen Urin kein Saccharum. Die während der Glykosurie wiederholte Blutzuckerbestimmung zeigt keinen erhöhten Blutzuckergehalt; er beträgt nur 0·106% (Bertrand).

Am 29. November wird Patientin, die selbst zur Operation drängt, auf die chirurgische Abteilung verlegt, woselbst die partielle rechtsseitige Strumektomie ausgeführt wird. Am 9. Dezember 1913 Rückverlegung auf die Stoffwechselabteilung. Glykosurie besteht noch bis 5·4 *g* Zucker pro die, bei 250 *g* KH der Nahrung, Blutzuckergehalt 0·122% (Bertrand). Bei kohlenhydratfreier Nahrung verschwindet der Zucker. An einem der zuckerfreien Tage wird der Phlorizinversuch angestellt, in derselben Weise wie vor der Operation. Dabei werden 9·9 *g* Dextrose ausgeschieden.

Die Löwische Adrenalinreaktion am Auge bleibt nach der Operation – bei mehrfacher Wiederholung – negativ.

Diese Fälle beweisen, daß längerdauernde extrainsuläre Reizglykosurien bei Hyperthyreosen entstehen können. Daß bei Basedowischen durch Phlorizininjektion eine schnell vorübergehende Glykosurie ausgelöst werden kann, ist ja bekannt und habe ich seit Jahren an zahlreichen meiner Basedowischen geprüft und oft bestätigt gefunden!

Beim Morbus Basedow läßt sich meistens eine alimentäre Galaktosurie hervorrufen, wenn Galaktose auf nüchternen Magen verabfolgt wird (Hirose, Bauer, H. Strauß), während Gesunde nach Darreichung von 30 *g* Galaktose nur selten in den nächsten 6 Stunden etwas Zucker im Urin ausscheiden.

Glykosurien können bei Akromegalie vorkommen, einer Erkrankung, bei der bekanntlich Störungen der Hypophyse eine ursächliche Rolle spielen. Hier sind überhaupt Störungen im Zuckerstoffwechsel relativ häufig, wie aus einer Zusammenstellung von Borchardt[1]) über 176 Fälle von Hypophysenerkrankungen hervorgeht. v. Noorden hat unter fünf Fällen von Akromegalie 4mal Zuckerausscheidungen beobachtet. Auch hier handelt es sich wohl zweifellos um extrainsuläre Reizglykosurien, die mit Hyperfunktion des Vorderlappens der Hypophyse zusammenhängen. Daß von den nervösen Stoffwechselcentren aus seltener Weise auch einmal ein insulärer Diabetes ausgelöst werden kann, läßt sich sehr wohl vorstellen, natürlich auf dem Weg über andere Bahnen als die der chromaffinen Reizglykosurie. Die in solchen Fällen nachgewiesene paradoxe Glykosurie spricht meines Erachtens für die extrainsuläre

[1]) L. Borchardt, Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 366, S. 332.

Form der Zuckerausscheidung. Sie war sowohl in zwei Fällen vorhanden, die v. Noorden mitgeteilt hat, als auch in einem Fall eigener Beobachtung:

Fall 7. 42jährige Witwe Sch., vom 23. Oktober 1908 bis 8. April 1909 in klinischer Behandlung.

Nie krank gewesen und nur nach der Geburt des letzten Kindes vor sieben Jahren einmal Blutbrechen. Mit 29 Jahren verheiratet. Drei lebende Kinder. Seit sieben Jahren, im Anschluß an den letzten Partus, Menopause (im 35. Lebensjahr!). Etwa seit dem 32. Lebensjahre bemerkte Patientin, daß ihr das Schuhzeug, das sie früher trug, nicht mehr paßte, so daß sie sich besondere Stiefel machen lassen mußte. Seit 14 Jahren auffälliges Größer- und Plumperwerden der Hände und Nase, Ausfallen der Haare, Lockern und Ausfallen der Zähne. Im Laufe des letzten Jahres Exostosenbildungen am Schädel, allmählich verschlechtertes Sehvermögen und häufige Kopfschmerzen vom Hinterkopf nach den Schläfen zu, dabei zeitweises Erbrechen, ganz unabhängig von den Mahlzeiten.

Seit etwa einem Vierteljahr fällt der Kranken ein vermehrtes Durstgefühl und ein Gefühl, als ob sie innerlich verbrennen sollte, sowie vermehrtes Urinlassen auf.

Stat. Mittelgroße Frau, schlechter Ernährungszustand, blasse Hautfarbe, klagt über schmerzhafte Parästhesien, Kribbeln in den Füßen, vor allem der Fußsohlen und Zehen, enorm plumpe Gesichtszüge, mit auffallend großer, plumper Nase, auffallend große Ohren, mächtige Kiefer, besonders der Unterkiefer ist auffallend massiver als normal, abnorme Abstände der einzelnen Zähne untereinander, Zähne selbst gelockert, zum Teil fehlend.

Am Schädel mehrere abnorme Knochenhöcker, besonders die Protuberantia externa springt als starker Höcker tumorartig hervor.

Die Knochen des Ober- und Unterarms sind dünn und grazil geblieben, die Hände zu mächtigen plumpen Tatzen ausgewachsen, ebenso sind die Füße von enormer Größe, die Knie verdickt, während die langen Röhrenknochen offenbar unverändert geblieben sind. Alle Gelenke sonst sind frei.

Die Sternalenden der 2., 3., 4. Rippe auffallend verdickt, sonst am Rumpf keine merklichen Veränderungen.

An den Organen ist außer einem mäßigen Emphysema pulmonum und leisen systolischen accidentellen Geräuschen über allen Ostien des Herzens nichts Abnormes nachweisbar.

Patientin ist nicht im stande, allein zu gehen. Sie schleppt sich mit Unterstützung mühsam vorwärts und klagt über große Schwäche in den Beinen und vornehmlich den Knien.

Die Augenbewegungen sind nach allen Richtungen völlig frei, keine Protrusio bulborum. Die Pupillen reagieren prompt auf Lichteinfall und Akkommodation und sind gleichweit. Auf dem linken Auge beginnender Katarakt. Augenhintergrund beiderseits normal. Ganz geringe konzentrische Gesichtsfeldeinschränkung beiderseits, keine Hemianopsie, keine Skotome. Sehschärfe $r = 6/20$, $l = 6/50$ ohne Gläser.

Die Kopfnerven sind völlig frei.

Sensibilität normal.

Reflexe: Patellarsehnenreflexe fehlen.
Achillessehnenreflexe fehlen, kein pathologischer Babinsky.
Bauchdeckenreflexe schwach vorhanden.

Eine sehr gut gelungene scharfgezeichnete Röntgenplatte des Schädels, die die Schädelbasis im Profil auch in der Hypophysisgegend scharf erkennen läßt, zeigt völlig normale Verhältnisse.

Der Urin enthielt bei einer Zufuhr von 108·5 *g* Kohlenhydrate 213·4 *g* Zucker (5·5% bei 3880 m^3 Urin), keine Acetonkörper und etwa 2‰ Albumen mit granulierten Cylindern in mäßiger Menge.

Der Zuckergehalt des Harns sank dann unter Beschränkung der Kohlenhydratzufuhr auf 20–30 *g* pro die und zeitweise eingeschalteter Gemüsetage bis unter 1% herunter, ließ aber trotzdem immer eine weitgehende Unabhängigkeit von der KH-Zufuhr erkennen.

Die Kranke wurde im April 1909 entlassen, nach kurzer Zeit wieder moribund eingeliefert und bei der Obduktion fand sich ein walnußgroßer weicher, hämorrhagischer Tumor, welcher vom Infundibulum ausging, hypophisisähnliche, aber adenomatös veränderte Struktur darbot und oberhalb und intrakraniell von der Sella turcica saß. Die Hypophysis selbst war kaum vergrößert, aber völlig adenomatös entartet. Daneben fand sich linkerseits eine Niere mit nephritischen Veränderungen, rechtsseitig eine hydronephrotisch geschrumpfte Niere sowie eine rechtsseitige Pneumonie mit multiplen Absceßherden (Prosektor Dr. Hüter).

Aus dieser klinischen Beobachtung eines klassischen Falles von Akromegalie mit Glykosurie sieht man also, daß z. B. an drei aufeinanderfolgenden KH-freien Gemüsetagen der Zucker aus dem Urin nicht verschwand und derselbe zum erstenmal zuckerfrei wurde an dem Tage, an welchem 120 *g* Weißbrot gereicht wurden! Ebenso bemerkenswert ist, daß auf 100 *g* Dextrose, 2 Stunden nach dem ersten Frühstück genommen, nur 24 *g* Zucker ausgeschieden wurden, demnach weniger als z. B. am 4. Vortage bei Zufuhr von 36 *g* KH! Also eine ausgesprochene paradoxe Toleranz, wie wir sie bei der Glycosuria innocens sehen. Der Tod erfolgte im cerebralen Coma durch den vom Hypophysenstiel ausgehenden wachsenden Hirntumor, nicht aber im Coma diabeticum.

Bei Chylurie, insbesondere bei der europäischen Form der Krankheit, hat man mehrfach (7mal unter 50 Fällen) Glykosurie beobachtet, welche viel erheblicher war, als daß sie sich durch rein mechanische Beimengung von Chylus zum Harn hätte erklären lassen. Dieses klinische Vorkommnis bildet vielleicht ein Analogon zu der experimentellen Biedlschen Glykosurie nach Unterbindung des Ductus thoracicus.

Die Therapie aller extrainsulären Reizglykosurien liegt nicht auf diätetischem Gebiet, sondern muß in erster Linie ihren Ausgangspunkt berücksichtigen, sofern derselbe der Behandlung überhaupt zugänglich ist. Wenn es gelingt, eine derartige Reizglykosurie bei einer Basedowischen prompt durch partielle Resektion der Schilddrüse zu beseitigen, wie ich das erlebt habe, so bedeutet dies eine ätiologische Behandlung der vorher diätetisch unbeeinflußbaren Glykosurie. Die Behandlung

derartiger symptomatischer, praktisch bedeutungsloser Glykosurien fällt mit der Allgemeinbehandlung des Grundleidens zusammen. Bei der Behandlung der eigentlichen Glycosuria innocens aber empfehle ich, doch an die Möglichkeit zu denken, daß Übergänge zum echten insulären Diabetes in einzelnen Fällen vorkommen können. Darum warne ich sicherheitshalber derartige Fälle vor unnötiger Kohlenhydratüberlastung sowie vor dem Genuß von Süßigkeiten und empfehle immer wieder, in Abständen von einigen Jahren durch klinische Beobachtungen Harmlosigkeit oder Progredienz der Stoffwechselstörung zu überprüfen.

V. Zuckerausscheidungen in der Schwangerschaft.

Solche können ganz verschiedener Natur sein. Man muß streng unterscheiden zwischen Diabetes mellitus der Schwangeren, Schwangerschaftsglykosurien und Schwangerschaftslactosurien, sowohl in pathogenetischer, als in prognostischer und therapeutischer Hinsicht.

Diabetische werden selten gravide, und Gravide selten diabetisch. So berichtet z. B. Naunyn[1]) nur über einen einzigen Fall von schwerem Diabetes bei einer Schwangeren, und Bouchardat[2]) hat überhaupt keine schwangere Diabetische erlebt. v. Noorden[3]) hat von 240 verheirateten zuckerkranken Frauen zwischen 20 und 40 Jahren 9mal Schwangerschaft nach Ausbruch des Diabetes erlebt. Offergeld[4]) hat 1908 aus der gesamten Weltliteratur, die die von uns geforderte Unterscheidung verschiedenartiger Glykosurien nicht berücksichtigt, 64 Fälle zusammenstellen können.

Ich selbst habe unter den letzten 111 über 16 Jahre alten diabetischen Frauen meiner Abteilung 7mal Schwangerschaften trotz bestehenden Diabetes erlebt, in einem Fall sogar wiederholte Schwangerschaft. Außerdem hatten 5 Frauen extrainsuläre Schwangerschaftsglykosurien, die zur Gruppe der Glycosuria innocens gehören. Lactosurien Schwangerer haben nur insofern eine Bedeutung, als sie zu Verwechslungen mit Glykosurien führen können, sofern man sie nicht richtig identifiziert, was angesichts des dem Milchzucker fehlenden Gärungsvermögens nicht schwierig ist.

Der echte Diabetes der Schwangeren ist, wie sich auch aus unseren eigenen Beobachtungen ergibt, ein immerhin ungewöhnliches Vorkommnis, und die diabetische Konstitution erschwert zweifellos die Conception. Bei der Hälfte der graviden Diabetischen kommt es zum Abort, zur Früh-

[1]) Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1906. – [2]) Bouchardat, Diabète sucré. Paris 1883. – [3]) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 4. Aufl., 1917. – [4]) Offergeld, Wechselbeziehungen zwischen Diabetes und Generationsprozeß. Würzburg 1909.

geburt oder zum intrauterinen Absterben der Frucht. Die Kinder diabetischer Mütter sollen nach gynäkologischer Erfahrung häufig an Lebensschwäche frühzeitig zu grunde gehen.

Was nun das Schicksal diabetischer Mütter angeht, so ist ihr Leben zweifellos auch trotz sachkundiger Behandlung in hohem Maße bedroht. Von unseren eigenen 7 schwangeren Diabetischen aus der Zeit vor der Insulinära sind 3 an diabetischem Koma während der Gravidität zu grunde gegangen. Ich habe darüber auf dem Kongreß für innere Medizin 1920 berichtet. Ein vierter Fall ist an urinogener Sepsis gestorben, während die restlichen 3 Fälle die Schwangerschaft gut überstanden haben.

Auch eine schwer diabetische acidotische Frau kann ein lebensfähiges Kind zur Welt bringen, ohne dem Coma zu verfallen, trotz komplizierender Tuberkulose der Lungen:

Margarete Ros., Verkäuferin, geb. 1891. Seit November 1921 Durst, Mattigkeit, Gewichtsverlust von 5 *kg*. Zucker erst am 12. Januar 1922 im Harn festgestellt.

1. klinische Beobachtung, 14. Januar bis 3. März 1922. Guter Allgemeinzustand. Schallverkürzung und Rasselgeräusche über der rechten Spitze, vereinzelte Rasselgeräusche über den abhängigen Lungenpartien beiderseits. Im Sputum keine Tuberkelbazillen nachweisbar.

Schwerer acidotischer Diabetes: Nüchternblutzucker 0·279. Im Urin bei gewogener, freigewählter Kost mit 233 *g* KH = 8·34 % = 247 *g* Zucker, 12·8 β-Oxybuttersäure, 2·02 *g* NH_3.

Durch KH-freie Kost keine Entzuckerung bei ansteigender Acidosis bis 22,4 β-Oxybuttersäure! Erst durch Fett-Gemüsetage zucker- und acidosefrei und Erhöhung der Toleranz auf + 50 *g* KH. Dabei wurde ein annähernd normaler Blutzucker erreicht, 0·124 %, und eine Gewichtszunahme von 5 *kg* nach ca. 7wöchiger Behandlung. Entlassung!

Nach der Entlassung Wohlbefinden. Urin nie mehr noch untersucht. Diätvorschrift kaum einzuhalten.

Im Jahr 1923 Conception! Am 12. November 1923 im achten Monat ein drei Pfund schweres Kind geboren (Steißgeburt), das während der 3 ersten Monate schwere Ernährungsstörungen durchmacht, häufig Hautgeschwüre und Ekzeme hinter den Ohren hatte, aber dann völlig gesund wurde.

Mitte März 1924 plötzliche Erkrankung der Patientin mit Fieber, Husten, Auswurf, Aufnahme am 18. März 1924 in schwerem Coma diabet.: Tod 4 Monate nach der Entbindung an schwerer, therapeutisch unbeeinflußbarer Kreislaufsschwäche, trotzdem durch reichliche Insulinierung und KH-Zufuhr der Urin zucker- und acidosefrei wurde.

Obduktion: Frische käsige Pneumonie des rechten Oberlappens, nebst geringen tuberkulösen Veränderungen in anderen Lungenabschnitten; leichte Hypoplasie des Uterus.

Ähnlich ein zweiter Fall:

Ehefrau Hildegard Weck., geb. 1889. April 1919 ausgedehnte Furunkulose, erst im September 1919 im Urin 3 % Zucker und Säure festgestellt, die auch auf KH-Beschränkung nicht schwanden. Einige Jahre vor Feststellung der Zuckerkrankheit Abort und 1 Partus. Das Kind starb während der Geburt.

Klinische Beobachtung vom 13. Februar bis 6. März 1920. Sehr guter Ernährungszustand. Ziemlich schwerer Diabetes: Nüchternblutzucker = 0·227%. Im Urin bei 100 KH = 4·6% = 69 *g* Zucker, geringe Acidose. Trotz wochenlanger KH-freier Kost keine Aglykosurie, keine nennenswerte Verminderung des Blutzuckers und dauernde mäßige Acidose (5–8 *g* β-Oxybuttersäure täglich). Bei der Entlassung bei 100 KH d. Kost: 42 *g* Ges.-Zucker, bei KH-freier Kost 11 *g* Ges.-Zucker, mäßige Acidose.

In der Folgezeit zu Hause mäßige KH-Beschränkung. Fast 1 Jahr später, am 26. Februar 1921, Geburt eines gesunden Mädchens von 3750 *g*. In der Schwangerschaft völliges Wohlgefühl, keinerlei diabetische Beschwerden! Das Kind wurde nicht genährt und soll am 13. Lebenstag an einem Herzfehler gestorben sein.

Nach der Entbindung Zunahme von Polydipsie, Intertrigo, Furunkel, am 9. November 1921 Tod im diabetischen Coma.

Am bemerkenswertesten ist ein dritter Fall unserer Beobachtung: eine Diabetische, die in kurzer Frist zwei aufeinanderfolgende Schwangerschaften durchmacht. Das erstemal wird ein leichter Diabetes in einen mittelschweren mit starker Acidose trotz positiver KH-Toleranz verwandelt. Die Unterbrechung der Schwangerschaft ändert den schweren Charakter sofort, die Toleranz steigt, die vorher erhebliche Acidose verschwindet vollkommen. Bei der zweiten Schwangerschaft übt die Schwangerschaft überhaupt keinen Einfluß auf die Stoffwechselstörung und die Acidose fehlt völlig; es wird am 18. Mai 1923 ein normales Kind — freilich etwas zu früh — geboren, das die Mutter selbst nährt und das gesund blieb. Trotz erheblicher diätetischer Vernachlässigung im Hause ging es der Patientin im Juli 1925 noch gut.

Gravidität bedeutet für eine Diabetische zweifellos eine Schädigung der Inselfunktion, die ich durch den infolge der Schwangerschaft und der hierdurch zunehmenden Körperzellenmasse erhöhten Insulinbedarf erklären möchte, der also gesteigerte Ansprüche an den Inselapparat stellt. Eine weiter unten (S. 216) von mir mitgeteilte eigne Beobachtung bei einer der Bauchspeicheldrüse größtenteils beraubten Patientin spricht meines Erachtens durchaus in diesem Sinne. Liegt keine Acidose vor, so kann die Sache bei sorgsamer diätetischer Einstellung unter Umständen gut ablaufen. Es kann sogar in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft die Glykosurie abnehmen (v. Noorden[1]). Da auch gesunde Schwangere, wie ich mich selbst mehrfach überzeugt habe, auf KH-Entziehung, bzw. -Beschränkung mit ausgesprochener Acidose reagieren können, darf man also nicht ohne weiteres eine mit Acetonurie einhergehende Zuckerausscheidung bei einer Schwangeren als eine echt diabetische oder gar prognostisch ungünstige betrachten! In anderen Fällen aber hält auch die beste Diätetik den ungünstigen Verlauf nicht auf (F. Hirschfeld[2], F. Umber[3]). Liegt eine erhebliche diabetische

[1]) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 1917. — [2]) F. Hirschfeld, Brit. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 23. — [3]) Umber, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 28.

Acidose vor, oder war bereits vor der Schwangerschaft ein ungünstiger Einfluß von Menstruation auf Toleranz und besonders auf Acidose erkennbar, dann darf man den weiteren Ablauf der Schwangerschaft nicht riskieren. Dann empfiehlt sich vielmehr die möglichst frühzeitige Unterbrechung der Schwangerschaft. Darauf habe ich bereits auf Grund meiner Erfahrungen über Coma in der Schwangerschaft hingewiesen. Ob eine geschickte Diät-Insulinbehandlung diabetischer Schwangerer im stande sein wird, die Schwangerschaftsunterbrechung überflüssig zu machen, muß die zukünftige Erfahrung lehren. Ich halte das für möglich.

Von größter Bedeutung ist die richtige Erkennung und die prognostische Beurteilung der Schwangerschaftsglykosurie, jener zur Gruppe der extrainsulären Glykosurien gehörenden harmlosen Zuckerausscheidungen, bei denen in der Regel die subjektiven und objektiven Zeichen des echten Diabetes fehlen.

Zur Feststellung des diabetischen oder harmlosen Charakters einer derartigen Glykosurie bedarf es stets einer kurzfristigen klinischen Beobachtung. Dieselbe muß darüber wachen, ob diabetische Symptome vorliegen: Polydipsie, Polyphagie, Polyurie, Pollakisurie, Pruritis, Furunkulose.

Ferner muß der Nüchternblutzuckerwert geprüft werden. Ist derselbe normal oder annähernd normal (auch normale oder harmlos glykosurische Schwangere können nach unserer eigenen Erfahrung Blutzuckerwerte bis 0·15% aufweisen!), so muß die Blutzuckerkurve nach peroraler oder intravenöser Belastung mit Traubenzucker festgestellt werden, in dem bereits oben angeführten Sinne (s. S. 178).

Da wir aber bei den harmlosen Glykosurien ebenso wie bei gesunden Schwangeren verzögerte alimentäre Hyperglykämien gar nicht so selten erlebt haben, läßt auch dieses Verfahren nur im Falle eines normalen Verhaltens einen Rückschluß auf die Harmlosigkeit der Zuckerausscheidung zu.

Ferner ist die Glykosurie der insulären Diabetiker in viel höherem Maße von Menge und Art der KH-Zulagen abhängig, wie bei der harmlosen Schwangerschaftsglykosurie, welch letztere sich überdies insulinrefraktär verhält.

Die extrainsuläre Glykosurie der Schwangeren ist in der Regel gutartiger Natur und pflegt nach der erfolgten Geburt zu verschwinden. Eine zu starke KH-Belastung sollte aber auch in solchen Fällen ebenso vermieden werden, wie der Genuß von Süßigkeiten. Denn wir haben die Erfahrung gemacht, daß auch Schwangerschaftglykosurien eine Progredienz bei wiederholten Schwangerschaften aufweisen können, wofür ich folgendes Beispiel aus meiner Erfahrung beibringen kann:

Lilly Rü., 24jährige Ehefrau. Bei der Mutter der Patientin wurde um das 30. Lebensjahr Zucker festgestellt, sie hat 4 Jahre lang strenge Diät eingehalten, seitdem aber nur noch leichte KH-Beschränkung, lebt und ist sonst gesund. Die Mutter der Mutter ist 76 Jahre alt und leidet an leichtem Diabetes, Vater der Mutter war ebenfalls zuckerkrank, ist an anderer Erkrankung gestorben. Ferner sind mehrere Brüder der Patientin zuckerkrank und mehrere Vettern mütterlicherseits. Der Diabetes ist bei allen leicht. Die meisten halten gar keine diätetischen Vorschriften ein und fühlen sich trotzdem wohl, doch scheint ein Familienmitglied sich durch zu reichlichen KH-Genuß verschlechtert zu haben und seitdem strengere Diät einzuhalten. – Patientin selbst hatte als Kind Masern und Scharlach, später leichte Influenza und Bronchitis, war sonst nie ernstlich krank. Im Januar 1920 wurde im 3. Monat der ersten Gravidität bei zufälliger Urinuntersuchung nach leichter Grippe ein Zuckergehalt von 0·3 % im Urin festgestellt, der allmählich im Laufe der Gravidität bis 1·2 % stieg. Blutzuckeruntersuchungen am Anfang und Ende März 1920 ergaben Nüchternwerte von 0·133 und 0·140 *g*-%. In den folgenden Monaten leichte KH-Beschränkung bis zur Entbindung. Drei Tage nach dieser enthielt der Urin bei gemischter Kost nur noch 0·3 % Zucker, und war 4–6 Wochen später ohne diätetische Einschränkung zuckerfrei. September 1921 Beginn der zweiten Gravidität; im Oktober 1921 ergab die Urinuntersuchung wieder einen Zuckergehalt von 0·6 %, keine Acidose. Dezember 1921 Dextroseversuch: Blutzucker nüchtern **0·140**, $^1/_2$ Stunde nach 100 *g* Dextrose per os 0·230, nach 1 Stunde 0·200, nach $1^1/_2$ Stunden 0·184, nach 2 Stunden 0·165 *g*-%; in diesen 2 Stunden wurden 6·7 *g* Zucker (bis zu 4·20 % [!] in den Einzelportionen) ausgeschieden. Die Glykosurie stieg in der Tagesharnmenge wieder zu Ende der Gravidität bis auf 1·2 % bei einer Diät von 60–84 *g* KH und wöchentlich einem KH-freien Tage. Irgendwelche diabetische Beschwerden bestanden nie. 2–3 Wochen nach der Entbindung hörte die Glykosurie auf, trotzdem Patientin gemischte Kost aß und nur Zucker vermied. Im Oktober 1922, 4 Monate nach der Entbindung, nahm Patientin auch Süßigkeiten zu sich, es zeigte sich daraufhin aber wieder 0·3 % Zucker im Urin. Seitdem genießt sie wieder nur etwa 84 KH täglich, an Feiertagen hat sie dann und wann allerdings auch etwas Kuchen gegessen – Erneute klinische Beobachtung vom 3. bis 6. Januar 1923: Urin bei 108 KH zuckerfrei, bei 304 KH, darunter 75 *g* Zucker, zuckerhaltig (0·6 % = 6·6 *g*). Nüchternblutzucker 0·114 *g*-%. Zweiter Dextroseversuch: Blutzucker nach 100 Dextrose nach $^1/_2$ Stunde 0·278, nach 1 Stunde 0·244, nach $1^1/_2$ Stunden 0·222, nach 2 Stunden 0·211. Während dieser Zeit Glykosurie von 4·8 *g*, maximal 0·81 % in den Einzelportionen. Zur Zeit (Mai 1924) bei gewöhnlicher Kost dauernd aglykosurisch.

Anderseits haben wir, worauf ich bereits oben hingewiesen habe, Übergänge von extrainsulären Glykosurien zum echten Diabetes wiederholt erlebt („Zwischenstufen" von Umber u. Rosenberg[1]).

Ja, einmal erlebte ich[2]) sogar, daß eine Schwangere meiner Stoffwechselabteilung mit einer ausgesprochenen Glykosurie harmlosen Charakters trotz hoher Kohlenhydrattoleranz von 436 *g* KH(!) und trotz dauernder sachgemäßer diätetischer Behandlung ganz unvermittelt in ein echtes Säurecoma verfiel, in welchem sie schnell zu grunde ging! Glücklicherweise scheint das eine bisher ganz unerhörte Ausnahme von der Regel zu sein:

[1]) Umber u. Rosenberg, Zeitschr. f. klin. Med. 1924. – Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 13. – [2]) Umber, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 28.

Erna Co., 31jährige Ehefrau. Muttersmutter mit etwa 50 Jahren zuckerkrank geworden, sonst keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie. Patientin hat vor 10 Jahren an Diphtherie, früher viel an Halsentzündungen gelitten, 1 Abort und 3 Partus durchgemacht, war sonst nie ernstlich krank. Bei der Aufnahme am 30. August 1919 besteht seit Ende Februar wieder eine Gravidität, seit 5 Wochen starkes Jucken am Genitale und Oberschenkeln. Vor $3^1/_2$ Wochen wurde deshalb der Morgenurin auf Zucker untersucht, das Ergebnis war negativ; am 27. August dagegen ergab die Harnuntersuchung 4·1%, kein Aceton. Diabetische Erscheinungen außer dem Juckreiz bestehen nicht. – Befund: Kräftige, gesund aussehende Frau im 7. Graviditätsmonat, ohne krankhaften Befund an den inneren Organen. 1. September: Nüchternblutzucker 0·156. Bei Zufuhr von 175 KH werden 41 *g* Zucker im Urin augeschieden und 1·8 *g* β-Oxybuttersäure, dabei auffallend niedrige Urinmengen von 700 bis 900 cm^3. 3. September: Nach 2 Gemüsetagen zuckerfrei bei einer NH_3-Ausscheidung von 2·19 *g* und 31·3 *g* β-Oxybuttersäure. 7. September: Bei KH-freier Kost keine meßbare Glykosurie, β-Oxybuttersäure-Ausscheidung von 20–30 *g*, NH_3 2–3 *g*, trotz Zufuhr von 40 *g* $NaHCO_3$. 8. September: Blutzucker auf 0·107% abgesunken. Wegen der dauernd hohen Acidose werden 3 Reistage eingeschaltet, an denen 380–476 KH gereicht und 2–10 *g* Zucker ausgeschieden werden; dabei geht die β-Oxybuttersäure-Ausscheidung auf 3 *g*, die des NH_3 auf 0·8 *g* zurück. 12. September: Am folgenden Gemüsetag und KH-freien Tag bleibt Patientin zuckerfrei, die β-Oxybuttersäure steigt wieder bis 12·6 *g*, das NH_3 bis 2·29 *g*, deswegen wieder 2 gemischte KH-Tage. Am Abend des 13. Septembers starkes Erbrechen, an diesem Tage kein Zucker, 13·1 *g* Oxybuttersäure, 3·3 *g* NH_3 im Urin. Am 14. September hält das Erbrechen an, starke Mattigkeit und Völlegefühl im Magen. An diesem Tage Urin zuckerfrei, enthält 6·5 g Oxybuttersäure, 1·93 *g* KH_3. Gegen Abend setzt ein ganz typisches Coma diabeticum ein, an dem Patientin trotz der sofort durch Kaiserschnitt ausgeführten Entbindung und Infusion von Lävulose und $NaHCO_3$-Lösung in 6 Stunden zu grunde geht.

Ich habe auch im Hinblick auf die bekannte Acetonurie gesunder Schwangerer (Porges u. Novak[1]) meiner Auffassung Ausdruck verliehen, daß eine „Dyszooamylia gravidarum", d. h. eine Insuffizienz der glykogenen Funktion der Leber der Schwangeren, hierbei zweifellos eine ursächliche Rolle spielen muß.

Die Ursache der harmlosen Schwangerschaftsglykosurie durch eine verminderte Nierendichtigkeit zu erklären, ist ebensowenig angängig, wie bei der Glycosuria innocens überhaupt. Insulären Charakters ist sie sicherlich nicht, sondern vielmehr eine extrainsuläre Reizglykosurie. Vermutlich spielen hier innersekretorische Vorgänge eine Rolle, die mit der Ovarien-, resp. Corpus luteum-Funktion (H. Küstener[2]) zusammenhängen und zuckermobilisierend wirken (erhöhter Sympathicotonus, Eppinger u. Heß, K. Motzfeld[3]). Vielleicht auch unmittelbare Leberschädigungen durch die Gravidität, die eine Dyszooamylie auswirken. Auch A. Gottschalks[4]) Beobachtungen über abnorm hohe und lange

[1]) Porges u. Novak, Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 1757. – [2]) H. Küstener, Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 1923, S. 362. – [3]) Ketil Motzfeld, Acta med. scandinavica 1922, Bd. 57, S. 10. – [4]) A. Gottschalk, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 26.

Hyperglykämie und Urobilinurie nach peroraler Lävulosezufuhr bei vielen Schwangeren sprechen in diesem Sinne.

Mit der Auffassung der Schwangerschaftsglykosurie als einer extrainsulären Reizglykosurie steht die Tatsache im Einklang, daß bei einem sehr hohen Prozentsatz von Schwangeren schon durch geringe Dosen von Phlorizin, die beim Gesunden überhaupt keine Wirkung haben, Glykosurien erzeugt werden können (Kamnitzer u. Joseph[1]), daß ferner bei Schwangeren leichter alimentäre Glykosurie erzeugt werden kann als bei Gesunden, sei es durch größere Gaben von Traubenzucker allein (Frank u. Nothmann[2]) oder durch kleine Traubenzuckergaben und Adrenalin (Roubitschek[3]).

---

[1]) Kamnitzer u. Joseph, Ther. d. Gegenw., Sept./Dez. 1921. — [2]) Frank u. Nothmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72. — [3]) Roubitschek, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 3.

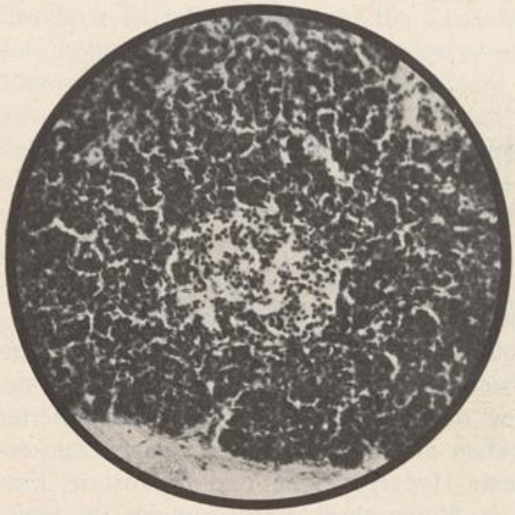
VI. Der insuläre Diabetes.

Weitaus die Mehrzahl aller Glykosurien sind Ausdruck eines echten Diabetes, den wir heute als Folge einer Insuffizienz des Inselapparates im Pankreas und eines daraus hervorgehenden Insulinmangels im intermediären Stoffwechsel ansehen. So entsteht dann eine tiefgehende, komplexe Stoffwechselstörung, deren bisher bekannte, wesentliche Züge sind: Störung der Glykogenspeicherung, verminderter Zuckerverbrauch in den Geweben und Störung im oxydativen Zuckerabbau. Folgen sind progrediente Hyperglykämie und Glykosurie, Entwertung der Kohlenhydrate im Stoffwechsel, Entgleisungen im intermediären Stoffabbau, die schließlich das Auftreten von Acetonkörpern (β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure, Aceton) zur Folge haben und letzten Endes zum tödlichen Koma führen. Da das Insulin nicht nur für den Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels im engeren Sinne bedeutsam ist, sondern auch für die Erhaltung des Protoplasmabestandes überhaupt, ist es begreiflich, daß mit fortschreitender Entwicklung des insulären Diabetes jener Zusammenbruch der Gewebe, das „break down of the tissues" (Allen) mehr und mehr in den Vordergrund tritt, das dem schweren Krankheitsbilde in seinen letzten Stadien das charakteristische klinische Gepräge verleiht.

Wenn wir auch heute den Inselapparat im Pankreas als Ausgangspunkt aller dieser schweren Störungen des Stoffwechsels im echten Diabetes ansehen müssen, so sind doch die morphologisch-histologischen Befunde in der Bauchspeicheldrüse bisher noch nicht recht im stande, den Vorgängen der insulären Insuffizienz in jedem Falle eine anatomische Grundlage zu geben, worauf auch Benda kürzlich wieder mit Recht hingewiesen hat. Es sind eben weniger morphologisch-histologische als physiologische und klinische Tatsachen, welche die ätiologische Beziehung des Inselapparates zum Diabetes erkennen lassen, wenn es auch oft genug gelingt, histologische Veränderungen des Inselapparates, wie Atrophie, hyaline Degeneration der Inseln beim Diabetischen nachzuweisen. Als charakteristisches Beispiel hierfür verweise ich auf die

beigefügten Abb. 15, 16, 17[1]), in welchen der Unterschied der normalen und schwer hyalin veränderten Pankreasinseln bei einem schweren Diabetiker sehr schön zum Ausdruck kommt.

Abb. 15.



Normale Pankreas-Insel.
Ocul. 1, Obj. 4 (Leitz).

Abb. 16.

Hyaline Degeneration der Inseln bei schwerem Diabetes.
Ocul. 1, Obj. 3 (Leitz).

Was die klinischen Erfahrungen über das Pankreas als diabetogenes Organ angeht, so ist der Zusammenhang nachweislicher pankreatischer Störungen mit einem sich entwickelnden Diabetes nur in einer Minderzahl der Fälle zu erbringen.

Zuweilen bestehen deutliche Anzeichen einer Resorptionsstörung im Darm, die auf Störungen in der äußeren Sekretion der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen sind. In solchen Fällen fällt zunächst die Angabe des Kranken auf, daß er häufigere Stuhlgänge habe als normal. Diese Stühle brauchen deshalb keineswegs durchfällig zu sein, sondern sind meist mehr von breiiger oder auch grobkalibriger, massiger Beschaffenheit. Der üble Geruch derselben sowie die graue Farbe wird gewöhnlich von dem Kranken selbst bemerkt und ist vorzugsweise auf den Reichtum an Fett und dessen Zersetzungsprodukten zurückzuführen. Die Resorption

[1]) Ich verdanke diese Abbildungen der Freundlichkeit unseres ehemaligen Prosektors Prof. Dr. Ceelen.

des Fettes pflegt beim behinderten Zufluß oder völligen Abschluß des Pankreassekretes vom Darm schwer gestört zu sein, so daß 60 und mehr Prozent des in der Nahrung zugeführten Fettes im Stuhl wieder auftreten. Zum Nachweis geringerer Grade gestörter Fettresorption bedarf es eines exakt angestellten Ausnutzungsversuchs. Die Störung der Fettresorption kann so weit gehen, daß das Fett direkt flüssig wie Öl aus dem After rinnt und in erhärteten, stearinartigen Klumpen und Schollen

Abb. 17.

Dieselbe hyalindegenerierte Insel in starker Vergrößerung.
Ocul. 1, Obj. 7 (Leitz).

dem Stuhlgang beim Erkalten aufliegt (Steatorrhoe). Solche Fälle sind aber selten. Man erkennt den Fettreichtum an der grauschmierigen, salbenähnlichen Beschaffenheit des Stuhles und den zahllosen Fettschollen, Fettsäure- und Seifennadeln bei mikroskopischer Betrachtung. Sie treten deutlich hervor, wenn man dem mikroskopischen Präparat einige Tropfen Sudan III hinzufügt. Die Fettspaltung pflegt nach unseren Beobachtungen völlig oder nahezu völlig erhalten zu sein, und zwar wohl deshalb, weil fettspaltende fermentative Kräfte auch von anderen Organen als dem Pankreas, so vor allem von der Darmschleimhaut, geliefert werden (Umber u. Brugsch[1]). Die Verseifung der abgespaltenen Fettsäuren pflegt indessen eine mangelhafte zu sein,

[1]) Umber u. Brugsch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 45, S. 164.

wegen des Alkalimangels im pankreassekretlosen Darm, und erreicht besonders hohe Grade, wenn gleichzeitig eine diabetische Acidosis besteht.

Zu den charakteristischen Kennzeichen des sog. Pankreasstuhles gehört auch die mangelhafte tryptische Verdauung, die man schon an der völlig erhaltenen Querstreifung der Muskelfasern und den darin erhaltenen Kernen bei der mikroskopischen Besichtigung des Stuhles erkennt, am besten nach Verabreichung der Schmidtschen Probekost:

Morgens: $^1/_2$ *l* Milch oder Tee oder Kakao, mit Milch oder Wasser gekocht, dazu 1 Semmel mit Butter und 1 weiches Ei.

Frühstück: 1 Teller Haferschleimsuppe mit Milch gekocht, durchgesiebt (Salzzusatz erlaubt), eventuell statt dessen Mehlsuppe oder Porridge.

Mittags: $^1/_4$ Pfund gut gehacktes mageres Rindfleisch, mit Butter leicht übergebraten (inwendig roh!). Dazu 1 Portion durchgesiebten Kartoffelbrei

Nachmittags: Wie morgens, ohne Ei.

Abends: $^1/_2$ *l* Milch oder 1 Teller Suppe (wie zum Frühstück). Dazu 1 Semmel mit Butter, 1–2 weiche Eier oder Rühreier.

Rotwein, dünner Kaffee zur Milch, Bouillon und etwas gewiegter Kalbsbraten erlaubt. Schmidt empfahl zur Aufdeckung der Steatorrhoe Zugabe von 50 *g* feingeschnittenem, fettem Schinken, bzw. 50 *g* Butter.

Man muß sich aber bewußt sein, daß diese Probekost zur Pankreasfunktionsprüfung ziemlich KH-reich ist und ca. 100 *g* KH enthält. Man muß also gegebenenfalls eine je der Schwere der Diabetes angepaßte KH-Verkürzung darin vornehmen.

Auch die von A. Schmidt eingeführte „Säckchenprobe" ist zur Prüfung der Kernverdauung in den Muskelfasern geeignet.

Sie besteht darin, daß kleine Stückchen ganz frischen Fleisches von etwa 0·2 cm^3 Größe, in kleine Gazebeutelchen gebunden und in eine Oblatte gehüllt, hinuntergeschluckt werden. Die mit einem Faden versehenen Beutelchen sind leicht im Stuhlgang wieder aufzufinden und die darin befindlichen Fleischfasern können dann als Zupfpräparat oder mit dem Mikrotom geschnitten und gefärbt mikroskopisch beurteilt werden. Das völlig intakte Erhaltensein der quergestreiften Muskelfasern sowie der Kerne spricht für das Fehlen des pankreatischen Saftes im Darm.

Schmidt-Kashiwado haben die Brauchbarkeit der Kernprobe dadurch erhöht, daß sie von Merck ein fertiges, in Kapseln à 0·25 *g* zu beziehendes Präparat von Gewebskernen herstellen lassen, die aus Thymus isoliert, mit Eisenhämatoxylin gefärbt und zur leichteren Erkennung mit Lykopodiumkörnern vermengt sind. Dieses Präparat schluckt der Patient mittags mit der Probekost. Finden sich die gefärbten, durch die beigemengten Lykopodiumkörner mikroskopisch leicht erkennbaren Kerne unverdaut in genügender Zahl oder sogar in Haufen in den nächsten Stühlen, so spricht dieses — bei Fehlen einer abnorm beschleunigten Peristaltik — für eine erhebliche Störung der Pankreassekretion.

Diese mangelhafte Fleischverdauung erklärt auch den hohen Stickstoffgehalt der Faeces bei Fehlen des Pankreassaftes im Darm; eine Erscheinung, die man als „Azotorrhöe" bezeichnet hat. So hat Weintraud[1]) in einem Fall von Pankreaserkrankung 42—46% des Nahrungseiweißes unausgenutzt durch den Kot wieder abgehen sehen. Dabei ist in der Regel — wenigstens in vorgeschritteneren Fällen — Trypsinmangel im Stuhlgang nachweisbar mittels der Großschen Caseïnmethode, bei vorhandenem Erepsin (Kestner), dem albumosen- und peptonspaltenden Ferment des Darmsafts.

Ein erhöhter Diastasegehalt in dem morgendlichen Nüchternharn spricht nach Wohlgemuth[2]) bei verringerter Diastase in den Faeces für partiellen oder totalen Verschluß der Pankreasausfuhrgänge.

Unverdaute Stärkekörner im Probestuhl, durch Zusatz von Lugolscher Lösung kenntlich gemacht, sprechen ebenfalls für Störung der Bauchspeichelabsonderung.

Das Winternitzsche Pankreasdiagnostikum (Monojodbehensäure-Äthylester) kann nach meinen ausgiebigen Erfahrungen unter den erwähnten diagnostischen Hilfsmitteln zur Erkennung von Pankreaserkrankungen mit Nutzen herangezogen werden.

Diese Probe beruht darauf, daß nur die Pankreaslipase, nicht aber die Magendarmlipase Äthylester gewisser Fettsäuren zu spalten im stande ist. Die Funktionsprüfung wird in der Weise angestellt, daß morgens nüchtern 3—4 cm^3 des Diagnostikums gleichzeitig mit einem Probefrühstück verabreicht werden. Drei Stunden später tritt beim normalen Menschen eine schwache Jodreaktion im Harn, bzw. im Speichel auf und läßt sich viele Stunden lang bis zum nächsten Tag verfolgen. Das Vorhandensein dieser Jodreaktion beweist zureichende Pankreasfunktion, fehlende Jodreaktion spricht für Pankreasinsuffizienz.

Diese Methode hat nach unseren eigenen Erfahrungen den Nachteil, daß auch bei zwei anderen Krankheitsgruppen: beim Ikterus und bei der Achylia gastrica die Jodspaltung ausbleibt. Freilich kann ja die Pankreasfunktion bei solchen Störungen auch Not gelitten haben und deshalb die Probe positiv ausfallen. Anderseits habe ich noch keinen Pankreasfall gesehen, bei dem das Winternitzsche Diagnosticum wie vom Normalen gespalten worden wäre!

Die Löwische Adrenalin-Mydriasis pflegt nach meinen Erfahrungen bei einer nicht unbeträchtlichen Zahl von schweren Diabetikern positiv auszufallen. Immerhin ist sie zu unsicher, als daß man aus ihrem Fehlen oder Vorhandensein bestimmte Schlüsse auf die Beteiligung des Pankreas ziehen dürfte.

---

[1]) Weintraud, Die Heilkunde. 1898, H. 2. — [2]) Wohlgemuth, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 3 (Methode!).

Die Reaktion wurde von Löwi angegeben, auf Grund der Vorstellung, daß der inneren Funktion des Pankreas hemmende Wirkungen auf den Sympathicus zukommen, nach deren Wegfall die sympathischen Nervenendigungen (auch in der Pupille) für specifische Reizmittel, wie Adrenalin, überempfindlich werden. Löwi sah die Pupillenerweiterung durch Adrenalineinträufelung bei Hunden und Katzen auftreten nach Entfernung des Pankreas, während vorher Adrenalin die Pupille nicht zu erweitern vermochte. Auch bei einer gewissen Zahl von Diabetikern ließ sich die Adrenalinmydriasis nachweisen, daher die Einführung in die Klinik.

Die Reaktion muß so ausgeführt werden, daß dem liegenden Patienten 3 Tropfen einer 1‰igen Adrenalinlösung in den Conjunctivalsack eingeträufelt werden, und dies nach 5 Minuten wiederholt wird.

Schließlich läßt sich mittelst der Duodenalsonde unmittelbar aus dem Duodenum Pankreassaft gewinnen durch Verwendung des Katsch-Friedrichschen Ätherreflexes.[1]) Nach Injektion von 1 bis 4 cm^3 Äthersulf. wird bei normalem Pankreas nach 5 Minuten reichlich Bauchspeichel geliefert, der Trypsin, Diastase und Steapsin enthält.

Es können schwere Störungen der äußeren Pankreassekretion mit schwer darniederliegender Resorption im Darm und dadurch verursachter schwerer Ernährungsstörung vorliegen, ohne daß gleichzeitig ein Diabetes oder überhaupt eine nachweisbare Störung des Zuckerstoffwechsels besteht, wenn nämlich der Inselapparat intakt geblieben ist.

Daß selbst schwerste Schädigungen des Pankreas ohne manifeste Glykosurie verlaufen können, ist eine nur allzu bekannte klinische Tatsache. Daß man aber bei genauer klinischer Beobachtung zuweilen doch auch in solchen Fällen insuläre Schädigungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels ermitteln kann, beweist folgende klinische Beobachtung, die ich zusammen mit meinem Mitarbeiter M. Rosenberg erheben konnte.

Erna Neumann, 26 Jahre, Ehefrau. Außer Masern und englischer Krankheit immer gesund. Menses seit dem 16. Lebensjahre immer regelmäßig. Seit 1920 verheiratet. Erste Gravidität am 22. Juni 1923, in der Charité durch Kaiserschnitt (wegen engen Beckens) beendet. Darnach ganz gesund.

Am 19. August 1923 abends plötzlich erkrankt mit heftigsten Schmerzen in der linken Oberbauchgegend, so daß sie sich kaum rühren konnte, dazu Erbrechen, Schweißausbruch, Vernichtungsgefühl, Kollaps und Durchfälle. Der am nächsten Morgen gerufene Arzt nahm Uterusruptur an und überwies sie der gynäkologischen Abteilung, von wo sie wegen „Magenperforation" der chirurgischen Abteilung (Dr. *Neupert*) überwiesen wurde. Hier kam sie moribund an, deswegen zunächst nicht eingegriffen; wegen Glykosurie Verdacht auf akute Pankreasnekrose. In den nächsten Tagen langsame Erholung; unter Temperatur bis 39° entwickelte sich in der linken Oberbauchgegend eine Vorwölbung, die am 28. August incidiert wurde. Es zeigten sich reichlich Fettnekrosen auf dem Bauchfell und ein kindskopfgroßer Abszeß, der mehrere nekrotische Pankreasstücke enthielt. Das Fieber ging nun auf Tamponade allmählich zurück, doch traten bald immer wieder neue unregelmäßige Temperaturen auf, und aus der Wunde entleerten sich dauernd nekrotische Pankreas-

[1]) Katsch u. v. Friedrich, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 3.

sequester bis Fingergröße. Von der Incisionsstelle in der linken Oberbauchgegend aus ließ sich feststellen, daß das Pankreas bis über die Medianlinie hinaus sich in ein schwarzes nekrotisches Gebilde verwandelt hatte, von dem sich dauernd weitere Stücke durch die Incisionsstelle entleerten. Ende September, nachdem sich alle Sequester abgestoßen hatten, hörte das Fieber auf und Patientin erholte sich auffallend rasch. Aus der Wunde entleerte sich ein teils farbloser, teils blutig gefärbter Saft, in dem alle Pankreasfermente nachgewiesen werden konnten, und der zu einer beträchtlichen Hautreizung führte.

Die nach der Operation täglich vorgenommene Harnuntersuchung ergab regelmäßig eine beträchtliche Linksdrehung von 0·1 – 0·4% (Harnmengen meist unter 1 *l*), dabei positiver Seliwanoff und schwach + Nylander, nie Rechtsdrehung (Lävulosurie). Einstellung zunächst KH-frei, dann wegen leichter Acidose 50 KH täglich.

Äußere Pankreassekretion völlig intakt. Harndiastase vermehrt.

13. Oktober 1923. Blutzucker 0·115% (Bang). 15 *g* Dextrose in 40 *g* Wasser intravenös. Blutzuckerkurve: nach 3′ = 0·260, nach weiteren je 25′ = 0·159; 0·143; 0·143; 0·118, also normal! Dabei keine Glykosurie!

1. November 1923. Heftiger Schmerzanfall in der Nabelgegend, Kollaps, Schüttelfrost, Fieber bis 40°; Stockung des Sekrets. Nach 48 Stunden wieder Sekretabfluß, fieberfrei, Wohlbefinden. Keine Glykosurie bei gewöhnlicher Kost (tägliche Harnuntersuchung).

22. November 1923. Gleicher, weniger schwerer Anfall von 12 Stunden Dauer, keine Glykosurie.

Klagt jetzt dauernd über Schmerzen in der linken Oberbauch- und Lendengegend.

29. November 1923. Bei leichterem Anfall 0·38% (700 Harn) Linksdrehung, Nylander Spur, Seliwanoff +. Dauernd starke Pankreassaftsekretion aus der Wundfistel.

Seit Anfang Dezember gehäufte mittelschwere Anfälle mit unregelmäßiger Temperatur bei wenig KH (schlechter Appetit) und zeitweiser Stockung des Wundsekretes. Dabei am

Tag	Harnmenge	Nylander	Seliwanoff	Polarisation	Blutzucker %
8. Dezember	1300	Spur	+	0·79 l.	
9. „	1200	+		**2·18 r.**	
10. „	800	+		**0·42 r.**	
11. „	1000	Spur		0·08 l.	
12. „	800	0	Spur?	0·17 l.	0·164
13. „	800	0	„	0·15 l.	
14. „	900	0	„	0·24 l.	0·148

In den folgenden Tagen bei 120 KH minimale Linksdrehung (bis 0·18%).

21. Dezember 1923. Zweiter Dextroseversuch: 7^{30} Uhr erstes Frühstück mit 24 KH; 9^{45} Uhr Blutzucker 0·121; 9^{46} Uhr 15 *g* Dextrose intravenös: Blutzucker unmittelbar darnach und dann in Abständen von 25′: 0·297; 0·190; 0·146; 0·140; 0·122%, also wiederum normal! Bei 144 KH zuckerfrei!

29. Dezember 1923. Nüchternblutzucker 0·114.

Im weiteren Verlauf ab und zu leichtere pankreatische Attacken ohne Glykosurie oder Lävulosurie. Seit Mitte Januar Schluß der Fistel. Normale Temperatur.

23. Januar 1924. Wieder leichte Anfälle, Temperaturen bis 38·5°, Glykosurie bis 2% r. bei 1000 Urin.

25. Januar 1924. Blutzucker 0·117. Dann noch mehrere leichte Anfälle ohne Glykosurie. Normale Blutzuckerkurve.

2. klinische Beobachtung, 9. April bis 14. Juni 1924. Bauchdeckenabsceß, das sich spontan entleert. Nüchternblutzuckerwerte erhöht bis 0·157%. Zeitweise leichte Zuckerausscheidungen bis 8 *g* pro Tag.

Bei 20 Insulineinheiten + 18 KH = Senkung der Blutzuckerkurve von 0·112 bis 0·094%!

3. klinische Beobachtung, 29. Oktober bis 6. Dezember 1924. Bauchdeckenabsceß. Dabei leichte Glykosurie und Acidose. Blutzucker 0·132%. Nach Incision und Entfieberung: Bei 204 *g* KH = zuckerfrei, bei 290 *g* KH = 38·6 *g* Zucker. Blutzucker = 0·107%. Dextrosebelastete Blutzuckerkurve normal.

Anfangs Dezember bei 168 *g* KH = 23 *g* Zucker, bei 120 *g* KH = zuckerfrei.

4. klinische Beobachtung, 18. April bis 4. Mai 1925. Gravidität seit Dezember 1924. April 1925 zum 1. Mal diabetische Beschwerden: Polydipsie, Polyurie, geringe Glykosurie. Toleranzgrenze 150 *g* KH. Blutzucker 0·120–0·125%. Dextrosebelastete Blutzuckerkurve normal. Bei hoher KH-Belastung (224 *g* KH) Glykosurie bis 7 *g* täglich, die durch Insulin leicht zu beseitigen ist. (Insuläre Glykosurie!)

Am 8. Mai 1925 auf unsern Rat Unterbrechung der Schwangerschaft.

5. klinische Beobachtung, 22. bis 30. Mai 1925. Wesentlich erhöhte Toleranz. Bei 224 *g* KH keine Glykosurie mehr! Blutzuckerwert 0·125%, aber leicht pathologische Blutzuckerbelastungskurve: Nüchternblutzuckerwert = 0·125%.

9^{50}	15 *g* Dextrose intravenös
9^{55}	0·268
10^{20}	0·212
10^{45}	0·167
11^{10}	0·136
11^{35}	0·135

Diese gleichsam experimentelle Beobachtung eines sich entwickelnden echten Pankreasdiabetes Sandmeyerscher Form durch eine anatomisch verfolgbare schwere Pankreasnekrose, die das ganze Organ bis auf geringe Reste zerstört, ist sehr lehrreich. Sie zeigt, wie der Inselrest durch anfallsweise Störungen (Sekretstauungen mit Koliken!) jedesmal merklich insuffizient wird und zunächst Lävulosurie, dann Glykosurie mit Hyperglykämie hervorruft, die wieder mit Lävulosurie abklingt. Eine interkurrente fieberhafte Erkrankung (Bauchdeckenabsceß!) führt vorübergehend, aber prompt zu insulärer Schädigung mit vorübergehender Toleranzverschlechterung und deutlicher Acidose. Ebenso beeinträchtigt die Schwangerschaft die Inselrestfunktion, die sich nach Unterbrechung der Schwangerschaft aber wieder hebt.

Diese zweifellos insuläre Glykosurie kann demgemäß auch durch Insulininjektion beseitigt werden. Diese Insuffizienz des Inselrestes durch die Schwangerschaft wird zwanglos dadurch erklärt, daß der

Insulinbedarf, dessen Abhängigkeit von der gesamten Körperzellenmasse Allen zuerst betont hat, mit der Entwicklung der kindlichen Frucht wächst. Darum hebt die Beseitigung der Frucht wiederum die Toleranz. So erklärt sich gewiß auch die ungünstige Wirkung der Gravidität auf den insulären Diabetes überhaupt!

In einem meiner Fälle von sekundärem Pankreasdiabetes durch primäre Cholelithiasis bei einer 45jährigen Frau Ham... konnten wir die aufeinanderfolgenden Etappen der äußeren und inneren, insulären Pankreasfunktionsstörung in 4maliger eingehender klinischer Beobachtung im Laufe von 2 Jahren verfolgen, bis zur Entwicklung eines schweren Diabetes mit Acidose.

1. klinische Beobachtung (27. Mai bis 8. Juli 1920). Typische Gallensteinanfälle bei erheblicher Korpulenz. Urin zuckerfrei, auch nach Belastung mit 100 *g* Dextrose per os. Hyperglykämie im Nüchternblut 0·158%.

Seit Oktober 1920 schnelles Wachstum eines Tumors in der rechten Oberbauchgegend. Ab November 1920 öfters flüssiges Fett im Stuhl. Gewichtsabnahme.

2. klinische Beobachtung (2. April bis 15. Juli 1921). Typische, kopiöse Fettstühle. Ausnützungsversuch: 4 Tage à 80 *g* Fettzufuhr: Fettausfuhr im Stuhl 152 *g* = 48%, davon 117 *g* Fettsäuren (davon 110 *g* freie Fettsäuren) also normale Fettspaltung von 76% bei auffälligem Seifenmangel. Winternitzsches Diagnostikum (Monojodbehensäure-Äthylester) wird nicht gespalten. Fast völliger Trypsinmangel im Stuhl. Probefrühstück: normale Werte bei schlechter Amylolyse. Urin: Alb. 0, Sacch. 0. Kein Gallenfarbstoff. Blut $^{65}/_{90}$ Hämoglobin, normales Blutbild. Weder direktes noch indirektes Bilirubin im Serum. Nüchternblutzucker = 0·30%. Respiratorisch unbeweglicher, großer Tumor in der rechten Bauchseite, der als Pankreascyste zur Operation verlegt wird.

Operation 3. Mai 1921 (Dr. Neupert): Große Pankreascyste (3 *l* klarer, gelber Inhalt ohne Trypsin, ohne Gallenfarbstoffe, 8‰ Alb.). Derbe fibröse Cystenwand, völlig nekrotischer Pankreaskopf am Boden der Cyste, einige Fettgewebsnekrosen in der Nähe. Steingefüllte, entzündliche Gallenblase, erweiterter Cysticus, suprapapillarer Stein im Choledochus. Galle steril. Entzündliche Rundzelleninfiltration der Gallenblasenwand und des periportalen Bindegewebes in der Leber (Prof. Versé).

Entlassung am 15. Juli 1921. Urin eiweiß- und zuckerfrei, normal geformte Stühle. Beschwerdefrei.

Anfang Oktober 1921 plötzlich Durst, Polyurie, Pruritus vulvae bei allmählich wieder zunehmender Verschlechterung der Fettresorption.

3. klinische Beobachtung (24. Oktober bis 18. Dezember 1921). 5·7% Zucker im Urin bei zeitweiser Acidose. Blutzucker: 0·29%, Blutzuckerkurve nach 100 *g* Dextrose per os von typisch diabetischem Verlauf (Nüchtern: 0·216%; halb 10 Uhr 100 *g* Dextrose. 10 Uhr 0·425%, halb 11 Uhr 0·482%, 11 Uhr 0·540%, halb 12 Uhr 0·437%), dabei erhebliche 4tägige Glykosurie! Verschlechterung der Fettresorption: 60% Verlust bei normaler Spaltung. Bei KH-freier Kost zuckerfrei! Toleranz nach Diätkur 84 *g* KH. NH_3-Ausscheidung durchschnittlich 2 *g* pro die. Mit Diätvorschrift entlassen.

4. klinische Beobachtung. KH-Toleranz auf 0 gesunken. Nüchternblutzucker 0·175%. Durchschnittliche NH_3-Ausscheidung 3 *g* pro die. Durch diabetische Kur Hebung der Toleranz nur auf 36 KH möglich. Gewichtsabnahme 10 Pfund. Mangelhafte Fettresorption.

Auch in diesem Fall ist also das allmähliche Übergreifen der organischen Pankreaserkrankung auf den Inselapparat klinisch genau verfolgbar gewesen.

Sind bei einem Diabetiker gleichzeitig ausgesprochene pankreatische Resorptionsstörungen im Darm nachweisbar, so darf man auch die Schädigung des Inselapparates auf denselben krankhaften Prozeß in der Bauchspeicheldrüse zurückführen, der das Drüsenparenchym gefaßt hat. Meistens ist dieser pankreatitischer Natur. Derartige Fälle zeichnen sich in der Regel durch einen bösartigen, mit schnellem körperlichem Verfall einhergehenden Verlauf aus, wie folgende eigene Beobachtung zeigt:

30jährige Stewardeß J. Aufgenommen am 26. Februar 1907.

Mußte sich im Sommer 1906 wegen schnell verlaufender Zahnkaries 12 Zähne ziehen lassen. Seit 7 Wochen bettlägerig, großes Schwächegefühl und starke Abmagerung trotz viel stärkerer Nahrungsaufnahme wie in gesunden Zeiten. Viel Mehlspeisen, vor allem sehr viel Brot. Enormes Durstgefühl, so daß sie in der Nacht gewöhnlich 3 *l* Milch zu trinken pflegte. Schmerzen im Rücken, in den Beinen, häufig heftige Kopfschmerzen. Vorübergehend wie Schleier vor den Augen. Seit Beginn der Erkrankung fallen der Patientin ein eigentümlicher Geruch des Harns und vermehrte Stuhlgänge, 3–4 am Tage, auf. Die Krankheitserscheinungen entwickelten sich ziemlich plötzlich, im Verlaufe von wenigen Tagen, während sie bis dahin völlig leistungsfähig gewesen war.

Bei einem 5wöchigen Aufenhalt in Bombay vor 2 Jahren litt sie an einem Fieber(?), das damals auch noch andere Leute an Bord befallen hatte, sonst ist sie, abgesehen von Kinderkrankheiten, nie krank gewesen. Regelmäßig menstruiert, kein Partus. Sie stammt aus völlig gesunder Familie, Eltern und 4 gesunde Geschwister leben.

Patientin ist äußerst abgemagert und wiegt jetzt 80 Pfund, während sie vor 4 Jahren noch 130 Pfund und im Sommer 1906 noch 119 Pfund gewogen hat. Haut ist welk und trocken, Muskulatur äußerst dürftig, Fettpolster so gut wie völlig geschwunden. Normale Temperaturen.

Die Haut und Skleren sind weiß, keine Spur von Ikterus, typische Diabeteszunge, Rachenorgane ohne Besonderheiten, starker Acetongeruch aus dem Munde.

Patellarreflexe fehlen. Sonst normal unlösbare Reflexe, prompte Reaktion der Pupillen auf Lichteinfall und Akkommodation.

Thoraxorgane: Überall normaler Perkussionsschall über den Lungen und vesiculäres Atmen, nur über dem linken Unterlappen einzelne Rasselgeräusche. Kein Husten. Kein Auswurf.

Herz: Normal, regelmäßiger Puls, geringe Füllung der Arterie.

Abdomen: Aufgetrieben, Tympanie, geblähte Darmschlingen sichtbar, nirgends druckempfindlich.

Leber und Milz normal.

Stuhl: 3–4mal am Tage, ausgesprochener Fettstuhl! Fast stets Beimengungen von flüssigem Fett, welches zu einer dicken Kruste erstarrte. Beim Urinieren wurde offenbar jedesmal etwas flüssiges Fett aus dem Darm mitentleert, welches auf dem Urin schwamm, während der Katheterurin fettfrei war!

Bei einer Nahrungsaufnahme von 500 *g* Rahm, 300 *g* Milch, 6 Eiern, 100 *g* Butter, 1000 cm^3 Kaffee, 1000 cm^3 Tee, 500 cm^3 Bouillon, 150 *g* Grahambrot, 250 *g* Fleisch, 300 *g* Gemüse mit insgesamt 241 *g* Fett wurden ausgeschieden:

Am 5. März 1907 = 169·9 *g* Fett = 70 %
davon waren Neutralfett = 20·4 %
freie Fettsäuren = 48·6 %
Seifen = 31·0 %

Das Blutserum, das eine milchige Beschaffenheit zeigte (Lipämie), enthielt insgesamt 2·37 % ätherextrahierbare Substanzen, 1·36 % verseifbare.

Von diesem Tage an bis zum 6. April 1907 erhielt Patientin 3mal täglich 2 *g* Pankreon in etwas Bouillon vor den Mahlzeiten und gleichzeitig damit verschwand das flüssige Fett aus den nunmehr geformten Stühlen, um nach Absetzen des Pankreons wieder wie vorher aufzutreten, bei breiiger Konsistenz der Stühle.

Am Ende der Pankreonkur wurden in einer 3tägigen Fettstoffwechselperiode
aufgenommen an Fett insgesamt 510 *g*
ausgeschieden an Fett 208 *g* = 40·8 %
davon waren Neutralfett = 7 %
freie Fettsäuren = 50 %
Seifen = 43 %

Aus dieser Beobachtung geht hervor, daß die schwer darniederliegende Fettresorption durch die Pankreondarreichung durchaus günstig beeinflußt war, so daß die Resorption von 30 % auf 60 % des Nahrungsfettes anstieg, bei ungefähr gleicher Fettzufuhr. Auf die diabetische Stoffwechselstörung an sich hatte die Pankreondarreichung indessen keinen Einfluß.

Die KH-Bilanz war am 1. Tag der Pankreonkur, am 12. März 1907:
KH der Nahrung = 83 *g*
Gesamtzucker im Harn 139 *g* (3·3 % bei 4240 cm^3 Urin)
starke Acidosis! (0·3 % Linksdrehung im Harn nach der Vergärung).

Am 6. April 1907, am Tage nach dem Absetzen der Pankreonkur:
KH der Nahrung = 71 *g*
Gesamtzucker im Harn 113·1 *g* (3.9 % bei 2900 cm^3 Urinmenge)
Acidosis!

Während der ganzen Beobachtungszeit, die sich quantitativ auf die Nahrungszufuhr (täglich Zuwiegung!) sowie auf die Ausscheidung des Zuckers, der β-Oxybuttersäure und des Gesamt-N im Urin erstreckte, fiel immer auf, daß die Höhe der Glykosurie verhältnismäßig schwer diätetisch zu beeinflussen war, wenn es auch gelang, die Acidosis allmählich zum Verschwinden zu bringen, trotzdem Haferkuren wegen unüberwindlichen Widerwillens der Patientin nicht durchführbar waren. Nach etwa 3monatigem Aufenthalt auf der Abteilung wurde Patientin entlassen, am 18. Mai 1907. Eine Woche später Neuaufnahme in wesentlich verschlechtertem Zustand mit Ödemen. Tod am 1. Juni 1907 im diabetischen Coma.

Das Pankreas fand sich unserer Annahme entsprechend bei der Obduktion (Prosektor Dr. Hüter) schwer cirrhotisch verändert: Intensive Bindegewebswucherung mit Schwund und Atrophie der Drüsensubstanz, von der überhaupt kaum ganze Läppchen erhalten sind, sondern nur Reste, die von entzündlicher Infiltration umgeben sind. Die Ausführungsgänge erhalten und erweitert. Langerhanssche Inseln nicht hyalin, nicht vergrößert, spärlich an der Zahl, von schwieliger Bindegewebswucherung umgeben. Außerdem fanden sich verkäste retroperitoneale Lymphdrüsen, tuberkulöse Herde im linken Unterlappen und Steine in der Gallenblase.

Solche paradigmatische Fälle von Pankreasdiabetes mit auffälliger pankreatischer Resorptionsstörung sind indessen klinische Seltenheiten, und in der Regel auf Infekte der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen. Entzündliche Erscheinungen, die sich von den Gallenwegen her mehr oder weniger schleichend auf das benachbarte Pankreas ausdehnen (Sialangitis pancreatica), spielen dabei, wie in dem oben mitgeteilten Falle, eine Rolle. Seltener akute traumatische oder infektiöse Schädigungen, wie sie das Pankreas auf hämatogenem Wege treffen können. So hat Felix Hirschfeld[1]) darauf hingewiesen, daß nach Angina oder Influenza akute und subakute entzündliche Prozesse im Pankreas entstehen können, mit vorübergehenden Glykosurien, und nach Monaten oder Jahren durch Wiederholung derartiger Schädigungen zum chronischen Diabetes durch Pankreasatrophie oder Pankreascirrhose führen können, eventuell unter begleitender Leber- und Milzschwellung mit Urobilinurie, die eine Cirrhose vortäuschen können, aber unter antidiabetischer Kost sich nach einigen Monaten zurückbilden können.

Erworbene Lues lokalisiert sich selten so im Pankreas, daß sie dadurch zum Diabetes führt. Aus meinen Beobachtungen seien zwei derartige Fälle von syphilitischem Pankreasdiabetes hier angeführt:

Ein 41jähriger Hofbesitzer in Dithmarschen, der vom 20. bis 34. Lebensjahr schwersten Potus (Grog) getrieben, litt seit 5 Jahren an Gallensteinanfällen, häufig mit Ikterus und Frösten, die in jedem Jahr wiederholt auftraten. So hatte er bereits 21 Gallensteinanfälle überstanden, als er am 6. Mai 1907 mit einem syphilitischen Primäraffekt zu seinem Hausarzt kam. Antiluetische Behandlung wurde abgelehnt, und bereits im Juli 1907 waren ausgedehnte sekundäre Erscheinungen da, und nun wurde ein 4wöchiges Traitement mixte durchgeführt. Im September 1907 Rezidiv der Cholelithiasis. Am 14. Oktober 1907 eine seit ganz kurzem bestehende Polydipsie und 4·5% Zucker festgestellt. Erneute Schmierkur, die nach einer Woche vom Kranken abgelehnt wurde. Im Januar 1908 Ikterus mit remittierendem Fieber und cholelithiasisartigen schmerzhaften Anfällen in der Lebergegend, mit beträchtlicher Schwellung der Leber, Glykosurie von 4%. Am 9. Februar 1908 trat der Kranke bei mir in klinische Beobachtung ein, mit ausgesprochener Acidosis und auffällig renitenter Glykosurie, mäßiger Resorptionsstörung im Darme und sehr hinfälligem Allgemeinbefinden. Unter dauernden remittierenden Temperaturen und Entkräftung ging er im Koma zu grunde und es fanden sich: Erweichte Gummata in der Leber, deren eines zu einem größeren Absceß zwischen Leber und Bauchdecke geführt hatte. Die Gallenwege frei von Steinen und frei von entzündlichen Veränderungen. Gallengänge nicht erweitert.

Das Pankreas war besonders in seinem Kopfteil auffallend derb und verhärtet, das übrige Pankreas stark atrophisch und auffallend hart. Auf dem Durchschnitt vorzugsweise graues hartes Bindegewebe; bei stark vermindertem Drüsengewebe, dessen einzelne Läppchen durch dicke Bindegewebszüge getrennt und zur Atrophie gebracht sind.

In Anbetracht der schweren syphilitischen, gummösen Veränderungen in der Leber sowie der anamnestischen Entwicklung des Diabetes, der, rapid verlaufend, sich ganz akut am Ende des Sekundärstadiums entwickelte, darf man wohl annehmen, daß die

[1]) F. Hirschfeld, Deutsche med. Wochenschr. 1909, S. 137; ebenda 1912, S. 198.

chronisch entzündlichen Prozesse im Pankreas in direktem Zusammenhang mit der Syphilis standen, zumal die der syphilitischen Infektion vorausgegangenen Anfälle von Cholelithiasis nachweisliche entzündliche Veränderungen an den Gallenwegen nicht hinterlassen haben.

Besonders bemerkenswert ist ein zweiter Fall von syphilitischem Pankreasdiabetes, der nach einer Salvarsaninjektion jahrelang symptomlos blieb, aber schließlich doch an Diabetes zu grunde ging.

48jähriger Herr. Journ. VIII/284. Bis vor einem Jahr völlig gesund, abgesehen von einem harten Schanker im 36. Lebenjahr. Derselbe wurde mit zwei specifischen Kuren sachgemäß behandelt.

Ein Jahr bevor ich am 31. August 1910 zu Rate gezogen wurde, Beginn der jetzigen Erscheinungen; Häufiges lästiges Aufstoßen, dyspeptische Erscheinungen, unbestimmte Schmerzen im Epigastrium. Darnach vermehrte Durstgefühle, Trockenheit im Munde: 0·54% Zucker festgestellt. Seit ca. 5 Wochen auffallend voluminöser fetthaltiger Stuhl 2—4mal pro Tag. Vor zwei Monaten vorübergehender Ikterus. 18 Pfund Gewichtsabnahme in den letzten 5 Wochen.

Klinische Beobachtung vom 1. bis 21. September 1910:

Auffallende Abmagerung, graues Kolorit, kein Ikterus, subjektiv nur Druckempfindung im Epigastrium, mangelhafter Appetit; im Epigastrium, oberhalb des Nabels in der Gegend des Pankreas, quere walzenförmige druckempfindliche Resistenz, die dem 2—3fachen Volumen des Pankreas entspricht.

Am zweiten Tage nach der Aufnahme Zuckerbilanz:

$$\frac{147 \text{ KH der Nahrung}}{5{\cdot}4\,\%\ \text{Zucker} = 113{\cdot}4\,g}$$

Urin frei von Eiweiß, Acetessigsäure, Aceton, häufig reichliche Oxalate.

Stuhl: Grausilberglänzend, enthält flüssiges Fett, das nach dem Erkalten erstarrt (angeblich seit 5 Wochen gleichzeitig mit der rapiden Gewichtsabnahme). Ferner reichliche, völlig unverdaute Muskelfasern mit erhaltener Querstreifung und intakten Kernen.

Blutzucker: 0·14%. Wassermannsche Luesreaktion: positiv.

Ein zweitägiger Resorptionsversuch unter Carminabgrenzung des Stuhlganges ergibt:

Bei Zufuhr von insgesamt 23·24 g N
432 g Fett

Fettausscheidung in 1803 (!) g Kot = 322 g = 74%!
davon waren gespalten = 273·5 g = 85%.

Von den gespaltenen Fetten waren 76% freie Fettsäuren und 24% Seifen.

N-Ausscheidung im Kot in 2 Tagen = 2·41 g = 10% des Nahrungs-N (= 23·24 g).

Im Urin wurden ausgeschieden in 2 Tagen: Von 378 g KH der Nahrung 188·4 g Traubenzucker, von 23·24 Nahrungs-N = 18·46 g Harn-N.

Am 15. September 1910 0·4 g Altsalvarsan intramuskulär!

Patient hatte am selben Tag ein eigenartiges Gefühl in der Pankreasgegend, als ob etwas „durchginge", dabei nahm der walzenförmige Pankreastumor merklich an Volumen ab. Der Stuhl war von dem Tage an auffallend weniger fettreich und die Kohlenhydrattoleranz stieg andauernd. Patient nahm im Laufe des darauffolgenden Jahres andauernd an Gewicht zu, lebte jahrelang ohne jede Kohlenhydratbeschränkung und ohne Fettbeschränkung in der Nahrung, war dabei dauernd zuckerfrei und hatte normale Stühle. Von Resistenz in der Pankreasgegend war nichts mehr zu fühlen.

Eine weitere specifische Behandlung außer jener ganz im Beginn der Salvarsanära von mir selbst verabfolgten intramuskulären Salvarsangabe hatte nicht mehr stattgefunden. Der Patient ließ sich nicht mehr blicken, weil es ihm gut ging.

10 Jahre nach der ersten Beobachtung trat er erst wieder in meine erneute klinische Behandlung, nun mit einem schweren acidotischen Diabetes, dem er einige Monate später erlag.

Hier muß also die akute syphilitische, wohl gummöse Pankreatitis, die durch eine einzige Altsalvarsaninjektion so schnell zur symptomatischen Heilung kam, doch weitergeglimmt und schließlich zum schweren insulären Diabetes geführt haben. Ich bin überzeugt, daß man damals, im Beginn der Behandlung 1910, die Pankreaserkrankung hätte ausheilen können, wenn man mit ausgiebigerer specifischer Therapie vorgegangen wäre und sich nicht auf die einmalige „Therapia magna sterilisans" verlassen hätte, an die wir damals, im Stadium der Salvarsanerprobung, noch glaubten, und die ja in der damals üblichen Form sicherlich wirksamer war als eine einmalige Neosalvarsanapplikation von heute.

Unter den Pankreaserkrankungen, die beim Menschen zum Diabetes führen können, spielt die chronische Pankreatitis eine wichtige Rolle, worauf vor allen Dingen v. Hansemann[1]) hingewiesen hat. Infekte verschiedenster Art, wie Grippe, schleichende septische Erkrankungen, Koli- und Typhusinfekte dürften hier eine ursächliche Bedeutung haben. Durch endarteriitische, arteriosklerotische Veränderungen kann es zur Pankreatitis interstitialis angiosklerotica (Hoppe-Seyler) kommen, die beim Diabetes der älteren Leute Bedeutung gewinnen kann, sofern es sich hier nicht um extrainsuläre Reizglykosurien handelt, auf dem Boden cerebraler Gefäßerkrankungen.

Auch Neubildungen im Pankreas hat man als Ursache diabetischer Stoffwechselstörungen beobachten können, sowie Erkrankungen des Pankreas durch calculären Verschluß der Ausfuhrgänge. Die bei derartigen Störungen auftretenden Pankreaskoliken stellen krampfartige Schmerzanfälle in der Oberbauchgegend, vorzugsweise im linken Hypochondrium dar, deren differentialdiagnostische Abgrenzung von Gallensteinkoliken Schwierigkeiten machen kann. Ob das Ausbleiben reichlicherer Urinausscheidung nach stärkerer Flüssigkeitszufuhr in solchen Fällen als ein Hinweis auf Pankreaserkrankung zu betrachten ist, wie Hirschfeld[2]) meint, scheint mir zweifelhaft.

Für den echten Diabetes des Menschen ist das Pankreas offenbar das einzige diabetogene Organ, und eine hormonale Insuffizienz des Inselapparates die Ursache der in Rede stehenden Stoffwechselstörungen. Naunyn vertrat früher die Ansicht, daß als Ursache des menschlichen Diabetes Lebererkrankungen in Betracht kommen können, und sprach daher direkt von einem Leberdiabetes. In den Fällen, wo ein Diabetes

[1]) v. Hansemann, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 26. — [2]) F. Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1905, S. 1609.

sich im Anschluß an Lebererkrankungen, wie Cirrhosis hepatis, Gallensteinleiden mit entzündlichen Folgezuständen in den Gallenwegen und der Leber u. s. w., entwickelt hat, dürften aber konsekutive Veränderungen des Pankreas dafür verantwortlich zu machen sein. Das ist mit ein Grund, weshalb manche Chirurgen, z. B. Mayo-Robson[1]), auf frühzeitigen Eingriff bei chronischem Ikterus hindrängen, um pankreatischen Folgeerkrankungen durch rechtzeitige chirurgische Behandlung zum Stillstand zu bringen. So hat er 4 Fälle von Cholelithiasis operiert, welche von Glykosurie begleitet waren und von denen bei dreien nach der Operation der Zucker aus dem Urin verschwand. Bei einfacher Gallenstauung pflegt Glykosurie nicht aufzutreten und man darf also das Vorhandensein von Glykosurie neben Gallenstauung als Hinweis darauf betrachten, daß das Pankreas durch cholangischen Infekt in Mitleidenschaft gezogen ist. Es sind aber Fälle bekannt, in denen Erkrankungen der Leber mit Diabetes einhergingen und das Pankreas nachweislich gesund war. Naunyn[2]) verfügt über 3 derartige höchst bedeutsame Beobachtungen von Lebercirrhose mit Diabetes, in denen die genaue mikroskopische Untersuchung des Pankreas post mortem durch M. B. Schmidt durchaus normale Befunde ergab. In solchen Fällen ist heute die Erklärung naheliegend, daß der Diabetes durch histologisch damals nicht erkennbare, vielleicht sogar rein funktionelle Schädigungen des Inselapparates ausgelöst worden war. Mit großer Regelmäßigkeit findet man ja bei der Lebercirrhose Bindegewebswucherungen, zuweilen sogar sehr hochgradige, im Pankreas, die entweder als Folge der Leberveränderungen zu betrachten sind, oder, wie auch Simmonds[3]) hervorhebt, einer gemeinsamen Schädlichkeit, in der Regel dem Alkohol, ihre Entstehung verdanken.

Eine klinische Seltenheit ist der **Bronzediabetes,** der sich im Anschluß an eine primäre Lebercirrhose hypertrophischen Charakters entwickeln kann, welche offenbar cholangischer Natur ist. Daher wohl auch das anfallsweise Auftreten von fieberhaften Infektschäden, exacerbierendem Ikterus, Allgemeinstörungen, sogar hämoglobinurischen Attacken (W. Rindfleisch[4]), im Verlaufe der eminent chronischen Erkrankung. Milzschwellung, sogar Ascites, allmählich zunehmende bronzeartige Verfärbung der Haut durch reichliche Pigmentbildung (Hämosiderin, Hämofuscin) und schließlich diabetische Stoffwechselstörungen charakterisieren den weiteren Verlauf. Die Auffassung von Hanot u. Chauffard, die das Krankheitsbild zuerst beschrieben haben, daß der Diabetes hier-

[1]) Mayo-Robson, Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 136, 160. – [2]) Naunyn, Diabetes mellitus. 2. Aufl. 1906, S. 64. – [3]) Simmonds, Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 531. – [4]) W. Rindfleisch, D. Arch. f. klin. Med. 1918, Bd. 125, S. 188.

bei die primäre Erkrankung sei, ist sicher unzutreffend. Fast in allen Fällen sind schwere Veränderungen im Pankreas gefunden worden, wie wir sie als sekundäre Folgen der Cirrhose wohl kennen. So z. B. in dem Jahre hindurch beobachteten Fall von Rindfleisch, in welchem die Cirrhose mit Bronzefärbung dem Diabetes lange vorausging, und in welchem eine ausgesprochene Pankreascirrhose post mortem mikroskopisch, von Schridde festgestellt werden konnte. Auch Störungen der äußeren Pankreassekretion sind manchmal beobachtet worden (Anschütz).

Jedenfalls handelt es sich in den Fällen von sog. Bronzediabetes gleichfalls um insulären Diabetes, der auf sekundäre, im Verlauf der Lebercirrhose entwickelte Pankreasschädigung mit Inselläsionen zurückzuführen ist.

So gelingt es also, in einer gewissen Zahl von Fällen auch nachweisliche anatomische Läsionen des Pankreas in zweifellos ursächlicher Beziehung zu einem sich entwickelnden insulären Diabetes zu bringen. Bei den meisten Diabetikern indessen wird der Inselapparat insuffizient, ohne daß klinisch erkennbare Zeichen für eine sonstige Pankreasschädigung ermittelt werden können. Diese Insuffizienz des Inselapparats anders als durch die Folgeerscheinung des Insulinmangels für den Kohlenhydratstoffwechsel zu erkennen, ist vorerst nicht möglich. Solche klinisch erkennbare Folgeerscheinungen sind zunächst die Glykosurie. Der im Harn ausgeschiedene Zucker reduziert, vergärt und dreht die Ebene des polarisierten Lichts nach rechts, ist also Dextrose, das ist Traubenzucker. Daneben findet man, zuweilen bei schweren diätetisch nicht regulierten Diabetikern, seltener im Beginn der Erkrankung (s. Fall S. 216) etwas reduzierenden, vergärenden, linksdrehenden Zucker, i. e. Lävulose oder Fruchtzucker. Selten finden sich Spuren von Pentose. Auch Maltose ist im diabetischen Harn gefunden worden. Linksdrehende, nichtreduzierende und nichtgärende, gepaarte Glykuronsäureverbindungen, aus denen durch $^1/_2$ stündiges Kochen mit verdünnter Schwefelsäure freie rechtsdrehende, reduzierende Glykuronsäure abgespalten wird, sind nicht selten beim Diabetiker vermehrt.

Die Zuckerausscheidung beim Diabetiker ist keineswegs gleichmäßig, sondern unterliegt physiologischen Schwankungen, so daß das „Intensitätsminimum" in den späten Nacht- oder frühen Morgenstunden liegt, das „Intensitätsmaximum" in den späteren Vormittags- und späteren Nachmittagsstunden. Deshalb ist es zur praktischen Beurteilung eines Diabetesfalles durchaus erforderlich, nicht Einzelproben, sondern eine Durchschnittsprobe der gesammelten 24stündigen Harnmenge zu analysieren und die dabei ermittelte Zuckerausscheidung der 24stündigen

Nahrungsaufnahme gegenüberzustellen. Die Harnmengen pflegen mit zunehmendem Zuckergehalt anzusteigen: diabetische Polyurie. Der Zuckergehalt allein kann das nicht erklären, denn wir kennen genug Diabetiker, die trotz hoher Zuckerausscheidung völlig normale Harnmengen haben. Es muß den polyurischen Diabetikern die Fähigkeit verloren gegangen sein, das Wasser in den Geweben in normaler Weise zurückzuhalten. Der Insulinmangel steht damit sicher in ursächlichem Zusammenhang: durch Insulinzufuhr kann in solchen Fällen die Wasserretention in den Geweben wieder hergestellt, ja bis zur Ödemansammlung in gewaltiger Gewichtszunahme überkompensiert werden. Damit sinkt dann gleichzeitig die Wasserausfuhr im Harn. Abnormer Wasserverlust in den Geweben sind auch die Ursache der großen Gewichtsverluste und der Gewichtsschwankungen der Diabetiker, die wir ja durch Insulin weitgehend beeinflussen können. Folge dieser diabetischen Polyurie ist die Polydipsie, die vergeblich durch Flüssigkeitsaufnahme bekämpft wird, welche die welke trockene Beschaffenheit der Gewebe bei vorgeschrittenen Diabetikern nicht verändert.

Blutzucker und Harnzucker stehen keineswegs in so inniger quantitativer Relation, wie man sie bis vor kurzem annehmen mußte. Ausgiebige Erfahrungen über ihre gegenseitigen Beziehungen sind erst durch die verbesserten Methoden zum serienmäßigen Blutzuckernachweis, wie wir sie Bang verdanken, ermöglicht worden. Die Vorstellung, daß bei einer Überschreitung der oberen Grenze des normalen Blutzuckerwertes (0·13 %) Glykosurie auftreten müsse, ist heute nicht mehr zulässig. Wir sehen beim Stoffwechselgesunden nach KH-Zufuhr Blutzuckerwerte auftreten, die das Doppelte der Norm betragen und mehr, ohne daß Glykosurie einsetzt. Wir wissen ferner, daß Diabetiker zuckerfrei sein können, ohne daß darum ihr beträchtlich erhöhter Blutzucker auf die Norm gesunken ist, und wir wissen, daß leichte Diabetiker und harmlose Glykosuriker auch bei völlig normalen Blutzuckerwerten Zucker im Harn ausscheiden können.

Eine der merkwürdigsten Beobachtungen, die ich über die Inkongruenz von Blutzucker und Harnzucker habe machen können, ist folgende:

25jähr. Student Arthur La.., aus stoffwechselgesunder Familie. Außer Masern in der Kindheit nie krank. Mit $16^1/_2$ Jahren Infanterist, $1^1/_2$ Jahre an der Front, nie krank. 1916 Gelenkrheumatismus, fieberhafter, 4–5 Wochen bettlägerig. November 1917. Granatsplitter rechter Oberarm mit Fraktur und Radialislähmung, im Lazarett damals zuerst Spuren von Zucker im Urin gefunden. Fisteln, Sequesterbildung. 1920 Sehnentransplantation, schnelle Verheilung. April 1924. Doppelseitige Herniotomia inguinalis. Schnelle Heilung. Juli 1924. Plötzlich auftretende fieberhafte Osteomyelitis humeri dextri – darum Aufnahme auf die chirurgische Abteilung. Nie diabetische Symptome,

außer vermehrtem Durstgefühl und Gewichtsabnahme, vorübergehend, im Frühjahr 1918. Urin nie wieder untersucht. Patient hat sich nicht als krank betrachtet und gewöhnliche Kost genommen, bis zu seiner Aufnahme auf die chirurgische Abteilung. Dort am 4. Juli 1924 5·7% = 160 *g* Gesamtzucker im Urin, Aceton und Acetessigsäure reichlich, 18·4 *g* β-Oxybuttersäure. Nach 3tägiger KH-freier Kost 0·57% = 11·4 *g* Gesamtzucker im Urin, 13·2 *g* β-Oxybuttersäure, reichlich Acetessigsäure und Aceton. Nach 3 weiteren KH-freien Tagen im Urin kein Zucker mehr nachweisbar, bei starker Acidose. Von da ab (11. Juli 1924) stets zuckerfrei. Dabei z. B. am 14. Juli im zuckerfreien Harn 4·68 *g* β-Oxybuttersäure mit reichlich Acetessigsäure und Aceton und Blutzuckergehalt von **0·285%** (Bertrand). Langsames Verschwinden der Acidose bei Wechseltagen von KH-freier Kost und 18 *g* KH-Zulagen. Am 22. Juli 1924 bei zucker- und ketonkörperfreiem Harn **0·281%** Blutzucker. Zucker und Ketonkörper treten nun während der weiteren Beobachtung überhaupt nicht mehr auf! Vom 7. bis 10. August 1924 in quantitativer Beobachtung auf meiner Stoffwechselstation bei 65 *kg* Körpergewicht und 1570 Calorien mit 7·8 *g* N in der Kost und wechselnd KH-frei mit 108 *g* KH-Zulage; stets zuckerfrei und ketonkörperfrei, am 9. August = 9·0 *g* N und 0·91 *g* NH_3 im Harn, am 10. August = 5·8 *g* N und 0·49 *g* NH_3 im Harn, dabei am 9. August = **0·221 %** Blutzucker!

Völlig intakte Nieren!

Wenn auch im allgemeinen der leichte Diabetiker relativ niedrige Blutzuckerzahlen aufweist und der schwere Diabetiker höhere, so ist doch zweifellos der Harnzucker nicht einfach als ein über das zulässige Normalniveau erhöhter und darum nach den Nieren zu abgeflossener Zucker anzusehen! So einfach liegen die Verhältnisse bei weitem nicht. Ja, es erscheint nach den neueren Untersuchungen (Winter u. Smith u.a.) fraglich, ob der Blutzucker überhaupt in seinem ganzen Umfang harnfähig ist und ob nicht verschiedene stereoisomere Zuckerderivate im intermediären Stoffwechsel verschiedenen Aufgaben dienen. Auch die Vorstellung, der Schmiedeberg[1]) in der letzten Arbeit seines Lebens Geltung zu verschaffen versuchte, daß nämlich beim Diabetiker infolge Fortfalls einer Fermentwirkung eine unverbrennbare und nicht glykogenfähige Zuckerverbindung gebildet werde, aus der erst wieder in den Urin Zucker abgespalten werde, weist darauf hin, daß auch er nicht mit einfachen Verhältnissen der Zuckerverbindungen im diabetischen Stoffwechsel rechnen mochte. Unter den reduzierenden Substanzen im Blut spielen auch noch andere Kohlenhydrate als Traubenzucker, wie Glykuronsäure, Isomaltose, Maltose, Fruktose, Dextrine, eine Rolle, sowie der Restkohlenstoff (Stepp-Schumm), der aus nichtzuckerartigen, zum größten Teil unbekannten reduzierenden Substanzen besteht, sogar Ameisensäure und Acetaldehyd enthalten kann (Stepp).

Der absolute Nüchternblutzuckerwert allein ist für die Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellage noch nicht maßgebend. Form und Ablauf der Blutzuckerkurve bei verschiedener Kohlenhydratbelastung

[1]) O. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90, S. 1.

sind dabei von Wichtigkeit (s. S. 178). Ich kann darum auch Petrén[1]) nicht beistimmen, wenn er jeden Fall, bei dem auch nur einmal ein Zuckergehalt im Nüchternblut von 0·24% gefunden wird, darum schon als einen schweren rubrizieren will. Die Glykosurie braucht beim schweren Diabetiker, so meint er, diesen hohen Grad nicht zu erreichen, beim leichten Diabetes aber steigt sie nie über 0·23%. Die Frage, ob ein Diabetes zur leichten oder zur schweren Form gehört, ist überhaupt nicht immer leicht zu beantworten. Wenn ein Mensch in gutem Ernährungszustand geringe Zuckermengen bei leicht erhöhtem Blutzucker ausscheidet, eine hohe Kohlenhydrattoleranz hat und keinerlei oder nur geringfügige diabetische Beschwerden (Polydipsie, Polyurie, Pruritus, Furunkulose o. dgl.) aufweist, so hält die Einordnung als „leichter" Fall nicht schwer. Ebenso ist ein heruntergekommener abgemagerter Kranker mit hoher Zuckerausscheidung, Acidose, erheblicher Hyperglykämie und ausgeprägten diabetischen Symptomen leicht als „schwerer" Fall zu deuten.

Aber die große Zahl von Fällen, die auf einer Linie liegen, die diese beiden Typen verbindet, bedarf in der Regel einer wenigstens kurzfristigen genauen Beobachtung, um in ihrem Krankheitscharakter richtig erfaßt zu werden. Ein leichter Diabetiker kann durch diätetische Vernachlässigung zunächst einen schweren Eindruck hervorrufen, hohe Glykosurie sogar Acetonkörper aufweisen und allerhand ernste Beschwerden darbieten: Nach sachgemäßer Regelung der Kost stellt sich dann erst die wahre Natur heraus; Zucker und Acetonkörper im Harn verschwinden schnell, der Blutzucker sinkt auf die Norm oder nahezu auf die Norm, die Beschwerden verschwinden, die Toleranz steigt schnell und hoch an. — Anderseits kann ein diätetisch gut regulierter schwerer Fall mit niedriger KH-Toleranz und ausgesprochener Neigung zur Acidose sich zunächst viel harmloser darstellen, als seiner wirklichen Natur entspricht.

Darum erweist sich im allgemeinen eine kurzfristige Stoffwechselbeobachtung zur Orientierung über Prognose und therapeutischen Weg in den meisten Fällen als wünschenswert. Diese Beobachtung hat zu prüfen, wie sich der Kranke nach Beseitigung eines Kohlenhydratüberschusses aus der Kost auf eine bekannte KH- und Eiweißzufuhr einstellt, wie hoch seine KH-Toleranz ist, ob bei Beschränkung der Kohlenhydrate Acidose auftritt, wie hoch der Nüchternblutzucker nach einem kohlenhydratfreien Tage liegt und wie die Blutzuckerkurve nach Belastung mit Kohlenhydrat, bzw. Dextrose ausfällt.

Läßt sich binnen kurzem eine Toleranz von 80 bis 100 *g* KH erzielen, besteht auch bei KH-freier Kost keine Neigung zur Acidose,

[1]) Karl Petrén-Lund, Diabetes-Studier. 1923, Gyldendalske Boghandel.

überschreitet der Nüchternblutzuckerwert nach einem kohlenhydratfreien Tage nicht das Doppelte der Norm (also 0·2—0·26) und ist die Form der belasteten Blutzuckerkurve eine günstige, so kann man getrost annehmen, daß es sich um einen von Haus aus leichten Fall handelt.

Liegt dagegen der Nüchternblutzucker nach einem KH-freien Tag höher als das Doppelte der Norm, steigt die belastete Blutzuckerkurve schnell und dauernd hoch an, ist die Toleranz gegenüber Kohlenhydraten der Kost so gesunken, daß auch durch längere KH-freie N-arme Kostperioden keine Aglykosurie, sondern steigende Acidose erzielt wird, dann kann man sicher sein, einen schweren Diabetiker vor sich zu haben, der sich häufig auch durch eine ausgesprochene Eiweißempfindlichkeit kennzeichnet.

Die dazwischenliegenden Stadien können dann als mittelschwere Fälle gelten.

Unterscheidet sich der Umsatz und damit der Stoffverbrauch des Diabetikers von demjenigen des Gesunden?

Über diese Frage liegt heute eine gewaltige Literatur[1]) vor, aus welcher klar hervorgeht, daß hier die Verhältnisse beim diabetischen Menschen anders liegen wie beim pankreasdiabetischen Tier. Bei diesem letzteren ist eine um so erheblichere Stoffwechselsteigerung nachgewiesen, je schwerer das Krankheitsbild ist. Auch die Eiweißverbrennung ist hierbei stark erhöht, wohl deshalb, weil infolge der Kohlenhydratentwertung der Energiebedarf in erhöhtem Maße aus gesteigerter Eiweißzersetzung gedeckt werden muß. Anders aber liegen die Dinge beim diabetischen Menschen. Selbst calorimetrische und Respirationsversuche in neuerer Zeit mit vervollkommneter Technik haben nicht zu einheitlichen Ergebnissen geführt. Im ganzen aber läßt sich sagen, daß leichte Fälle bei erhaltenem Ernährungszustand normale Oxydationsprozesse zeigen. Bei schweren Fällen sind zuweilen ausgesprochene Steigerungen des Umsatzes beobachtet worden; in der Mehrzahl der Fälle scheinen sie aber zu fehlen, so daß also im Gegensatz zum experimentellen Pankreasdiabetes auch beim schweren menschlichen Diabetes eine Stoffwechselsteigerung nicht notwendig vorhanden zu sein braucht.

Ähnliches gilt auch für die Eiweißzersetzung, die bei leichten Fällen stets, bei schweren Fällen fast stets normal bleibt. Es ist mir sogar oft, wie seinerzeit auch Falta, aufgefallen, auf einen wie geringen N-Um-

[1]) s. Benedict u. Joslin, D. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 111, S. 333. — Falta, D. Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 123, S. 204. — E. Grafe, Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München 1923, J. F. Bergmanns Verlag.

satz ein einseitig KH-ernährter Diabetiker heruntergehen kann. Selbst im diabetischen Coma kann der N-Umsatz normal bleiben (Magnus-Levy, Lüthje).

Petrén[1]) hat beispielshalber bei einem schweren Diabetiker in einer 12tägigen Beobachtungsperiode eine durchschnittliche N-Ausscheidung von nur 1·3 *g* im Harn gesehen, so daß also der Eiweißumsatz pro Kilogramm Körpergewicht nur 0·14 *g* betrug. Er weist darauf hin, daß das N-Minimum beim Diabetiker schon bei einer gringen Kohlenhydratdarreichung und bei sogar ungenügender Kalorienzufuhr erreicht werden kann, im Gegensatz zum Gesunden, wo ein N-Minimum nur bei großen KH-Gaben und bei ausreichender Calorienzufuhr erzielt wird. Petrén wirft darum die Frage auf, ob der diabetische Organismus leichter zu einem niedrigen N-Umsatz gelangen kann, als der normale.

In bezug auf die Ausscheidung der ihrer Herkunft nach noch strittigen Guanidinderivate, des Kreatins und seines Anhydrids, des Kreatinins, verhalten sich leichte Diabetiker wie Gesunde, d. h. sie scheiden in normalen Mengen Kreatinin aus, aber kein Kreatin. Bei schweren Diabetikern tritt nach unseren eigenen Beobachtungen (Dr. Bürger u. Dr. Machwitz[2]), die später auch von Lampert[3]) bestätigt wurden, Kreatin im Harn auf, wenn Acidosis besteht oder droht. Wir sind der Meinung, daß die Kreatinurie schwerer Diabetiker mit sonstigen Störungen in der Ausscheidung von Stickstoffendprodukten, wie vermehrter Aminosäurenausscheidung, Vermehrung des sog. kolloidalen Stickstoffs (hierüber Přibram u. Löwy[4], Grafe u. Wolf[5], Strauß[6]), keinen unmittelbaren Zusammenhang hat, sondern selbständige Wege geht. Der Eiweißstoffwechsel steht auch nach neueren Forschungen mit der Kreatinausscheidung nicht in direktem Zusammenhang. Aminosäurenausscheidung und Kreatinurie laufen auch keineswegs parallel. Von 35 unserer Diabetiker schieden 17 dauernd oder vorübergehend endogenes Kreatin aus, und 14 von diesen Kreatinurikern waren vorübergehend oder dauernd acidotisch. Bei manchen mittelschweren Diabetikern mit mäßiger Acidose, die kein endogenes Kreatin ausscheiden, tritt die Kreatinurie nach Zulage kreatinhaltiger Nahrung auf, so daß man hier von einer verminderten Kreatintoleranz, analog der verminderten Kohlenhydrattoleranz beim Diabetes, sprechen kann. Es gibt auch schwere Diabetiker, die lediglich endogenes Kreatin, sogar ohne

[1]) K. Petrén, Diabetes-Studier. 1923, Gyldendalske Boghandel. – [2]) Bürger u. Machwitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74, S. 222. – [3]) D. Lampert, Zeitschr. f. klin. Med. 1914, Bd. 80, S. 498. – [4]) Přibram u. Löwy, Zeitschr. f. klin. Med. 1913, Bd. 77, Heft 5 und 6. – [5]) Grafe u. Wolf, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 107, S. 201. – [6]) Strauß, Berl. klin. Wochenschr. 1913.

Kreatinin ausscheiden, wofür sich in der Arbeit meiner Mitarbeiter Bürger u. Machwitz prägnante Beispiele finden. Die Acidose hat auf das Auftreten der Kreatinurie bestimmenden Einfluß. Vielleicht ist der gesteigerte protoplasmatische Zellzerfall schwerer Diabetiker die Quelle der Kreatinausscheidung, welche dann als Symptome des „break down of the tissues" Allens zu deuten wäre.

Mit der Alkalizufuhr hat die Kreatinurie nicht das geringste zu tun, und die frühere Auffassung, daß die Umwandlung des Kreatins in sein Anhydrid, das Kreatinin, durch die Acidität des Harns bedingt sei, ist abzulehnen. Grafe u. Wolf sahen in 3 Fällen von schwerem Diabetes Kreatinausscheidung, deren Höhe nicht von Art und Menge der Nahrungszufuhr, aber von der Schwere des Falles beeinflußt war, für die sie auch nach ihrer Meinung einen guten Indikator darstellt. Auch Lampert fand in der Regel eine erhöhte Kreatinausscheidung bei schweren acidotischen Diabetikern.

Der Zerfall der Purinkörper scheint sich beim leichten Diabetes in völlig normaler Breite zu bewegen, soweit wir einwandfreie Beobachtungen über die endogene Purinausscheidung bei Diabetikern besitzen. Bei schweren Diabetikern auch ohne Acidosis hat man verhältnismäßig hohe Harnsäurewerte im Urin beobachtet, und v. Noorden[1]) ist geneigt, diese von seinen Schülern Mohr u. Kaufmann sowie durch seine neueren Erfahrungen eruierte Tatsache durch einen vermehrten Zerfall purinhaltiger Kernsubstanz der Körperzellen beim schweren Diabetes zu erklären.

Wenn also auch wesentliche quantitative Störungen im Eiweißabbau des Diabetikers nicht nachweisbar sind, so ist dadurch doch die Möglichkeit qualitativer Störungen im Eiweißumsatz noch nicht ausgeschlossen, zumal man mehrfach Tyrosin und auch Glykokoll[2]) im diabetischen Harn gefunden hat, Aminosäuren des Eiweißes, die man bei normalem Ablauf des Stoffwechsels im Harn vermißt. Auch beim pankreasdiabetischen Hunde haben Bergell u. Blumenthal[3]) ähnliche Störungen im Aminosäurenabbau beobachtet, und die Erfahrungen mehren sich, nach denen schwere Diabetiker auch abnorm gesteigerte Aminosäurenausfuhr erkennen lassen. Wir haben die Ausscheidung der dem Eiweißzerfall entstammenden Aminosäuren im Harne der Diabetiker verfolgt[4]) und dabei allemal abnorm hohe Aminosäurenwerte im Ver-

---

[1]) v. Noorden, Handb. d. Path. d. Stoffw. Bd. 2, S. 90. — [2]) cf. Mohr, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906, Bd. 2, S. 665. — [3]) Bergell u. Blumenthal, Pflügers Arch. 1904, Bd. 103, S. 627. — [4]) Unter Anwendung des Formoltitrierungsverfahrens, wie es von Sörensen-Henriquez, Zeitschr. f. phys. Chem. 1909, Bd. 60, S. 1, Frey u. Gigon, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 22, S. 309, ausgearbeitet worden ist.

hältnis zum Gesamt-N des Harns gesehen, wenn es sich um schwere acidotische Diabetiker handelt. Den Quotienten $\frac{\text{Aminosäuren N}}{\text{Gesamt-N}} \times 100$, der beim Gesunden in ziemlich engen Grenzen zwischen 2 und 3 schwankt, haben wir bei schweren Diabetikern bis zu 35 ansteigen sehen! Zur Illustration dieser Beobachtung diene die nachstehende Beobachtung (S. 234, 235) an einem 30jährigen acidotischen Diabetiker, der monatelang in quantitativer Beobachtung auf meiner Stoffwechselabteilung stand! Auch Galambos u. Tausz[1]) fanden bei schweren acidotischen Diabetikern sehr hohe Aminacidurie (bis 17 % des Gesamt-N-Wertes), Labbé u. Bith[2]) sogar 20 %. Daß die relativ hohen Aminosäurenwerte in unserm Fall nicht auf Ausschwemmung beruhen, geht aus den relativ niedrigen gleichzeitigen Gesamt-N-Werten an den Hafertagen hervor. Ob nun diese Steigerung der Aminosäuren ausfuhr auf eine abnorm reichliche Entstehung zurückzuführen ist oder auf einen verminderten Abbau derselben, ist schwer zu sagen. Wenn eine abnorm reichliche Entstehung die Ursache wäre, sollte man als Folge des gesteigerten Eiweißzerfalls erhöhte Gesamt-N-Ausfuhr erwarten. Das ist, wie man sieht, nicht der Fall. Der erste Akt des Aminosäurenabbaus, die Desamidierung, liegt der Leber ob. Vielleicht ist die Leber in derartigen Fällen dieser ihrer Aufgabe nicht mehr gewachsen.

Gesteigerte Ammoniakausfuhr ist als Maßstab zunehmender Säurung im Organismus besonders bedeutsam.

Die Oxalsäureausscheidung im Diabetes ist quantitativ nach den zuverlässigen Untersuchungen von Mohr u. Salomon[3]) nicht vermehrt. Aber eine Neigung zu krystallinischer Abscheidung der Oxalsäure im Harn, und das ist es ja, was wir als „Oxalurie" bezeichnen müssen — nicht etwa die vermehrte Ausscheidung —, ist bei leichten Diabetikern häufig, besonders wenn gleichzeitig Adipositas besteht, darauf hat schon Cantani aufmerksam gemacht, und das kann ich aus vielfacher eigner Erfahrung bestätigen.

Die Eiweißausscheidung im Harn der Diabetischen verdient ganz besondere Beachtung. Man kann häufig die Erfahrung machen, daß Diabetische, vornehmlich solche, die eine vernachlässigte exzessive Glykosurie aufweisen, nicht unbeträchtliche Mengen von Albumen im Harn aufweisen, die verschwinden in dem Maße, als die Glykosurie beseitigt wird. Diese Eiweißausscheidung ist wohl als Folge des direkten chemischen Reizes des zuckerhaltigen Harns auf den Epithelapparat der Niere aufzufassen und ist benigner Natur. Ich habe oftmals vergeblich nach Cylindern oder sonstigen Nierenelementen im Zentrifugat derartiger Harne gesucht, manchmal sie auch in spärlicher Weise gefunden.

[1]) Galambos u. Tausz, Zeitschr. f. klin. Med. 1914, Bd. 80, S. 381. — [2]) Labbé u. Bith, Presse médicale 1913, Nr. 69. — [3]) Mohr u. Salomon, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 70.

Aminacidurie bei

Beobachtungs-Tag	Nahrung	Medikation	Urin			
			Menge	Reaktion und spec. Gew.	Ges.-Acidität n. Moritz	Acet-essigs. R.
13	195 g Schwarzbrot = KH = 106 g 100 „ Fleisch 100 g Rotwein 50 „ Käse 800 „ Kaffee 130 „ Butter 400 „ Tee 4 Eier 300 „ Bouillon 300 „ Salat 1000 „ Fachinger 1100 „ Gemüse	50 g Natr. citr.	4550	alk. 1026	31·8	+
14	Gemüsetag = KH = O 130 g Butter 100 g Rotwein 200 „ Salat 700 „ Kaffee 2200 „ Gemüse 800 „ Tee (Kohl) 1800 „ Fachinger	50 g Natr. citr. 100 g Hediosit	3000	alk. 1030	36·0	+
15	165 g Hafermehl = KH = 107·3 g 165 „ Butter 100 „ Rotwein 1570 „ Wasser 300 „ Kaffee 1000 „ Fachinger	50 g Natr. citr. 60·0 g Hediosit	2600	alk. 1035	33·8	+
16	250 g Hafermehl = KH = 162·5 g 230 „ Butter 100 „ Rotwein 1415 „ Wasser 600 „ Kaffee 1500 „ Fachinger	50 g Natr. citr. 100 g Hediosit	3100	s. 1035	52·7	+
17	200 g Hafermehl = KH = 130·0 g 200 „ Butter 100 „ Rotwein 1250 „ Wasser 600 „ Kaffee 2000 „ Fachinger	50 g Natr. citr. 100 g Hediosit 1·0 g Aspirin	2900	amph. 1033	29·0	+
18	Gemüsetag 150 g Butter 100 g Rotwein 250 „ Salat 1600 „ Gemüse 600 „ Kaffee 900 „ Tee 1750 „ Fachinger	50 g Natr. citr. 100 g Hediosit	2200	alk. 1033	30·8	+

schwerem Diabetes.

Urin									Körper-Gewicht
Aceton R.	Rechts-drehung	Vergärung (Lohn-stein)	β-Oxybuttersäure total und in % durch Links-drehung n. Vergärung	β-Oxybuttersäure total und in % durch Lindtsche Extraktion	Ges.-N	Aminos. N	NH_3-N	$\frac{\text{Amino N}}{\text{Ges.-N}} \times 100$	
+	4·0%	4·15%	20·0 (−0·2)	20·0 (−0·2)	14·7	0·6	1·3	4·0	55·4
+	1·6%	1·7%	9·9 (−0·15)	11·2 (−0·17)	5·3	0·35	0·86	6·6	54·6
+	3·5%	3·85%	17·16 (−0·30)	17·7 (−0·31)	3·5	0·41	0·79	11·7	55·0
+	4·6%	5·0	27·28 (−0·40)	27·9 (−0·41)	5·3	1·86	1·6	35	54·2
+	4·3	4·55	22·3 (−0·35)	21·3 (−0·33)	4·9	1·21	1·3	24·6	53·5
+	1·5	1·7	12·1 (−0·25)		5·7	–	1·1		53·6

Das dauernde Bestehen des glykosurischen Reizes kann zu jener anatomischen Veränderung führen, die wir als Diabetesniere bezeichnen und die sich in einer auffälligen Hypertrophie des Organs bei der Obduktion zu erkennen gibt. Dabei können ausgedehnte Epithelnekrosen (Ebstein[1]) besonders in den geschwundenen Kanälchen auftreten, bis zu einem solchen Grade, daß die Rinde der Nieren ein undurchsichtiges, glasiges, blaßgraues Aussehen bekommt, „als ob sie gekocht wären" (Kaufmann[2]). Bei Diabetischen findet man zuweilen auch fettige Degenerationen mit reihenweise angeordneten eigentümlichen Fettkörncheneinlagerungen, ferner auffällige (hämatogene?) Glykogenablagerung in den Nieren, vorzugsweise in den Epithelien der Tubuli recti und in den Henleschen Schleifen, die dann schon makroskopisch an der Mahagonifärbung durch aufgegossene Lugolsche Lösung zu erkennen ist. Sie kann zu eigentümlicher blasiger Quellung der Epithelien führen. Dr. Süßengut[3]) hat unter Leitung des Prosektors Dr. Hüter in den Nieren von 3 im Coma gestorbenen Diabetischen meiner Abteilung seinerzeit sogar glykogene Kerndegenerationen im Glykogenlager der Henleschen Schleifen nachweisen können, ähnlich wie sie von Askanazy u. Hübschmann[4]) als Glykogenschwellung der Leberzellkerne beschrieben wurden. Diese glykogenbeladenen Kerne sind doppelt bis dreifach so groß wie ein normaler Kern, auffällig gebläht und oft wie vakuolisiert.

Ob die eigentliche Diabetesniere in eine chronische azotämische Nierenerkrankung übergehen kann, wissen wir nicht. Makroskopisch gesunde Nieren findet man, wie Lépine hervorhebt, selten bei Obduktionen von Diabetischen.

Der Diabetes kann sich mit einer Arteriolosklerose der Nieren kombinieren. In derartigen Fällen kann die Glykosurie ganz oder nahezu ganz aufhören und eine „Heilung" des Diabetes vortäuschen. Die beträchtliche Erhöhung des Blutzuckers aber zeigt, daß die diabetische Stoffwechselstörung dabei fortdauert. In einem derartigen Falle wurde z. B. an der v. Noordenschen Klinik der hohe Wert von 1·01% Blutzucker gefunden, und wir[5]) selbst erlebten sogar in einem ähnlichen Fall bei einer 61jährigen arteriolosklerotischen, hypertonischen, mittelschweren Diabetikerin mit hoher Glykosurie (152 *g*) einen Nüchternblutzuckergehalt von 1·22% am 5. KH-freien Tag, ein Wert, den sonst

[1]) Ebstein, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1881, S. 143. – [2]) Kaufmann, Lehrb. d. pathol. Anatom., 3. Aufl. 1904, S. 371. – [3]) Süßengut, Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1909, S. 202. – [4]) Askanazy u. Hübschmann, Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1907, Bd. 18, S. 461. – [5]) s. M. Rosenberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 99, H. 3/4, S. 143.

selbst ein Diabetiker schwerster Form kaum erreicht. Dabei bestand freilich eine erhebliche Azotämie von 3·79 *g* pro Mille Harnstoff und 6·4 *mg* $^1/_{11}$ Indikan im Blut, und die Kranke starb am selben Tag in der Urämie. In diesem Fall muß die Niereninsuffizienz zweifellos an der ungewöhnlich starken Blutzuckererhöhung ursächlich mitbeteiligt gewesen sein.

Man muß aber wissen, daß auch bei nicht zuckerkranken arteriolosklerotischen Hypertonikern vorläufig nicht erklärbare Hyperglykämien verschiedenen Grades vorkommen, die weder mit diabetischer Stoffwechselstörung, noch mit „Zuckerdichtung der Niere" etwas zu tun haben und ohne Glykosurie verlaufen. Prüft man solche Fälle auf den Ablauf ihrer alimentären Hyperglykämiekurve, so findet man bei Fällen mit normaler Nierenfunktion entweder normalen Kurvenablauf oder sogar eine Neigung zu abnorm geringer und kurzer alimentärer Hyperglykämie. Anders die azotämischen Nierenkranken (maligne Sklerosen), sowie sekundäre Schrumpfnieren. Hier verläuft die alimentäre Hyperglykämie abnorm hoch und langdauernd, und es pflegt trotzdem hier die alimentäre Glykosurie zu fehlen oder wenigstens geringfügig zu sein. Die Ursache der Hyperglykämie ist in diesen Fällen wahrscheinlich darin zu suchen, daß der Übertritt des überschüssigen Zuckers aus dem Blut in die Gewebe erschwert ist, infolge der osmotischen Dekompensation des Körpers und der vorhandenen Molenanhäufung in den Geweben Azotämischer. Eine „Zuckerdichtung der Niere" oder besser eine Verminderung des Zuckerausscheidungsvermögens findet sich nach unseren Erfahrungen nur bei solchen Nierenkranken, bei denen auch eine Ausscheidungsinsuffizienz für Stickstoff vorliegt (M. Rosenberg).

Daß der zuckerhaltige Harn das Zustandekommen und die Ausscheidung von Bakteriurie und Infektionen der Blase und Harnwege ganz besonders begünstigt, ist zweifellos. Daher die Neigung zu cystitischen und pyelitischen Prozessen bei Diabetikern. Unter meinen Diabetesfällen hat Prosektor Dr. Hüter zweimal sehr eigentümliche isolierte Nekrosen der Nierenpapillen beobachtet. In dem einen Falle lagen die Nierenpapillen als nekrotische Sequester in dem Nierenbecken, in dem zweiten Fall bestanden ganz isolierte Nekrosen der Papillenspitzen, in welchen sich mikroskopisch die Harnkanälchen mit Bakterien direkt vollgepfropft erwiesen. In dem letzten Falle waren, abgesehen von einer vor Wochen abgelaufenen Cystitis und leichten Spuren von Albumen im Harn, keine Zeichen der bestehenden Läsion noch irgendwelche Beschwerden außer rätselhaften Temperatursteigerungen.

Von besonderer Bedeutung im diabetischen Stoffwechsel sind die sog. Acetonkörper, ein Begriff, der die β-Oxybuttersäure, die Acetessigsäure und das Aceton zusammenfaßt. Die β-Oxybuttersäure wurde aus dem diabetischen Harn zuerst als α-Krotonsäure von Stadelmann dargestellt und nachher von Minkowski u. E. Külz gleichzeitig als β-Oxybuttersäure (CH_3-CH · OH-CH_2-CO · OH) erkannt. Ihre Rolle bei der diabetischen Acidosis (Naunyn) ist vor allem durch die Arbeiten von Magnus-Levy ins rechte Licht gesetzt worden. Aus der β-Oxybuttersäure entsteht im Körper durch Oxydation die Acetessigsäure: CH_3 · CO-CH_2-CO · OH, deren Nachweis durch die von C. Gerhardt im Jahre 1885 entdeckte Eisenchloridprobe geführt wird, eine Probe, welcher eine ganz besonders bedeutsame Rolle zukommt beim qualitativen Nachweis der diabetischen Acidose. Die Acetessigsäure zerfällt leicht in Aceton und Kohlensäure: CH_3-CO-CH_3 + CO_2, welch ersteres nicht allein im Harn, sondern auch in der Atemluft auftritt und derselben den charakteristischen obstähnlichen Geruch verleiht, der auf das Bestehen der Acidose beim Diabetiker oft schon von ferne aufmerksam macht. Es scheint, daß auch die Acetessigsäure primär bei der Ketonbildung auftreten und durch Reduktion in β-Oxybuttersäure verwandelt werden kann.

Diese drei Acetonkörper entstammen in erster Linie dem Fettabbau im Stoffwechsel, u. zw. vor allem den niederen Fettsäuren, wie Buttersäure, aber auch den höheren, wie Stearinsäure, Ölsäure, Palmitinsäure. Voraussetzung für den Übergang einer Fettsäure in β-Oxybuttersäure, bzw. Acetessigsäure ist offenbar das Vorhandensein einer geraden Kohlenstoffkette im Molekül. Beim Abbau von Fetten mit ungerader K-Kette (Intarvin) traten statt der erwähnten Acetonkörper scheinbar nur Milchsäure und Brenztraubensäure auf (H. Lundin[1]). So wie indessen Kohlenhydrate zur Vertretung im Stoffwechsel bereit stehen, bleibt in der Regel die Säurebildung sowohl bei geraden wie bei ungeraden Fetten aus (Modern[2]).

Außerdem kommen als Acetonkörperquelle bestimmte Aminosäuren der Eiweißkörper in Betracht, Leucin, Phenylalanin, Tyrosin, α-Aminoisobutylessigsäure, α-Aminovaleriansäure (Embden u. Mitarbeiter, Baer u. Blum, Borchardt u. Lange u. a.). Auch die Essigsäure, sowie der Acetaldehyd, die intermediäres Abbauprodukt von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißkörpern sein können, stehen offenbar zu der in der Leber stattfindenden Acetonkörperbildung in fördernder Beziehung (Embden u. Loeb[3]) u. a.)

[1]) H. Lundin, Journ. of metabolic Research 1923, Vol. 4, Nr. 1–2, S. 151. – [2]) F. S. Modern, Journ. of metabolic Research 1923, Vol. 4, Nr. 1–2, S. 177. – [3]) Loeb, Bioch. Zeitschr. 1912, 47, S. 118; Embden u. Loeb, Zeitschr. f. phys. Chem. 1913, 88, S. 246.

Die drei Acetonkörper können auch beim völlig Gesunden auftreten, wenn derselbe bei Ausschluß von Kohlenhydraten unter besonders einseitige Ernährungsverhältnisse gestellt wird, z. B. unter ausschließliche Eiweiß-Fettkost (G. Rosenfeld[1]); darum können im extremen Hunger sogar sehr erhebliche Acetonkörpermengen ausgeschieden werden (Fr. Müller). So habe ich seinerzeit mit Brugsch bei dem Hungerkünstler Succi eine β-Oxybuttersäureausscheidung von 13·6 *g* am Tage erlebt. Böninger u. Mohr sogar eine solche von 24·84 *g* bei einer Hungerkünstlerin. Die gleiche Ursache, Kohlenhydratkarenz, kann Veranlassung werden für das Auftreten von Acetonkörpern in allen möglichen konsumierenden Krankheiten, so bei Kachektischen, bei Magendarmkranken, bei Fiebernden, bei Schwangeren, wo die von mir als Dyszooamylia gravidarum (s. S. 209) bezeichnete Leberinsuffizienz den Kohlenhydratumsatz zu beeinträchtigen scheint.

Nicht jede Acetonausscheidung darf darum beim Diabetiker ohne weiteres als Signum mali ominis gedeutet werden! Wie oft kann man erleben, daß solche physiologische Acetonurien Arzt und Kranken aufs äußerste erschrecken und zu übereilten, schädlichen Kohlenhydratüberschwemmungen führen, in der Angst vor drohendem Coma! Nichts verkehrter als das! Mit der Regulierung der Diät, der Beschränkung der Kohlenhydrate und Eiweißkörper sind solche Acetonurien in der Regel leicht zu beseitigen.

Aufmerksamkeit erfordern jene Acetonkörperausscheidungen, bei denen nicht nur Aceton, sondern auch Acetessigsäure auftritt, welche auf die Gegenwart von β-Oxybuttersäure hinweist. Verschwinden die Acetonkörper bei Eiweiß- und Kohlenhydratbeschränkung, so kann eine besondere Empfindlichkeit gegenüber einem zu großen Eiweißumsatz, auf die Petrén[2]) so nachdrücklich hinweist, Ursache dieser Acidose gewesen sein, oder aber es war durch eine zu abundante Kohlenhydratzufuhr die Toleranz und damit die Kohlenhydratverwertung ungünstig beeinflußt worden. Gefahrvoll sind erst solche Acetonkörperausscheidungen, welche trotz Beschränkung von Kohlenhydraten und Eiweiß ansteigen und damit dem Coma zustreben. Das sind die wirklich bedrohten schweren Diabetiker! Vornehmlich F. M. Allen[3]) sieht im Fettstoffwechsel die wesentliche Quelle der Acidose und des Comas. Hat er es doch erreicht, daß auch pankreasdiabetische Hunde dem diabetischen Coma verfallen, sofern man in der Versuchsanordnung dem inter-

[1]) G. Rosenfeld: Deutsche med. Wochenschr. 1885, Nr. 40; Zbt. f. inn. Med. 1895; Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 29. – [2]) Petrén, Diabetes-Studier. 1923; Gyldendalske Boghandel. – [3]) F. M. Allen, The Journ. of metabolic Research 1923, Vol. 3, Nr. 5–6.

mediären Stoffwechsel genügend Fette bereitstellt. Dies früher oft betonte Fehlen von comatösen Endzuständen beim Pankreasdiabetes des Hundes erklärt er dadurch, daß in der Regel die Fettresorption durch den totalen Parkreasmangel bei solchen Hunden ganz in Wegfall kommt und somit auch die Acetonkörperquelle.

Daß die Fette der Nahrung an sich auch beim acidotischen Diabetiker nicht ohne weiteres die Ketonbildung vermehren, beweisen die sehr interessanten und sorgsamen Beobachtungen von Petrén, aus denen klar hervorgeht, daß es auch unter Zufuhr einer erheblichen Fettmenge in der Kost gelingt, die schwerste Acidose zu beseitigen, sofern nur darauf Bedacht genommen wird, die Größe des N-Umsatzes genügend herabzudrücken und die Kohlenhydrate aus der Kost nicht völlig auszuschalten. Unter diesen Bedingungen hat er selbst Fettmengen von 300 *g* in der Tageskost niemals acidosefördernd wirken sehen!

Es muß also beim Zustandekommen der Acidose neben dem Kohlenhydratmangel die Reizwirkung der Eiweißkörper eine erhebliche Rolle spielen.

Die Gerhardtsche Eisenchloridreaktion hat zwar einen hohen praktischen aber rein qualitativen Wert. Sie ist eigentlich ein Indikator für die Enolform der Acetessigsäure, welche sicher vorhanden ist, wenn der Gehalt des Harns an Acetessigsäure 0·05% überschreitet (Lichtwitz, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 16). Geringere Mengen, die in der Ketoform der Acetessigsäure im Harne erscheinen können und die Nitroprussidnatrium-Acetonreaktion geben, können sich dem Eisenchloridnachweis entziehen. Dieses Verhalten täuscht dann den Fall vor, als ob zwar Aceton, aber keine Acetessigsäure ausgeschieden werde, was ein Ding der Unmöglichkeit ist (Embden u. Schliep, Zbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw. 1907, S. 250 u. 289. – Lichtwitz, l. c.)

Die Acetonkörpermengen, welche von schweren Diabetikern ausgeschieden werden können, sind enorm. So fand Magnus-Levy z. B. einmal 23·6 *g* Acetessigsäure und 119 *g* β-Oxybuttersäure im Harn eines schweren Diabetikers.

In solchen Fällen pflegt dann das **Coma diabeticum** nicht mehr weit zu sein, dessen klinischen Symptomenkomplex Kußmaul[1]) so klassisch beschrieben hat. Er war es, der zuerst betont hat, daß bei diesem Coma eine eigentümliche, der Bewußtlosigkeit vorausgehende und sie dann begleitende Dyspnoe eine hervorragende Rolle spielt. Diese „große Atmung" ist von den gewöhnlichen Formen der Dyspnoe dadurch unterschieden, daß die Luft auf dem Weg zu oder aus den Lungen nicht das geringste Hindernis zu überwinden hat und jede Blutstauung, jede Cyanose fehlt. Die vertieften Atemzüge sind beschleunigt, desgleichen die Herztätigkeit. Schon Kußmaul hat die Ursache dieser eigentümlichen Atmungsform, die das Coma diabeticum einleitet und begleitet, und

[1]) Kußmaul, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 14, S. 1.

deren Intensität in einem eigentümlichen Gegensatz zu der allgemeinen Schwäche des Kranken steht, eine direkte Erregung des Atemcentrums angenommen, die weder durch O-Verarmung, noch durch CO_2-Überladung hervorgerufen sein könne, sondern in einer Intoxikation besonderer Art bestehe, die nicht mit der Acetonämie, sondern mit toxischen Chemismusstörungen des diabetischen Stoffwechsels im Zusammenhang stehen müsse.

Die allerersten Vorläufer dieses schweren Intoxikationszustandes bestehen in Kopfschmerzen, allgemeinem Unlustgefühl und Magendarmerscheinungen: Der Appetit verschwindet, Druck, Völle, Übelkeit im Magen und Durchfälle künden, bei hoher Acetonkörperausscheidung und Comacylindern im Harn, die nahe Gefahr. Aber man kann auch einen ziemlich plötzlichen, fast unvermittelten Ausbruch des Comas bei Diabetischen erleben, bzw. eine ganz schnelle Entwicklung zu voller Höhe und schnell eintretender Bewußtlosigkeit. Die Kranken liegen dann nach einem vorausgehenden Stadium von Jaktation mit großer Kußmaulscher Atmung in schwer benommenem Zustande und verraten dem Kundigen durch die Eigenart dieses Atmens und den Acetongeruch, mit dem sie das ganze Zimmer oder einen ganzen Krankensaal zu erfüllen pflegen, sofort, daß die Schlußkatastrophe der diabetischen Stoffwechselstörung da ist. Die Mehrzahl der Diabetiker starb vor der Insulinära im Coma diabeticum und v. Frerichs[1]) war der Meinung, daß diese Todesart viel häufiger bei der Zuckerharnruhr vorkomme, als man zu glauben scheine, und daß dieselbe neben der Lungenphthise eine der gefährlichsten Klippen ist, an denen das Lebensschiff der Diabetiker scheitert. Auf 250 tödliche Diabetesfälle rechnete v. Frerichs 150 durch Coma diabeticum. Das Coma diabeticum betrifft vorzugsweise die schweren Diabetiker, u. zw. die jugendlichen ganz besonders. Veranlassung zum vorzeitigen Einsetzen des Coma diabeticum können äußere Umstände, wie heftige Gemütsbewegungen, schwere Traumen, operative Eingriffe werden, oder aber interkurrente Erkrankungen, wie Infektionskrankheiten und vor allem die Resorption schädigende Magendarmstörungen infolge von Diätfehlern. Einmal sah ich bei einer 63jährigen schwerdiabetischen Dame das finale Coma diabeticum ausgelöst werden durch einen heftigen Gichtanfall im Großzehgelenk! Die Auslösung eines Coma diabeticum durch beginnende Encephalitis lethargica bei einem jugendlichen Diabetiker habe ich einmal erlebt:

Ewald Ritsche, 17 Jahre, war nach Angabe der Mutter schon seit Jahren auffallend matt, müde und hungrig. 5 Wochen vor der Aufnahme Einsetzen einer auffallenden Polydipsie. 14 Tage vor der Aufnahme „alles verschwommen" gesehen. Seit 8 Tagen

[1]) v. Frerichs, Über den Diabetes. Berlin 1884, Hirschwald.

auffallende Schlafsucht. Aufnahme am 16. Februar 1921. Kußmaulsche Atmung, starker Acetongeruch, zunehmende Benommenheit, schließlich tiefes Koma. Fehlende Bauchdecken- und Patellarreflexe. 4·47% Zucker und starke Acidose: 0·56% β-Oxybuttersäure, 0·540% Blutzucker. Fieberfrei.

In wenigen Stunden exitus. Obduktion (Prof. Versé) ergab beginnende encephalitische Veränderungen in der Region der Centralganglien, sowie vereinzelte Blutungen in den Gefäßscheiden der Rinde.

Ein voll entwickeltes typisches Coma diabeticum beim Erwachsenen führte vor der Insulinära im Laufe der nächsten 24—36 Stunden in der Regel zum Tode. Fälle, in denen das Coma herannaht und bereits an der großen Atmung deutlich zu erkennen war, in denen aber die tödliche Entwicklung des Comas durch energische Alkaligaben und entsprechende diätetische Behandlung verhütet werden konnte, kannte jeder Kundige. Gewöhnlich ließ sich aber das Verhängnis nicht länger als für einige Wochen, im günstigsten Falle für Monate abwenden. Erst die Insulinbehandlung setzt uns in den Stand, selbst ein vollentwickeltes Coma, auch im Rezidivfall, zu beseitigen.

Neben der „großen Atmung" spielen beim Coma diabeticum Zeichen der Kreislaufschwäche eine sehr wesentliche Rolle, worauf besonders Blum[1]) und Ehrmann[2]) mit Recht aufmerksam machten. Schwäche des Herzmuskels, den man auch bei der Obduktion von Comatösen häufig auffallend schlaff und atrophisch findet, ganz abgesehen von Myokardschädigungen anderer Art, sowie allmähliches Erlahmen des peripheren Gefäßtonus führen dann zu allmählichem Absinken des Blutdrucks, der mit zunehmendem Coma sehr tiefe Werte erreichen kann. Daran mag sehr wohl eine Schädigung des Vasomotorencentrums durch das Coma schuld sein. Die Wasserverarmung des Blutes, die wir auch an seinen extrem hohen Viskositätswerten im Coma ablesen können, beeinflussen natürlich den Kreislauf gleichfalls in ungünstigem Sinne. Mit dieser Drucksenkung im Kreislauf hängt auch die von Heine u. Krause beschriebene Hypotonie der Bulbi im Coma diabeticum zusammen, die zu jener charakteristischen weichen Schlaffe und Eindrückbarkeit des Augapfels führt, der sich dann anfühlt wie ein etwa halb mit Wasser gefüllter Gummibeutel.

Die für das Coma charakteristischen Zeichen können sich unter Umständen schon monatelang vor dem Ausbruch des eigentlichen Comas bei schweren Diabetikern finden, so daß man von einem Präcoma sprechen kann.

Die letzten Ursachen dieses diabetischen Comas sind auch heute noch nicht aufgeklärt. Seit Stadelmann suchte man sie zunächst durch

[1]) Blum, XII. Congrès français de médecine, 1911. Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2185. — [2]) Ehrmann, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 1, 2, 31.

die Säurenatur der Acetonkörper zu erklären. E. Salkowski[1]) hatte zuerst den Beweis geliefert, daß die Säuren dem Körper Alkali entziehen können, was Walther[2]) später bestätigt hat. Als Alkalien stehen dem Organismus zur Verfügung die fixen Alkalien und die Eiweißkörper des Blutes und der Gewebe, sowie der kohlensaure Kalk der Knochen (Gerhard u. Schlesinger[3]). Die Hauptrolle der Neutralisierung fällt dem Ammoniak zu, welcher dadurch der Harnstoffbildung entzogen wird. Die Ammoniakausscheidung geht daher mit der Acidose ungefähr konform und gibt einen guten Maßstab derselben, sofern kein Alkali dargereicht wird, welches natürlich die Ammoniakausscheidung herunterdrückt. Daß eine Acidose und Alkalientziehung durch die intermediäre Säurebildung im Stoffwechsel des schweren Diabetikers entsteht, ist also fraglos, ebenso fraglos, als daß Alkalidarreichung eines der Mittel ist, durch welches man der Alkalientziehung erfolgreich entgegenarbeiten kann.

Keineswegs klar erscheint aber heute die Rolle, welche die Acidose beim Zustandekommen des Coma diabeticum spielt. Ist das Coma diabeticum wirklich nur ein Säurecoma, wie es seinerzeit die Naunynsche Schule annahm? Man weiß zwar, daß ähnlich wie bei dem von Salkowski u. Walther studierten experimentellen Säurekoma der Kaninchen auch im arteriellen Blut des komatösen Diabetikers Alkaleszenz und CO_2-Gehalt sinkt (Minkowski[4], Kraus[5]), und Magnus-Levy[6]) hat neben einer Ausscheidung von β-Oxybuttersäure im Urin (bis zu 160 *g* an einem Tag!) etwa 100—200 *g* dieser Säure auch in den Organen der im Coma Verstorbenen aufgespeichert gefunden und gezeigt, daß die Mengen der im Coma gebildeten β-Oxybuttersäure, auf das Kilogramm Körpergewicht berechnet, ebensogroß und größer sind als die zur Säurevergiftung beim Kaninchen notwendigen Mengen. Indessen kann man, worauf auch Ehrmann[7]) hingewiesen hat, die Säurevergiftung des Kaninchens nicht mit derjenigen beim Menschen vergleichen, da diesem letzteren große Ammoniakmengen zur Verfügung stehen, mittels derer er sich der Alkaliverarmung erwehren kann. A. V. Marx[8]) sowie Ehrmann haben ferner gezeigt, daß man bei jungen Hunden und Kaninchen auch mit leichtalkalischen Lösungen von buttersaurem, acetessigsaurem und l-β-Oxybuttersaurem Natron per os sowie

[1]) E. Salkowski, Malys Jahresbericht 1873, S. 138. — [2]) Walther, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, 7, S. 148. — [3]) D. Gerhardt u. Schlesinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, 42. — [4]) Minkowski, Mitt. a. d. Königsberger Med. Klinik 1888, S. 174. — [5]) F. Kraus, Zeitschr. f. Heilk. 10. Die CO_2-Verteilung im Blut. Graz 1898. — [6]) Magnus-Levy, Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum. Leipzig 1899. — [7]) Ehrmann, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 1, 2, 31. — [8]) A. V. Marx, Zeitschr. f. klin. Med. 1910, 71, 65.

intravenös ein dem menschlichen ähnliches experimentelles Coma auslösen kann. Ehrmann erkennt darum die Säurenatur des Comas nicht an. Ihre Begründung durch den Nachweis der CO_2-Verminderung im Blut läßt er deshalb nicht gelten, weil dieselbe auch durch Zufuhr von isobuttersaurem Natron erzielt werden kann, ohne daß ein Coma dadurch ausgelöst wird.

Zudem hat die mit der Entwicklung der physikalischen Chemie (Gaskettenmethode Höbers[1]) erweiterte Erkenntnis, daß sich die Acidität des Blutes, d. h. die Wasserstoffionenkonzentration des Plasmas, auch bei hohem Säuregehalt nicht zu verändern braucht, der Auffassung des Comas als Säurevergiftung erhebliche Schwierigkeiten bereitet. Das „acidotische" Blut wird gar nicht sauer, wohl aber CO_2-ärmer, so daß man aus dem CO_2-Gehalt des Blutes sogar einen Maßstab für den Acetonkörpergehalt gewinnen kann (v. Slyke[2], Hasselbach[3], Straub u. Meier[4]). Die günstige Wirkung der praktisch bewährten Alkalitherapie wird nicht als Neutralisationswirkung gedeutet, sondern als Erleichterung des Kohlensäureabtransportes (s. Abderhalden[5]).

Eine Beobachtung, die mir auch schwer mit der Auffassung des Comas als reine Säurewirkung vereinbar erscheint, ist die, daß wir mehrfach erlebt haben, wie schwere, bewußtlose, komatöse Diabetiker schon kurze Zeit, etwa $1^1/_2$—2 Stunden, nach energischen Insulingaben völlig comafrei wurden, zu einer Zeit, wo Acetonkörper noch in erheblichem Umfang nachweisbar waren und erst geraume Zeit später verschwunden sind.

Ottfried Müller u. Gänsslen[6]) haben mit ihrer „Blasenmethode" den Zuckerspiegel im Gewebe Pankreasdiabetischer viel höher gefunden als im Blut, und glauben in der Schädlichkeit konzentrierter Zuckerlösungen für das Nervengewebe auch einen der wesentlichen Gründe für das Zustandekommen des Komas sehen zu müssen. Den Befund von 0·675 *mg-%* Zucker im Liquor cerebrospinalis eines Comatösen deuten sie als comafördernde krisenhafte Überzuckerung lebenswichtiger Nervencentren. Die cerebrale, auch die Atemcentren umfassende Intoxikation scheint auch nicht durch die Acetonkörper, wenigstens nicht durch sie allein, ausgelöst zu werden. Die β-Oxybuttersäure selbst hat gar keine nennenswerten specifischen toxischen Eigenschaften, wie durch zahlreiche Verfütterungsversuche an Gesunden und Diabetikern, sowie

[1]) Höber, Pflügers Arch. 1900, 81, S. 522. — [2]) van Slyke, Journ. of biol. Chem. 1920, 41, S. 191 u. 567. — [3]) Hasselbach, Bioch. Zeitschr. 1916, 78, S. 112. — [4]) Straub u. Meier, D. Arch. f. klin. Med. 1919, 129, S. 54. — [5]) Abderhalden, Lehrb. d. phys. Chem., 5. Aufl., 1923, 1, S. 197. — [6]) Ottfried Müller u. Gänsslen, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 33.

an Tieren immer wieder gezeigt worden ist (Frerichs, v. Jaksch, Minkowski, Weintraud, Magnus-Levy, Baer u. Blum u. v. a.).

Daher erklärt es sich auch, daß manche Diabetiker unter Umständen jahrelang β-Oxybuttersäure ausscheiden können, ohne irgend welche toxische Begleiterscheinungen, worauf auch Minkowski schon einmal hinwies.

So beobachte ich eine schwer diabetische Dame, der bereits vor 13 Jahren, kurz vordem sie in meine Behandlung trat, von einem sehr erfahrenen Stoffwechselpathologen wegen schon damals bestehender schwerer Acidosis eine Lebensdauer von noch höchstens 4–6 Wochen zugebilligt worden war. Die Kranke hat 13 Jahre hindurch, bis auf den heutigen Tag, dauernd hohe Hyperglykämie und nur minimalste KH-Toleranz aufgewiesen, bei stets sehr hoher Acetonkörperausscheidung, die bei jedem noch so kunstgerechten Versuch der diätetischen Beschränkung sofort in die Höhe schnellte. Sie hat dabei niemals bisher präcomatöse Zustände dargeboten und wird nur seit Jahren von heftigen diabetischen Neuralgien gequält, die durch Insulinbehandlung ebenso wie die Acidose vorübergehend zum Verschwinden gebracht werden konnten.

Anderseits habe ich bei einer glykosurischen Schwangeren mit normalem Blutzucker und hoher KH-Toleranz ganz plötzlich und unvermittelt ein schnelltödliches Coma diabeticum ausbrechen sehen, welches also nicht einer vorausgegangenen Acidose oder Acetonkörpervergiftung zur Last gelegt werden kann (s. S. 209).

Es müssen zweifellos neben der Acidose und neben der Acetonkörpervergiftung beim Coma diabeticum noch schwere toxische Schädigungen eine Rolle spielen, die sich aus einem entgleisten Eiweißstoffwechsel herleiten dürfen, worauf ich bereits in der 2. Auflage dieses Buches hingewiesen habe. Auch Allen[1]) äußerte sich letzthin in ähnlichem Sinne, wenn er von einer unbekannten Stoffwechselstörung spricht, welche beim diabetischen Coma mitwirken müsse. So erklärt sich die Möglichkeit eines typischen Comas bei schwer Diabetischen ohne nachweisliche Acetonkörper, wie ich das einmal selbst erlebte.

Am 25. November 1912 wurde auf meiner Stoffwechselstation in Westend ein 15jähriges Mädchen aufgenommen, das früher nie krank war und seit 14 Tagen diabetische Symptome aufwies: Mattigkeit, Wadenschmerzen, Polydipsie, dann Dyspepsie, Magendruck, Erbrechen. Seit dem 24. November völlig benommen. Eingeliefert am 25. November im typischen Coma dyspnoicum, schwer benommen, fieberlos. Einmaliger Katheterharn: 5% Zucker, keine Acetessigsäure, keine β-Oxybuttersäure, 0·68% Ammoniak, kein Kreatin im Harn! Die Leber wurde wenige Stunden nach dem Tode von uns auf β-Oxybuttersäure (nach Magnus-Levy) total verarbeitet und nichts darin gefunden. Auch der pathologische Anatom (Prof. Dietrich) lehnte eine andere Todesursache als Diabetes ab.

Derartige Fälle sind aber seltene Ausnahmen, und in der Regel fehlt eine gewaltige Acidose im Coma diabeticum nicht. Daß die Alkalitherapie dann — ehe wir die viel wirksamere Insulinbehandlung be-

[1]) Allen and Wishart, Journ. of metabolic Research, 1923, Vol. 4, Nr. 1–2, S. 223.

saßen — die Gefahren der Säurevergiftung vorübergehend eindämmen kann, zeigt wohl, daß sie Nützliches leistet und daß die Säurewirkung wohl einer der zum Coma führenden Faktoren werden kann. Das wesentliche Moment beim Zustandekommen des Comas liegt aber tiefer und muß mit schweren Zellschädigungen und deren toxischen Stoffwechselprodukten zusammenhängen.

Darum sehen wir zuweilen auch bei schweren intermediären Chemismusstörungen, z. B. im Endstadium azotämischer Nierenerkrankungen, comatöse Zustände, die dem Coma diabeticum auf ein Haar gleichen, und bei denen sicher Acetonkörper keine Rolle spielen.

Unter den Veränderungen des Blutes, die man im Coma diabeticum finden kann, ist auch der abnorme Fettgehalt, die **Lipämie,** zu nennen. Der normale Fettgehalt, der gewöhnlich 1% nicht zu überschreiten pflegt, kann dann unter Umständen bis auf 4—6%, ja sogar 15—18% ansteigen und verleiht dem Blutserum eine auffällige milchige Beschaffenheit.

G. Klemperer u. Heinrich Umber[1]) haben gezeigt, daß bei der diabetischen Lipämie der Fettgehalt des Blutes ganz normal, dagegen das Cholesterin um das 3—4fache vermehrt sein kann. In einem Fall erwies sich sogar der Cholesterin- und Lecithingehalt um das Zehnfache gesteigert! Sie halten es demnach für zweckmäßiger, von Lipoidämie als von Lipämie zu sprechen. Unter 9 Fällen von diabetischer Acidose fanden sie nicht weniger als 8mal Lipämie. Unsere eigenen Erfahrungen haben das bestätigt. Die Studien von Bürger u. Beumer[2]) auf meiner Abteilung über die diabetische Lipämie haben gezeigt, daß die Lipämie im Serum schwerer Diabetiker viel häufiger ist, als früher angenommen wurde. In der Regel ist sie allerdings nach unseren Erfahrungen nicht so sichtbar ausgeprägt, daß man sie direkt beim Aderlaß oder gar beim Augenspiegeln erkennen kann. Man muß das Blut erst stehen lassen oder zentrifugieren, um die Lipämie zu beurteilen; aber selbst dann erkennt man an der rahmartigen Beschaffenheit desselben nur, ob es manifest lipämisch ist. Wir haben beobachten können, daß es völlig klare, durchsichtige Seren gibt, die als latent lipämisch bezeichnet werden müssen, da sie sehr große Mengen ätherlöslichen Extraktes (bis zu 22‰) enthielten. In 7 Fällen von schwerem Diabetes haben Bürger u. Beumer 5mal Lipämie konstatiert. Indessen gehören schwerer Diabetes und Lipämie nicht unbedingt zusammen: denn ein jugendlicher schwerer Diabetiker sowie ein im Coma zu grunde ge-

---

[1]) G. Klemperer u. H. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 1907, Bd. 61, S. 145. — [2]) Bürger u. Beumer, Zeitschr. f. exp. Path. und Ther. 1913, Bd. 13.

gangener Diabetiker zeigten keine Lipämie. Im großen und ganzen pflegt indessen Acidose mit Lipämie einherzugehen. Man sieht nicht selten die Lipämie mit Beseitigung der Acidose wieder verschwinden. Einmal sahen wir mit Beseitigung der Acidose und Rückgang der täglichen β-Oxybuttersäureausscheidung von 15·8 *g* auf 0·0 *g* die manifeste Lipämie verschwinden und eine latente Cholesterämie fortbestehen, mit Serumcholesterinwerten in dreifacher Höhe der Norm. Die Nebennieren dieses nachher im Koma verstorbenen Falles enthielten normale Cholesterinmengen: Gewicht der Nebennieren, feucht 13·3 *g*, trocken 4·096 *g*, freies Cholesterin 0·017 *g*, Cholesterinester 0·113 *g*. Es sei dies ausdrücklich bemerkt, weil man den Nebennieren eine besondere Rolle im Cholesterinstoffwechsel zugeschrieben hat (Wacker u. Hueck) und Verminderung ihres Cholesteringehaltes im Diabetes angegeben hat (Kawamura).

Um zu zeigen, wie sich Lecithin, freies Cholesterin, Cholesterinester und Fettsäuren bei der Lipämie im Serum verteilen, und daß es sich tatsächlich um Lipoidämie handelt, füge ich einige unserer Beobachtungen nach der Publikation von Bürger u. Beumer hier bei:

1000 *g* Serum enthalten:

	ätherlöslichen Extrakt	Lecithin	freies Cholesterin	Cholesterinester	Fettsäuren	Trockensubstanz	Eiweiß
Leichter Altersdiabetes, 70jähr. Mann, Arteriosklerose	7·070	1·437	0·357	0·279	–	96·730	74·730
Coma diabeticum, Acidosis, Lipämie, 17jähriges Mädchen, im Koma gestorben	27·954	3·251	1·661	3·146	2·196	108·179	56·205
Schwerer Diabetes, Acidosis, 25jähr. Frau, keine Lipämie	9·739	4·514	0·728	2·338	1·522	83·246	62·534
Schwerer Diabetes, Acidosis, Lipämie, 30jährige Frau	33·376	5·571	1·441	4·450	2·452	117·094	68·851
Mittelschwerer Diabetes, keine Acidosis, Lipämie, 50jähr. Mann	18·337	3·460	0·919	3·204	1·182	–	–

Auch Bacmeister u. Henes fanden Cholesterinvermehrung im Blut Diabetischer (Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 12).

Eine durch die Acidose hervorgerufene Behinderung des lipolytischen Ferments der roten Blutkörperchen (B. Fischer) spielt sowohl nach den Erfahrungen von Klemperer u. Heinrich Umber, sowie nach unserer

eignen (Bürger u. Beumer) bei der diabetischen Lipämie keine Rolle. Nach unseren Erfahrungen kann daher auch ein Diabetiker ohne Acidose manifeste Lipämie aufweisen, wie das letzte Beispiel der Tabelle S. 247 zeigt. Das Serum war hier milchweiß, auch im Nüchternzustand. Das gehört aber sicherlich zu den Ausnahmen, in der Regel sind die lipämischen Diabetiker acidotisch.

Der Lipoidgehalt der roten Blutkörperchen bleibt ziemlich unbeeinflußt, und jedenfalls werden sie bei der Lipämie nicht lecithinärmer.

Diese auffälligen Veränderungen im Lipoidgehalt des Blutes der Diabetiker, speziell der schweren Diabetiker, bei denen wir auch andere Zeichen schwerer intermediärer Störungen nachweisen können, deuten offenbar auf tiefgreifende Störungen im intermediären Gewebszerfall und sind jedenfalls durch Fettwanderung in den Geweben nicht zu erklären. Auch Allen[1]) spricht neuerdings die Lipämie des Diabetikers als Ausdruck eines sekundären Zusammenbruches des Fettstoffwechsels an, der nicht direkt mit dem Insulinausfall in Zusammenhang steht.

Klinische Kennzeichen und Komplikationen.

Die ungemein eifrige Bearbeitung der interessanten und vielseitigen Stoffwechselprobleme beim Diabetes hat es mit sich gebracht, daß die Beachtung der allgemeinen klinischen Symptomatologie dieser Erkrankung in der Literatur beinahe in den Hintergrund gedrängt erscheint. Die Probleme des Diabetes sind aber mit der Ergründung der krankhaften Störungen des Zuckerstoffwechsels und seiner Folgen sicherlich nicht erschöpft, wenn diese auch zweifellos im Vordergrund stehen. Tiefergreifende Störungen der gesamten Stoffwechselvorgänge, Abartungen des Protoplasmabestandes, die auch in hereditären Beziehungen zu nichtdiabetischen Stoffwechselstörungen in der Familie des Kranken ihren Ausdruck finden, schwere Erschütterungen des gesamten Organismus, die keineswegs immer mit der Kohlenhydratstoffwechselstörung parallel gehen und deren Vernachlässigung durch einseitige, nur auf die Glykosurie gerichtete Therapie sich bitter rächen kann, schaffen ein kompliziertes klinisches Bild, das die Beobachtung der Zuckerstoffwechselstörung notwendig ergänzen muß.

Das Aussehen der Diabetiker zeigt in der Regel nichts Auffälliges, solange entweder die diabetische Stoffwechselstörung einen leichten, gutartigen Charakter trägt, oder aber durch zweckmäßige Kostordnung tiefergreifende Stoffwechselstörungen ferngehalten werden. Erst mit sinkender Toleranz, ansteigender Hyperglykämie und Glykosurie und

[1]) F. M. Allen, Journ. of metabolic Research, 1922, Bd. 2, S. 219.

Auftreten schädlicher intermediärer Stoffwechselprodukte, vornehmlich acidotischer Natur, kommt es zu den Zeichen des herannahenden körperlichen Verfalls, die auch dem Laien den Ernst der Erkrankung verraten: Erschöpfungssymptome, Gewichtsabnahme, Polyphagie, Polydipsie, Polyurie und ihre Folgen.

Die **Haut** des Diabetikers, insbesonders des jugendlichen, fällt nicht selten auf durch eine gewisse rosige Farbe, zumal im Gesicht, an Stirn und Wangen (Rubeosis v. Noordens). Diese Rosenröte beruht auf einer Erweiterung der peripheren Hautkapillaren (Otfried Müller, Krause u. Gänsslen[1]), welche auch den Austausch zwischen Blut und Geweben beeinträchtigen soll. Sie verlangsamt den Übertritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen ins Gewebe und erschwert den Rückstrom des erhöhten Gewebszuckers in die Gefäßbahn. In künstlich gesetzten Hautblasen findet sich beim insulären Diabetes ein höherer Zuckerspiegel als im Blut, während bei vorübergehenden Altersglykosurien der Zuckergehalt der Hautblase niedriger ist als der des Blutes, eine Erfahrung, die O. Müller auch im Sinne eines verminderten Zuckerverbrauchs in den Geweben beim insulären Diabetes deutet.

Infolge des erhöhten Zuckergehalts der Gewebe bei verminderter Resistenz kommt es beim Diabetiker leicht zu bakteriellen Staphylokokken-Infekten der Haut. Daher die Neigung Zuckerkranker zu Furunkulose, zu lymphangitischen Prozessen u. dgl. Wenn die Infektion der Haut erst einmal Wurzel gefaßt hat, wird sie auch durch Beseitigung der Zuckerausscheidung nicht immer erfolgreich bekämpft, und erst nach längerer Dauer der Aglykosurie wird man allmählich ihrer Herr, wobei chirurgische Behandlung (Incision, Saugglocke!) nicht immer entbehrlich ist. Auf diese Weise kann es gelingen, auch hochgradige Karbunkulosis mit tiefgehenden Unterminierungen und Vereiterungen der subcutanen Gewebsschichten von erheblicher und multipler Verbreitung trotz bestehender Acidosis allmählich wieder zur Ausheilung zu bringen. Die Insulinbehandlung befördert den therapeutischen Erfolg gerade hier oft in ganz überraschender Weise.

Auch die gefürchtete diabetische Gangrän entwickelt sich nicht selten von anfänglichen kleinen vernachlässigten Hautinfekten aus, ohne daß dabei Wanderkrankungen der zuführenden Gefäßgebiete nachweisbar sind. Solche Fälle von Gangrän geben auch bei geeigneter Behandlung günstigere Prognose als die durch Erkrankung der zuführenden Arterien (Mediaverkalkung häufiger als Arteriosklerose!) verursachte Gangrän der älteren Diabetiker. Man kennt auch sehr maligne, zu

[1]) Otfried Müller u. Gänsslen, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 31; 1924, Nr. 6.

serpiginösem Weiterschreiten neigende, mit Blasenbildung einhergehende Fälle von Hautverschwärungen, die aber glücklicherweise doch recht selten sind.

Die Haut der schweren Diabetiker pflegt auffallend trocken und schweißlos oder schweißarm zu sein. Der Schweiß des Diabetikers ist gewöhnlich zuckerfrei, es liegen indessen auch vereinzelte Beobachtungen vor, nach welchen Traubenzucker im Schweiße selbst in nicht unerheblicher Menge vorkommen kann.

Eine der relativ häufigen Beschwerden der Diabetischen ist das Hautjucken, speziell im Genitalgebiet, wo dann gewöhnlich mehr oder weniger ausgebreitete Schleimhautentzündungen der Glans oder Corona glandis, der Labia majora und minora sowie der Vagina den Ausgangspunkt darstellen. Sie beruhen meist auf mykotischer Basis und werden durch peinliche Reinlichkeit verhütet und prompt auch in schweren Fällen durch Insulinbehandlung beseitigt. Das universelle Hautjucken der schweren Diabetiker, das gleichzeitig mit anderen Ernährungsstörungen in der Haut, wie Trockenheit, Abmagerung u. s. w. auftritt, ist vermutlich die Folge einer Reizung der sensiblen Nerven durch den erhöhten Zuckergehalt der sie umspülenden Gewebsflüssigkeiten. Daß hierbei manchmal noch andere Ursachen mitspielen, die mit der diabetischen Hyperglykämie nichts zu tun haben und die ja auch Ursache des senilen Pruritus und des Pruritus der Lebercirrhotiker werden können, scheint schon deshalb wahrscheinlich, weil nicht immer der Pruritus dieser Diabetischen durch die diätetische Entzuckerung, wohl aber durch Atropin beeinflußt wird.

Die bei Diabetes zuweilen beobachteten **Hautaffektionen,** Dermatosen verschiedenster Art, wie Exzeme, Dermatitiden, Psoriasis, Mykosen, Pyodermien, Urticaria, sind völlig uncharakteristisch. Die Dermatosen, denen wir bei Stoffwechselerkrankungen überhaupt, sowie beim Diabetes begegnen, kommen nach der Auffassung von Bloch[1]), einem vortrefflichen Kenner dieser Zusammenhänge, so zu stande, daß durch die Stoffwechseldiathese die Haut nur umgestimmt wird, so daß sie auf banale, an sich ganz harmlose Schädlichkeiten nunmehr ganz anders reagiert als die normale Haut. Auch Bloch ist der Meinung, daß wir keine einzige Dermatose kennen, die für irgend eine Stoffwechselkrankheit charakteristisch oder gar pathognomonisch wäre, wenngleich er auch das Vorhandensein von Hautidiosynkrasien gegen körpereigne Stoffe für wahrscheinlich hält. Daß das sehr selten vorkommende Xanthoma diabeticum tuberosum multiplex eine knötchenartige, mit

[1]) Bloch, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 4, S. 153; Zeitschr. f. klin. Med. 1923, Bd. 99; Arch. f. Dermat. u. Syph. 1924, Bd. 145.

gelber Spitze versehene, vorzugsweise an den Streckseiten der großen Extremitätengelenke symmetrisch dem Verlauf der Hautnerven folgende Hauteruption, einen specifischen Zusammenhang mit dem Diabetes hat, ist unwahrscheinlich. Nach dem Studien von F. Pincus u. L. Pick stellt es eine lokale Cholesterinablagerung in der Haut dar, die mit Diabetes nichts zu tun hat.

Als Xanthosis diabetica hat v. Noorden[1]) auf dem internationalen Dermatologenkongreß in Berlin 1904 zum ersten Male eine eigentümliche kanariengelbe Hautverfärbung beschrieben, die besonders bei jugendlichen Diabetikern an Nasolabialfalten, Hand- und Fußflächen auftreten kann und wieder rückbildungsfähig ist. Ich[2]) habe nachweisen können, daß in ausgesprochenen Fällen dieser Art das Serum dieselbe ockergelbe Farbe aufwies wie die Haut. Dabei konnten wir in der Regel eine ausgesprochene latente oder manifeste Lipämie feststellen. Diese gelben Diabetiker sind keineswegs selten. So fanden sich beispielshalber unter 120 Diabetikern meiner Abteilung 41 schwere Fälle, und 15 von diesen boten die Xanthosis dar. Und zwar in allen Schattierungen, von leichter Gelbfärbung der Palma manus und Planta an bis zur totalen intensivsten Ockergelbfärbung (s. Tafel I), an der dann auch die Schleimhäute und selbst die Conjunctiva teilnehmen können. Der gelbe Ton tritt um so mehr hervor, je blässer der Grundton der Haut ist, und kann fast verschwinden, wenn man die Haut durch Reiben hyperämisch macht. Zoja[3]) sowie Hijmans v. d. Bergh u. Snapper[4]) haben den Nachweis führen können, daß der gelbe Farbstoff, den wir selbst seinerzeit durch Äther aus dem gelben Serum der Kranken ausschütteln konnten, zu der Gruppe der Lipochrome oder Luteine, gehört, die auch im normalen Serum in Spuren zu finden sind. Diese Lipochrome sind also zweifellos die Ursache der diabetischen Xanthose, und M. Bürger u. A. Reinhardt[5]) sowie Salomon[6]) haben gezeigt, daß diese Lipochrome indentisch sind mit dem von Willstätter beschriebenen, neben dem Chlorophyll in grünen Pflanzen stets vorhandenen Xanthophyll und Karotin. Die Auffassung von Bürger, daß die Xanthosis der Diabetiker nichts anderes darstellt als eine exogene alimen-

---

[1]) Nähere Angaben in der dem v. Noordenschen Vortrag zu grunde liegenden Darstellung von H. Salomon u. C. v. Noorden, in „Die Krankheiten der Haut" in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels 1907, Bd. 2, S. 290. — [2]) Umber, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 30. — [3]) Zoja, Real. Instit. Lomb. di Science e lettere. s. Malys Jahresbericht 1905, S. 217. — [4]) Hijmans v. d. Bergh u. Snapper. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 110, S. 45. — [5]) M. Bürger u. Reinhardt, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1918, Bd. 7, S. 119; dieselben, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 16. — [6]) H. Salomon. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 21.

täre, durch die reichliche Pflanzenkost verursachte Lipochromanreicherung in Blut und Geweben, teile ich nach eigenen Beobachtungen durchaus. Speziell die carotinreichen Gemüse, wie Karotten, Spinat und Grünkohl, fördern die Xanthosis beim Diabetiker in erster Linie. Aber nicht bei jedem Diabetiker! Es gibt auch hyperlipämische Diabetiker, die nach derartiger abundanter Pflanzenkost keine Xanthose aufweisen. Der Grad der Gelbfärbung läßt sich aber bei xanthotischen Diabetikern alimentär durchaus beeinflussen. Meines Erachtens reicht der Xanthophyll-, bzw. Carotinreichtum der Kost nicht aus, um eine Xanthose hervorzurufen. Es bedarf zweifellos noch gewisser erschöpfender Momente und Störungen im Zellstoffwechsel zum Zustandekommen der Lipochromämie. Fehlen diese, so kommt es auch bei carotinreicher Kost nicht zur Xanthose. Darum haben auch die gemüsereich ernährten Gichtiker in der Regel keine Xanthose. Die diabetische Stoffwechselstörung befördert die Xanthose in besonderer Weise bei gegebenen alimentären Voraussetzungen, zumal wenn Lipämie, latente oder manifeste, besteht, die aber keine notwendige Voraussetzung scheint (Stepp). Auch bei atrophischen Säuglingen, bei erschöpften Pneumonikern, bei Kachektischen habe ich die schönsten Xanthosen beobachten und demonstrieren können. Eine besondere prognostische Bedeutung kommt der Xanthose nicht zu. Sie kann da, wo sie dem Kranken störend auffällt, durch Fernhaltung von Karotten, Grünkohl und Spinat aus der Kost ganz oder nahezu ganz beseitigt werden.

Das Xanthoma vulgare, das sich an oberen und unteren Augenlidern, mit Vorliebe in der Gegend des inneren Augenwinkels, sowie in der Nachbarschaft derselben in Form von leicht erhabenen gelblichen Plaques oder Knötchen bei Kranken verschiedenster Art sowie bei Gesunden findet, kann natürlich auch bei Diabetikern vorkommen, hat aber offenbar keine innere Beziehung zur diabetischen Stoffwechselstörung. Bei den verschiedenen Xanthombildungen handelt es sich um Ansammlung von Lipoiden, speziell Cholesterinfettsäureestern in den sog. Schaumzellen oder Xanthomzellen in der Haut oder auch in den inneren Organen, zuweilen auf dem Boden einer Hypercholesterinämie (E. Kirch).

Die Hautödeme, die wir bei schweren Diabetikern zuweilen ohne renale oder kardiale Erscheinungen auftreten sehen, so z. B. auch die sog. „Haferödeme" bei der noch zu besprechenden v. Noordenschen Haferkur, sowie bei Insulinkuren, beruhen auf histiogener Wasserretention bei Salzspeicherung (Kochsalz oder Natron bicarbonicum). Sie wechseln daher auch oft mit verändeter Ernährung oder Absetzung der Salzzufuhr und sind durch Diuretica beeinflußbar.

Xanthosis diabetica.

(Eigene Beobachtung.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Diabetiker mit hoher Hyperglykämie und Glykosurie können vorübergehende Albuminurien aufweisen, die als Folge des chemischen Zuckerreizes auf den epithelialen Apparat der **Niere** zu deuten sind. Man darf eine solche Schädigung wohl als eine unmittelbare Folge der „Zuckervergiftung" (M. Jacoby) auffassen. Dauernde Einwirkung derselben kann zu jener anatomischen Veränderung führen, die wir als Diabetesniere bezeichnen und welche sich in einer auffälligen Hypertrophie des Organs bei der Obduktion zu erkennen gibt. Dabei können ausgedehnte Epithelnekrosen (Ebstein), besonders in den gewundenen Kanälchen, auftreten, bis zu einem Grade, daß die Rinde der Nieren ein undurchsichtiges, glasiges Aussehen darbietet, „als ob sie gekocht wäre" (Kaufmann). Fettige Degeneration mit reihenweise angeordneten Fettkörncheneinlagerungen, Glykogenablagerungen, zumal in den Tubuli recti und den Henleschen Schleifen, mit blasiger Quellung der Epithelien, glykogene Kerndegenerationen, ähnlich der Glykogenschwellung der Leberzellkerne, sind dann kein seltener Befund (Askanazy, Hübschmann, Süssengut). Wenn sich der Diabetes kombiniert mit einer arteriolosklerotischen oder chronisch entzündlichen Nierenerkrankung, so kann die Glykosurie ganz oder nahezu ganz aufhören und so dem Unkundigen eine „Heilung" des Diabetes vorgetäuscht werden. Die beträchtliche Erhöhung des Blutzuckers aber zeigt, daß die diabetische Stoffwechselstörung dabei fortdauert. So wurde z. B. an der v. Noordenschen Klinik ein Wert von 1·01% Zucker im Blute gefunden, und wir selbst erlebten in einem derartigen Falle von azotämischer Arteriolosclerosis renum bei einem schweren Diabetiker trotz einer noch vorhandenen Glykosurie einen Nüchternblutzucker von 1·22% am 5. KH-freien Tag! Man muß aber wissen, daß auch bei nichtdiabetischen arteriolosklerotischen Hypertonikern Hyperglykämien verschiedenen Grades vorkommen können. Dabei pflegt aber in der Regel die alimentäre Hyperglykämie einen normalen Ablauf darzubieten, sofern keine azotämische Retention besteht; in solchem Falle steigt dann die alimentäre Blutzuckerkurve abnorm hoch und klingt sehr langsam ab, bei fehlender oder geringfügiger Glykosurie. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich darin zu suchen, daß der Übertritt des überschüssigen alimentären Zuckers aus dem Blut in das Gewebe infolge osmotischer Dekompensation und Molenanhäufung in den azotämischen Geweben erschwert ist. Eine „Zuckerdichtung der Niere", oder besser eine Verminderung ihres Zuckerausscheidungsvermögens, findet sich nach unseren Erfahrungen nur bei solchen Nierenkranken, bei welchen auch eine Ausscheidungsinsuffizienz für Stickstoffderivate vorliegt (M. Rosenberg).

Ob eine Diabetesniere in eine chronische azotämische Nieren-

erkrankung übergehen kann, steht dahin. Völlig normale Nieren findet man, wie schon Lepine hervorhob, selten bei Obduktionen von Diabetikern.

Der Zuckergehalt des Harnes befördert das Zustandekommen von Infekten der Harnwege. Daher die Neigung zu cystischen und pyelitischen Prozessen bei Diabetikern. Hüter hat unter meinen Diabetikern wiederholt eigentümliche isolierte Nekrosen der Nierenpapillen beobachtet, die sogar zur Abstoßung von nekrotischen Sequestern ins Nierenbecken führten, als Folge solcher Infektschäden. Es sei hier nur noch der Vollständigkeit halber das sehr seltene Vorkommen der Pneumaturie, des Luftpissens bei Diabetischen, erwähnt, das auf Gärung des zuckerhaltigen Urins in der Blase zurückzuführen ist.

Was die **Genitalsphäre** anbelangt, so ist frühzeitiges Schwinden der Libido und der Potenz beim Manne trotz erhaltener Spermatozoen oft eines der allerersten Symptome in der Entwicklung des Diabetes, während man anderseits bei langjährigen Diabetikern zuweilen unverminderte oder sogar gesteigerte geschlechtliche Potenz konstatieren kann. Die Vulvitis und Endometritis ist bei diabetischen Frauen eine sehr geläufige Komplikation und vermutlich auch die häufigste Ursache der Sterilität. Schwangere diabetische Frauen sind (s. S. 204) selten.

Besonders gefährdet durch die diabetische Stoffwechselstörung sind die **Atmungsorgane**.

Aufmerksamkeit verdienen zunächst die oberen Luftwege. Trockenheit im Munde und Gaumen, schnelles Versagen der Stimme beim Sprechen infolge von leicht eintretender Heiserkeit sind oft geklagte Symptome der Diabetischen und sollten auch immer den Verdacht des darum befragten Arztes oder Spezialisten auf die Möglichkeit einer diabetischen Grundlage hinlenken.

Leichtenstern[1]) hat in einer sehr sorgfältigen Abhandlung diesen Störungen besonderes Interesse zugewandt. Diese Neigung der Rachen- und Kehlkopfschleimhaut zum abnormen Trockenwerden bezeichnet er als Pharyngo- und Laryngoxerosis, und betrachtet sie als verursacht durch Hyposekretion der Schleimhaut und dadurch bedingte Neigung zum Trockenwerden derselben, insbesondere der Stimmbänder.

Diese Affektion geht zunächst ohne entzündliche Erscheinungen in den Schleimhäuten her und ist bei der Inspektion erkennbar durch eine auffallend trockene, glänzende, manchmal wie lackiert aussehende Beschaffenheit der Schleimhäute und der Stimmbänder. Es können sich sekundär auch entzündliche Veränderungen der Schleimhäute entwickeln,

---

[1]) O. Leichtenstern, Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 535, 581.

die dann zu jener düsterroten, kupfrigen, glatten Beschaffenheit der Schleimhäute führen, die wir als Pharyngitis, bzw. Laryngitis sicca bezeichnen. Diese Affektionen stehen, wie auch Leichtenstern hervorhebt, nicht in direkter Proportionalität zur Schwere der diabetischen Erkrankung, und er ist geneigt, sie durch Störungen im Gebiet der sekretorischen Nerven, bzw. deren Centren zu erklären, die zur verminderten Sekretion der Schleimdrüsen in der Pharynx- und Larynxschleimhaut führen sollen. Diese gesteigerte Trockenheit der Mundschleimhaut ist auch häufig die Ursache dafür, daß Diabetische ein fortwährendes Bedürfnis zur Anfeuchtung des Mundes empfinden, ohne daß eine eigentliche Polydipsie vorhanden zu sein braucht. Leichtenstern hat in einem Fall als Analogon zur diabetischen Hautfurunkulose sogar eine multiple Absceßbildung in der Kehlkopfschleimhaut beobachtet, die er als Furunculosis laryngis diabetica bezeichnet.

Am meisten bedroht sind die Atmungsorgane des Diabetischen durch die Tuberkulose, und ein sehr beträchtlicher Prozentsatz der Diabetischen stirbt an Lungenschwindsucht. Das gilt besonders von den Diabetischen der unteren Volksschichten und der Hospitäler, die der sie häufig bedrohenden Infektion nur eine sehr herabgesetzte Widerstandsfähigkeit der Gewebe entgegenstellen können.

Die Lungentuberkulose befällt die leichten und die schweren Diabetiker, neigt aber im allgemeinen zu um so schnellerem Fortschreiten, je schwerer die diabetische Ernährungsstörung entwickelt ist. Sie kann als relativ gutartige produktive, cirrhotische, sowie als exsudative Form in den Lungen manifest werden und zur Entstehung von Kavernen und Gangränherden und oft zu auffallend weichen, eitrig zerfallenden, ausgedehnten Infiltraten führen.

Die besondere Neigung zu derartigen Komplikationen der Lungentuberkulose beim Diabetes beruht offenbar auf dem leichten Zustandekommen von Mischinfekten, deren Wuchern auch die Ursache dafür ist, daß man oftmals lange vergeblich nach Tuberkelbacillen im Sputum fahndet. Über die Möglichkeit einer günstigen Beeinflussung der diabetischen Stoffwechsellage durch Tuberkulose s. S. 268.

Die Entwicklung der Lungentuberkulose bei Diabetikern kann auch einen ganz benignen protrahierten Charakter haben.

So hatte ich seinerzeit einen 62jährigen schwer diabetischen Herrn in klinischer Behandlung, der vor 31 Jahren (!) zum erstenmal wegen manifester Lungentuberkulose in Davos gewesen ist, 9 Jahre später von Moritz Schmidt an einer tuberkulösen Laryngitis behandelt und „geheilt“ wurde, der vor 14 Jahren eine sehr schwere Pneumonie durchgemacht hatte und seit 9 Jahren nachweislich diabetisch war. Damals wurden bei ihm 10·5% Zucker konstatiert! Seitdem wiederholter Aufenthalt in Neuén-

ahr. Vor 2 Jahren abermals Pneumonie überstanden, vor 1 Jahr apoplektischer Insult, von dem er sich wieder völlig erholt hat. Bei der Aufnahme bestand ein ausgedehntes tuberkulöses Infiltrat über dem rechten Oberlappen mit Kavernenbildung und ein linksseitiger bronchitischer und peribronchitischer Spitzenherd, Laryngitis tuberculosa, massenhaftes tuberkelbacillenhaltiges Sputum, beiderseitige alte Mittelohreiterung und schwerer Diabetes mit Acidosis. Trotzdem gelang es, ihn zunächst bei geeigneter diätetischer Einstellung auf seinem Körpergewicht zu erhalten, die Acidosis zum Verschwinden zu bringen und eine positive Zuckerbilanz zu erzielen.

Die Lungentuberkulose der Diabetischen geht nicht selten mit tuberkulösen Darmgeschwüren einher, während erfahrungsgemäß die serösen Häute nur selten von der Tuberkulose ergriffen werden.

Gefährlich für den Diabetiker sind ferner die Bronchopneumonien, wie sie vor allem im Gefolge der Influenza nicht selten sind. Die diabetische Bronchopneumonie hat besondere Neigung zur Gangrän, welche aber gewöhnlich, worauf schon Frerichs hinweist, nicht stinkend ist. Die Masse der Gangränherde weist nach seinen Untersuchungen überall eine scharfsaure Reaktion auf. Die Lungengangrän des Diabetischen ist natürlich von sehr ernster Prognose.

Die akute fibrinöse Lobärpneumonie ist beim Diabetischen relativ selten.

Die Komplikationen am **Herz-Gefäßsystem** der Diabetischen sind in allererster Linie solche, welche durch die Arteriosklerose hervorgerufen werden, in erster Linie die Aorten- und Coronarsklerose mit ihren Folgeerscheinungen sowie die Erkrankungen der peripheren Arterien, vornehmlich der unteren Extremitäten. Man darf sich aber den Hergang nicht so vorstellen, als ob die Arteriosklerose die einfache Folge der diabetischen Stoffwechselstörung sei, dann müßte man sie bei unseren jugendlichen Diabetischen viel häufiger, wenigstens in ihren Anfangsstadien, zu Gesicht bekommen. Das ist aber keineswegs der Fall. Vielmehr liegen die Dinge gewöhnlich so, daß die Arteriosklerose die Ursache der diabetischen Stoffwechselstörung ist und so dann begreiflicherweise das Symptomenbild des Diabetes mit allerhand arteriosklerotischen Komplikationen vermengt ist.

Das gilt, glaube ich, in ganz hervorragendem Maße für die Aorten- und Coronarsklerose, welche zu der beim Diabetes der älteren Leute so ungemein häufigen Angina pectoris führt. Daher kommt es auch, daß die klinischen Erscheinungen derselben durch die diätetische Behandlung, bzw. die Entzuckerung der Diabetischen so gut wie gar nicht beeinflußt werden. Wenigstens habe ich in allen meinen zahlreichen Fällen der Art immer wieder gesehen, daß trotz dauernd erzielter Aglykosurie die Angina pectoris-Beschwerden ganz unverändert fortdauerten.

Daß schwere arteriosklerotische Veränderungen der Aorta und Kranzgefäße ebenso wie die Sklerose der Nieren zu sekundären Herzmuskelveränderungen führen müssen, ist begreiflich und man darf dieselben also nicht auf das Konto der durch die diabetische Stoffwechselstörung hervorgerufenen Herzschädigungen setzen. Was speziell diese letzteren anbelangt, so hat man eine lediglich durch den Diabetes verursachte, also eine diabetische Hypertrophie des linken Ventrikels mehrfach beschrieben, aber es ist klar, daß man einen derartigen Zusammenhang bei allen älteren Diabetikern, wo zahlreiche dafür ursächliche Schädlichkeiten in Frage kommen, wie Arteriosklerose, Nierensklerose, Alkohol und Tabak, Berufsschädlichkeiten u. s. w., mit Mißtrauen betrachten muß, und bei jugendlichen Diabetikern ist diese diabetische Hypertrophie des linken Ventrikels äußerst selten. Bei schweren Diabetikern kann es zu einfacher Atrophie und Schlaffheit des Herzmuskels kommen, die gewiß häufig als Teilerscheinung der allgemeinen schweren Ernährungsstörung anzusehen ist und wohl auch manchmal Veranlassung zu dem von Frerichs schon beschriebenen plötzlichen Tod der nichtkomatösen Diabetiker werden kann (diabetischer Kollaps). In anderen Fällen mag eine gewisse Hypoplasie des Herzgefäßsystems, die mit dem Diabetes selbst gar keinen direkten Zusammenhang hat, frühzeitige Schwächezustände und Insuffizienzerscheinungen bei funktionellen Überlastungen erklären. Das röntgenologische Studium solcher Fälle dürfte da den wahren Zusammenhang in den einzelnen Fällen aufklären.

Daß die den Diabetes auslösende Arteriosklerose alle möglichen Komplikationen des Krankheitsbildes heraufbeschwören kann, die mit dem Diabetes als solchem gar nichts zu tun haben, ist klar. Dahin gehören die Nierensklerose mit ihren Folgen, die Mediaverkalkung der Schlagadern in den unteren Extremitäten, die zur Claudicatio intermittens, zu Ischias, neuralgischen Beschwerden und Ernährungsstörungen führen kann, ferner die cerebrale Arteriosklerose mit ihren Folgeerscheinungen u. s. w. Eine Proportionalität aller dieser Erscheinungen mit der Intensität des Diabetes ist demnach nicht zu erwarten und besteht auch tatsächlich nicht.

Eine diabetische Endokarditis kann nicht anerkannt werden.

Bluterkrankungen im Zusammenhang mit Diabetes sind selten und beruhen wohl auf zufälliger Koinzidenz. So konnte ich wiederholt das Zusammentreffen von Polycythämie mit Milztumor und Diabetes beobachten; dafür ein Beispiel:

50jährige Dame. Bereits 1898 auffällig rote Nase. Seitdem allmähliche Zunahme der Cyanose und allgemeine Phlebektasien, Varicositäten im Gebiet der Cava inferior. 1906 Diabetes festgestellt: Polydipsie, Abnahme der Sehkraft, 9% Zucker!

1909 Milztumor zuerst festgestellt, seitdem Schwindel, Blutandrang, Ohrensausen, Ohnmachtsanwandlungen, Neigung zu Zahnfleischblutungen, postklimakterische Metrorrhagien, Immunität gegen Erkältungen. Normale Zimmer- und Außentemperatur werden als unangenehm warm empfunden. Beobachtung in den Jahren 1910 und 1911. Januar 1910: Ausgesprochene Erythtrose, Milztumor (11 *cm* vor der Rippenwand palpabel), leichte Leberschwellung, erregte hypertrophische Herzaktion. Rote Blutkörperchen 5,976.000, weiße Blutkörperchen 7400, Hämoglobin 140 %, Index 1·15, Urin 0·50‰ Albumen, einzelne hyaline Cylinder. Zuckerbilanz: $\frac{\text{48 KH der Nahrung}}{\text{0·8\% = 12·64 Gesamtzucker.}}$ Sommer 1910: Hochgebirgsaufenthalt. Die ersten Tage dort erhebliche Verschlechterung, seitdem andauernd subjektive Besserung und 4 Pfund Gewichtszunahme. Status am 9. März 1911 (Demonstr. im Hamburger ärztl. Verein): Ausgesprochene Erythrose, rote Blutkörperchen 10,880.000, weiße Blutkörperchen 5700, Hämoglobin 150%, Index 0·68. Blutdruck diastolisch 80, systolisch 115. Milz $8^1/_2$ *cm* vor dem Rippenbogen, Leber zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens in der Mammillarlinie, Urin $^1/_2$ ‰ Alb., spärliche hyaline Cylinder, einzelne Leucocyten. Zuckerbilanz: $\frac{\text{48 KH (Nahrung)}}{\text{1\% = 15}g\text{ Gesamtzucker.}}$ Patientin ist dann im Laufe des Jahres an zunehmender Entkräftigung zu grunde gegangen.

Der **Verdauungstrakt** der Diabetischen kann die verschiedenartigsten Störungen aufweisen. Obwohl erwiesenermaßen der Speichel zuckerfrei zu sein pflegt, hört man doch zuweilen von den Kranken sehr lebhafte Klage über süßen Geschmack im Munde, ohne daß Süßigkeiten genossen worden sind. Offenbar sind doch bei manchen die Geschmacksnerven feiner, als unsere chemischen Reagenzien, und daher gegenüber dem erhöhten Zuckergehalt der Gewebsflüssigkeiten besonders empfindlich.

Ich sah einen 34jährigen Diabetiker, der seit 10 Jahren an Speichelfluß leidet, welcher im Laufe des letzten Jahres ganz auffällig zunahm, gleichzeitig mit zunehmender Glykosurie. Speichelfluß und Diabetes scheinen gleichzeitig aufgetreten zu sein.

Die Reaktion in der Mundhöhle ist meist sauer beim Diabetischen, was das Zustandekommen von Soorinfektionen der Mund- und Rachenhöhle sowie des Ösophagus befördert, wie sie bei vernachlässigten Diabetikern nicht ganz selten sind. Sie stellen sich bekanntlich als kleine, weiße, schwer abwischbare Schleimhautbelege auf hyperämischem Grunde dar.

Erkrankungen des Zahnfleisches, einfach entzündlicher Art als Gingivitis, häufig zusammen mit eitrigen Prozessen in den Alveolen, der Alveolarpyorrhöe, gehören zu den gewöhnlichen Komplikationen des Diabetes und sind als solche den Zahnärzten wohlbekannt. Solche Kranke bemerken oft ein auffälliges Lockerwerden und Ausfallen der Zähne, was durch die Einschmelzungsprozesse des Zahnfleisches und die periostitischen Prozesse in den Zahnalveolen verursacht wird, so daß innerhalb kurzer Zeit ganz gesunde Zähne sich lockern und ausfallen können. Häufig verbindet sich damit eine schnell um sich greifende Caries der Zähne, wie sie begreiflicherweise durch den die Mikro-

organismenentwicklung befördernden erhöhten Zuckergehalt der Gewebe und die saure Reaktion der Mundhöhle leicht zu stande kommt. Um allen diesen höchst lästigen Komplikationen aus dem Wege zu gehen, muß sich der Diabetiker auch einer sehr peinlichen Mundpflege befleißigen, am besten täglich mehrfache Spülungen des Mundes mit 1 %iger Wasserstoffsuperoxydlösung, Säubern der Zähne mit der Zahnbürste nach den Mahlzeiten und häufige Kontrolle durch den Zahnarzt.

Die **Zunge** der Diabetischen hat gewöhnlich eine sehr charakteristische Beschaffenheit. Sie fällt auf durch besonders fleischige, voluminöse, glänzende Beschaffenheit, macht manchmal einen direkt geschwollenen Eindruck und ist auffällig dunkelrot und gewöhnlich nicht belegt. Ihre Oberfläche ist an einzelnen Stellen auffällig glatt, als ob die Epithelbekleidung besonders dünn sei, an anderen wieder machen die Papillen und das ihnen benachbarte Epithel einen hypertrophischen, gequollenen Eindruck. Sie treten dann wie kleine rote Pünktchen eventuell bis zur Reiskorngröße hervor. Die Ränder sind zuweilen durch die Zahneindrücke deutlich eingekerbt. Manchmal hat die Zungenoberfläche ein trockenes, leicht rissiges, wie chagriniertes Aussehen, das Seegen als ähnlich der Krokodilhaut bezeichnet. Auch tiefere Rhagaden können sich daraus entwickeln, sowie kleine aphthöse Ulcerationen, die dann viel Beschwerden machen.

Die in älteren Lehrbüchern so sehr betonte Polyphagie oder Boulimie der Diabetischen, die sie zu ganz exorbitanter Nahrungsaufnahme veranlaßte — ein Diabetiker von Külz verschlang z. B. 5—6 *kg* Fleisch pro Tag — ist heute unbedingt eine Seltenheit geworden. Hierin pflichte ich Naunyn durchaus bei. Und das rührt daher, daß wir, dank seiner Lehre, gelernt haben, die Diabeteskost nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ zu beschränken, und daß dieser wichtige Grundsatz auch in die weiteren Schichten des Publikums eingedrungen ist. Nur die abseitsgelegene Landbevölkerung liefert uns ab und zu noch polyphage Diabetiker ins Krankenhaus. Daß aus langdauernder Polyphagie auch schließlich eine mechanische Erweiterung des **Magens** mit hypertrophischer Muscularis hervorgehen kann, ist begreiflich. Die rationell ernährten Diabetiker weisen nichts davon auf, und ich habe nicht den Eindruck, daß sie häufiger an hypersekretorischen oder hyposekretorischen Funktionsstörungen des Magens leiden wie andere Menschen, die unter sonst gleichen Schädlichkeiten stehen. Krisenartige Schmerzanfälle, wie sie von einzelnen Autoren bei nicht tabischen Diabetikern beschrieben worden sind, habe ich nie gesehen.

Auffallend erschien mir häufig bei schweren Diabetikern, die jahrelang unter den Zeichen ihrer Krankheit gestanden hatten, eine gewisse

Erweiterung des Darmlumens überhaupt. Dieser „geräumige Darm", wie ich ihn am liebsten nennen möchte, scheint nun beim Diabetiker wohl seine Ursachen in der jahrelangen stärkeren Cellulosebelastung zu haben, die diätetisch ja wohl begründet ist. Diesen geräumigen Diabetikerdarm kennt auch der pathologische Anatom sehr wohl.

Der Diabetiker neigt nicht selten zu Obstipationsbeschwerden, die sich zumeist aus der Ernährungsweise erklären. Sie muß sorgfältige therapeutische Beachtung finden und läßt sich gewöhnlich leicht durch vermehrte Zufuhr von kohlenhydratarmen Gemüsen sowie geeigneten Mineralquellen bekämpfen.

Viel lästiger und bedrohlicher sind die Durchfälle der Diabetischen, sowie die Magendarmdyspepsien, die mit Widerwillen vor der Nahrung und Diarrhöe einhergehen. Bei schweren Diabetikern involvieren sie direkt die Comagefahr und bedürfen der sorgfältigsten Behandlung.

Die Fettresorption sowie die Alkalibindung der Fettsäure, die Verseifung, kann im Darmkanal schwerer Diabetiker mit Acidosis, ebenso wie die Eiweißverdauung, nicht unerheblich gestört sein — notabene bei intaktem Pankreas —, offenbar infolge der Alkaliverarmung des Darmsekrets. Derartiges haben wir an Fällen mit vorübergehender Acidosis sehr schön durch Resorptionsversuche während und nach der Acidosis beobachten können (H. Brugsch, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 58, Heft 5 u. 6). Ich neige zu der Annahme, daß die unter diesen Verhältnissen abnorm reichlich auftretenden freien Fettsäuren im Darmkanal Ursache für die sonst schwer zu erklärenden Darmkatarrhe werden.

Die **Bauchspeicheldrüse** und ihre Funktion bedarf bei jedem Diabetiker aufmerksamer Beobachtung, da wir ja heute gerade dem pankreatischen Inselapparat in der Pathogenese der Zuckerkrankheit eine maßgebende Rolle zuerkennen müssen. Eine insuläre Insuffizienz braucht sich aber keineswegs mit Störungen der äußeren Sekretion des Pankreas zu vergesellschaften. Bei den meisten Diabetikern gelingt es sogar bisher nicht, Störungen derselben nachzuweisen. Bei sorgsamer Prüfung der Fälle kann man aber doch zuweilen auch Störungen des epithelialen Drüsenapparats der Bauchspeicheldrüse feststellen. Freilich bedarf es zum Nachweis dessen meist des gesamten Apparats der funktionellen Pankreasdiagnostik, deren ich bereits oben (s. S. 212 ff.) gedachte. Ich habe des öfteren Fälle erlebt, in denen ein echter insulärer Diabetes die letzte Etappe einer Pankreaserkrankung darstellte, deren Entwicklung aus einer primären infektiösen Erkrankung der Gallenwege oder der Bauchspeicheldrüse selbst Schritt für Schritt zu verfolgen war, und die zunächst den sekretorischen Drüsenapparat und schließlich den Inselapparat erfaßte. (Einige solche Fälle habe ich S. 216 u. 219 niedergelegt.)

Die **Leber** der Zuckerkranken ist meist vergrößert, wenn es sich um einen schon länger bestehenden Diabetes handelt. Ob Hyperämie, Fettinfiltration oder beginnende Cirrhose die Ursache hierfür ist, läßt sich intra vitam oft nicht entscheiden. Die Vergesellschaftung des Diabetes mit chronischen Erkrankungen der Gallenwege ist keine Seltenheit. Zum Zustandekommen beider bedarf es familiärer Diathesen, die sehr wohl zu einander in erblicher Beziehung stehen können. Die Erkrankung der Gallenwege kann aber auch der Ausgangspunkt für eine Pankreasschädigung werden, die schließlich zu insulärer Insuffizienz führt.

Komplikationen des Diabetes mit **anderen Stoffwechselerkrankungen** sind keineswegs selten. Die Auffassung der Zuckerkrankheit als exquisit konstitutionelle Erkrankung findet ja gerade in der ausgesprochenen Beziehung zu den anderen konstitutionellen Stoffwechselanomalien, wie endogene Fettsucht, Gicht, steinbildende Diathesen, eine wesentliche Stütze. Die klinische Erfahrung weist uns immer wieder auf charakteristische Beispiele für die nahe Verwandtschaft derartiger Stoffwechselkrankheiten, die sich nicht nur bei verschiedenen Mitgliedern derselben Familie, sondern sogar beim Einzelindividuum aus derartigen belasteten Familien finden. Am häufigsten kombiniert sich die endogene Fettsucht auf endokriner Basis mit der diabetischen Anlage. Aber auch die Gicht gehört nicht zu den seltenen Kombinationen. Ich habe bereits in der vorigen Auflage dieses Buches darauf hingewiesen, daß von 278 meiner bis damals (1913) klinisch beobachteten Gichtiker 15 gleichzeitig diabetisch waren. Meistens handelt es sich dabei um leichte Formen des Diabetes; so sah v. Noorden[1]) unter etwa 6000 Diabetikern kaum ein Dutzend wirklich schwerer Gichtfälle. Ich erlebte es 2mal, unter mehr als 3000 klinisch beobachteten Diabetikern, die ich bis heute übersehe, daß bei einem gichtischen Diabetiker durch einen heftigen Gichtanfall ein Coma diabeticum ausgelöst wurde! v. Noorden betont als höchst unangenehme Eigenschaft der Kombinationsfälle die große Neigung zu Komplikationen: Erkrankungen des Herzens, der Gefäße, der Nieren, der Augen, des Nervensystems. Kein Wunder, denn eine doppelte Stoffwechseldiathese im selben Organismus ist natürlich Ausdruck einer auch allgemein minderwertigen konstitutionellen Anlage! Bei Diabetikern mit gleichzeitiger Gicht sah v. Noorden stets eine besonders hohe und im Verhältnis zur Glykosurie hartnäckige Hyperglykämie.

Ähnliches wie für die endogene Fettsucht und Gicht gilt auch für die Kombination steinbildender Diathesen mit Gicht: Uratdiathese, Oxalatdiathese, die dann mit dem klinischen Symptomenkomplex der Urolithiasis einhergehen.

[1]) v. Noorden, Hornberger Tagung für Nahrungs- u. Stoffwechselkrankheiten 1914.

Störungen des **centralen Nervensystems** gehören immerhin zu den seltenen Komplikationen des Diabetes. Daß die diabetische Stoffwechselstörung als solche Ursache einer derartigen Störung werden kann, ist meines Erachtens niemals erwiesen. Es ist begreiflich, daß jemand zu reizbaren und depressiven Verstimmungen kommen kann, der erfährt, daß er zuckerkrank sei und also an einem Leiden siecht, welches der Laie im allgemeinen prognostisch sehr ungünstig einschätzt. Eine derartige gemütliche Depression ist aber eine reaktive wie wir sie auch bei Luetikern, bei Gonorrhoikern u. s. w. sehen und hat mit der specifischen diabetischen Stoffwechselstörung gar nichts zu tun. Ebensowenig kann für den ursächlichen Zusammenhang einer Psychose mit dem Diabetes die Beobachtung geltend gemacht werden, daß zwischen Zuckerausscheidung und Psychosenkurve eine gewisse Kongruenz bestehe. Die allgemeinen Ernährungsverhältnisse spielen bei den Psychosen allemal eine wichtige Rolle, und daß also der körperliche und damit zugleich der psychische Status ungünstiger ist, wenn die Glykosurie und mit ihr die Hyperglykämie ansteigt, ist kein Wunder. Die Herleitung einer specifischen Beziehung zwischen diabetischer und psychotischer Störung ist dadurch nicht gerechtfertigt. Daß umgekehrt durch Läsionen des Centralnervensystems extrainsuläre Reizglykosurien entstehen können, haben wir bereits erörtert. Viele angeblich diabetische Erkrankungen bei Psychosen, welche nach dem positiven Ausfall der Zuckerreaktion bei Psychosen in der Statistik rubriziert worden sind, sind aber nichts anderes als derartige Glykosurien gewesen. Diese Reizglykosurie ist nur Folge und nicht Ursache der Psychose!

Daß natürlich auch einmal echte Psychosen bei Diabetikern vorkommen können, Melancholien und degenerative Gehirnaffektionen, wie Paralysen, senile Demenz, Paranoia, Korsakowsche Psychose (Fromm[1]), ist bei der Verbreitung des Diabetes begreiflich. Dann handelt es sich aber um eine Koinzidenz, die selten genug ist und nicht um einen kausalen Zusammenhang zwischen Diabetes und Psychose. Schultze u. Knauer[2]) betonen die auffallende Häufigkeit meist vorübergehender Glykosurien bei Kranken mit depressiven Störungen in der Greifswalder Klinik. Fast immer entsprach die größte Zuckerausscheidung dem Höhepunkt der depressiven Erkrankung.

Le Grand du Saulle hat ein specifisch diabetisches „Délire de ruine" konstruieren wollen, welches bei Diabetikern im Alter von 40 bis 50 Jahren auftrete und darin bestehe, daß die Kranken sich unaufhörlich mit Vorstellungen über einen vermeintlichen, ihnen bevorstehen-

[1]) Max Fromm, Über Diab. u. Psychose. Diss. Kiel 1908. (Lit.!) — [2]) E. Schultze u. A. Knauer, Zeitschr. f. Psych. u. s. w., Bd. 66.

den finanziellen Ruin quälen. Laudenheimer[1]) hat in einer sehr eingehenden Studie aus der Leipziger psychiatrischen Klinik bereits darauf hingewiesen, daß diesem Krankheitsbild keineswegs eine specifische Bedeutung zukommt, sondern daß es eine Teilerscheinung der senilen Involutionspsychosen darstellt.

Ob eine specifische „diabetische Pseudoparalyse" existiert, auf die Laudenheimer zuerst aufmerksam gemacht hat und die auch v. Noorden anzuerkennen scheint auf Grund seiner Beobachtung in einem Falle, müssen erst ausgedehntere Erfahrungen erweisen. Es wird darunter ein Symptomenkomplex von motorischen und psychischen Schwächezuständen verstanden, der klinisch völlig der Paralyse gleicht, aber ohne anatomischen Befund bleibt.

Cerebrale Erweichungsherde, Migräne, Epilepsie kommen bei Diabetischen natürlich eben so gut vor wie bei Nichtdiabetischen.

Es gibt nur eine echte cerebrale Störung, die mit der specifischen diabetischen Stoffwechselstörung ursächlich zusammenhängt, die ist das Coma diabeticum, von welchem bereits die Rede war.

Das Rückenmark wird beim Diabetischen verhältnismäßig selten der Ausgangspunkt von Komplikationen. Man hat ganz seltenerweise bei Diabetischen chronische Erkrankung der grauen Vorderhörner gesehen (Nonne), myelitische Erscheinungen der Vorderstränge (Naunyn), sowie Hinterstrangsdegenerationen (Kalmus, Hensay), welch letztere nicht einmal immer klinische Symptome machen und offenbar kachektischer Natur sein können, wie man sie auch bei anderen schweren Ernährungsstörungen sieht. Tabes und Diabetes treten relativ selten zusammen auf. Ich selbst sah wiederholt Fälle von Diabetes bei Syphilitischen mit typischer Tabes kombiniert. Oppenheim, Reumont, Fischer, Grube, Croner haben hierher gehörige klinische Beobachtungen mitgeteilt. In dem Oppenheimschen Falle scheint der Diabetes durch Übergreifen des tabischen Prozesses auf die Gegend der Vaguskerne verursacht und ist also wohl als extrainsuläre Reizglykosurie bei organischer Erkrankung des Centralnervensystems zu deuten. Dafür, daß die specifische diabetische Stoffwechselstörung bestimmte organische Erkrankungen des Rückenmarkes hervorrufen könne, liegt kein Anhaltspunkt vor.

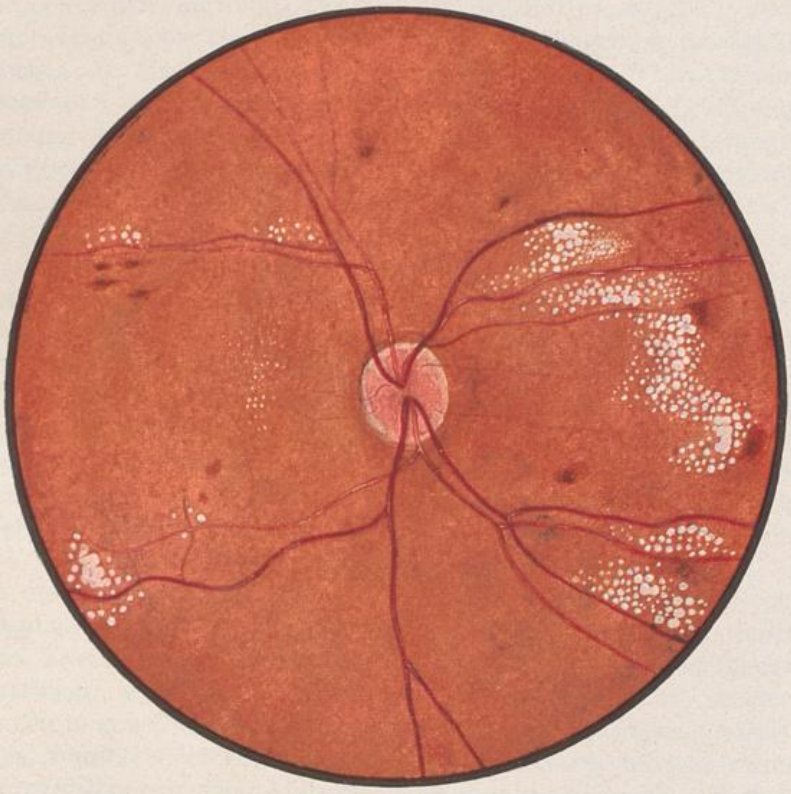
Beachtenswert ist aber die Tatsache, auf die Althaus, Senator, Croner u. a. hingewiesen haben, daß beim Diabetes tabesähnliche Symptomenkomplexe auftreten können, die sehr leicht zu einer Verwechslung mit Tabes führen können: Allgemeine Mattigkeit, Kraftlosigkeit, Lähmungserscheinungen, Unsicherheit im Gang, Parästhesien, Neuralgien,

[1]) Laudenheimer, Berl. klin. Wochenschr. 1898, S. 463.

die an lancinierende Schmerzen erinnern, Störungen der Libido und Potenz, Mal perforant, trophische Störungen, fehlende Präpatellarsehnenreflexe, krisenähnliche Magenschmerzen, wie sie Grube beschrieb, ja sogar Störungen der Pupillenreaktion. Leval-Piquechef hat deshalb direkt von einer Pseudotabes gesprochen, die aber nach v. Leyden, v. Hößlin, Althaus u. a. nichts anderes darstellt als eine periphere Polyneuritis. Eichhorst hat auch den anatomischen Beweis führen können, daß in zwei derartigen Fällen bei unversehrtem Rückenmark eine ausgebildete Neuritis diabetica bestand, die vorzugsweise das Gebiet der Cruralnerven betraf. Nonne hat in einem hierher gehörigen Fall das Rückenmark und die peripheren Nerven intakt befunden und daraus den Schluß gezogen, daß das Fehlen der Patellarsehnenreflexe, das wir bei Diabetikern so häufig konstatieren können, rein funktionelle Ursachen auf toxischer Basis haben kann. Eine eigene klinische Beobachtung an einem 30jährigen Fräulein, das mit einem schweren Pankreasdiabetes und Acidosis am 26. Februar 1907 auf meiner Abteilung eingeliefert worden war, illustriert die Berechtigung dieser Auffassung. Bei der Aufnahme fehlten die beiden Patellarreflexe völlig, ohne daß sich sonstige Störungen im Nervensystem, abgesehen von großer allgemeiner Hinfälligkeit und Schlaflosigkeit, nachweisen ließen. Durch geeignete diätetische Therapie und Pankreonbehandlung besserte sich das Allgemeinbefinden, und nachdem die Acidosis völlig verschwunden war, waren nach etwa 6 Wochen die beiden Patellarreflexe in normaler Stärke wieder zurückgekehrt (s. Fall S. 220). Solche Beobachtungen habe ich mehrfach machen können.

Die Störungen im Gebiete der peripheren Nerven bei Diabetikern sind überhaupt sehr mannigfaltige und stehen offenbar häufig in naher Beziehung zum vermehrten Zuckergehalt der Gewebe, der als toxische Schädlichkeit einwirkt. So erklären sich die eben genannten Störungen der Sehnenreflexe, die nicht allein die Patellarreflexe betreffen, sondern in ähnlicher Weise auch Bauchdecken-, Cremaster-, Plantarreflexe und ganz seltenerweise auch die Pupillenreflexe auf Lichteinfall. Sie können fehlen, seltener sind sie — was die Sehnenreflexe betrifft — gesteigert, können aber auch bis zum Schluß völlig normale Beschaffenheit behalten.

Verhältnismäßig häufig finden sich Neuralgien der verschiedensten peripheren Nerven, vor allen Dingen des Ischiadicus, die ungemein hartnäckig sein können und seltenerweise mit Herpes zoster verlaufen, sowie die diabetische Neuritis einzelner Nervenbahnen und in Form der Polyneuritis diabetica, die sich dann zu tabesähnlichen und syringomyelieähnlichen Krankheitsbildern entwickeln kann, mit Sensibilitäts- und trophischen Störungen verschiedenster Art. Einmal sah ich bei einem



Retinitis diabetica.

(Eigene Beobachtung.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

62jährigen Diabetiker typische, sehr quälende Akroparästhesien. Die Bekämpfung der Glykosurie und damit Herabsetzung des Zuckergehaltes der Gewebe wird neben den symptomatischen Maßnahmen (Salicylpräparate, Heißluft, Fangopackungen, paraneurale Kochsalzinjektionen) immer die Hauptaufgabe der Therapie sein.

Von den **Sinnesorganen** des Diabetikers ist vornehmlich das Auge gefährdet, vor allem die Retina. Die Retinitis diabetica, die sich in Form punktförmiger kleiner Herdchen besonders in der Umgebung der Papille und gegen die Macula zu lokalisiert und sich von der Neuro-Retinitis angiopathica[1]) der Nierenkranken durch die weniger sternchenförmige Anordnung der Herde und das Fehlen schwerer Gefäßveränderungen unterscheidet, ist eine Komplikation bei Diabetes, die auf toxische Schädigung der Netzhautgefäße zurückzuführen ist (s. Tafel II). Unter 477 ohne Auswahl ophthalmologisch untersuchten Diabetikern v. Noordens litten nicht weniger als 81 an Retinitis, 62 an Katarakta. Was diese letztere anbetrifft, so kann mit Sicherheit als specifisch diabetische Kataraktbildung nur die doppelseitige der jugendlichen Diabetiker anerkannt werden, während es bei der einseitigen Katarakta der alten Diabetiker oft zweifelhaft bleiben muß, ob sie eine Cataracta senilis oder diabetica darstellt. Daß das Bestehen des Diabetes die vorzeitige Entwicklung der Cataracta senilis begünstigt, ist zweifellos. Strenges diabetisches Regime vermag gewiß den diabetischen Star in seiner Entwicklung aufzuhalten; ja man hat sogar von auffälligen Besserungen berichtet, so Seegen in seinem Buche von zwei Fällen, in denen die Linsentrübung mit dem Schwinden der Glykosurie wieder zurückging. Auch durch Insulinbehandlung sind Besserungen erzielt worden. Kommt es zu Kataraktoperationen, so soll dieselbe in möglichst zuckerarmem, womöglich zuckerfreiem Zustand ausgeführt werden. Blutungen in den Opticus mit Skotomerscheinungen, Amaurose, Opticusatrophie, Neuritis retrobulbaris, Blutungen in die Retina mit sekundären Glaskörpertrübungen, chorioiditische Veränderungen kommen gleichfalls bei Diabetikern vor, wenn auch ungleich seltener. Die Iritis und Iridocyclitis diabetica soll sich durch eine besondere eitrige Tendenz auszeichnen (Leber), ist aber immerhin relativ selten, so daß sie unter den erwähnten 477 Diabetikern v. Noordens nur 2mal zur Beobachtung kam. Begleitende Infektursachen scheinen bei ihrem Zustandekommen eine Rolle zu spielen.

Auch Augenmuskellähmungen, vornehmlich Abducenslähmungen, sind zuweilen bei Diabetischen beobachtet worden, so daß Naunyn

---

[1]) s. Umber u. Rosenberg, Zeitschr. f. urolog. Chir. 1923, Bd. 12, S. 100.

empfiehlt, in jedem Fall von Doppeltsehen durch Augenmuskellähmung den Urin auf Zucker zu untersuchen.

Besonders lehrreich in dieser Hinsicht war mir die Beobachtung an einem etwa 56jährigen Arzt, bei welchem vor 5 Jahren plötzlich Doppeltsehen auftrat. Er konsultierte einen Ophthalmologen, der ihm sagte, es müsse sich um einen Tumor cerebri oder Diabetes handeln. Die daraufhin vorgenommene Urinuntersuchung ergab 7% Saccharum. In wenigen Tagen verschwand damals durch Diät die Glykosurie, und von da an war das Doppeltsehen dauernd verschwunden. Es handelt sich heute um einen mittelschweren Diabetes mit einer Toleranz von 40 bis 50 *g* KH.

Daß die Akkomodationseinschränkung bei Diabetischen relativ häufig sei, hat bereits v. Graefe betont.

Eine eigentümliche Erscheinung bei schweren Diabetikern sind die freilich seltenen transitorischen Veränderungen von Refraktionsanomalien[1]), die unter Umständen sogar von bis dahin myopischen Diabetikern als eine überraschende Besserung ihrer Kurzsichtigkeit begrüßt werden kann.

So beobachtete ich im März 1923 einen 24jährigen schweren acidotischen Diabetiker, der seit seinem 13. Lebensjahr an einer erheblichen Myopie litt. Im Beginn der klinischen Beobachtung, die er wegen einer rapiden Verschlechterung seines Allgemeinbefindens und 40 Pfund Gewichtsabnahme aufsuchte, trat ganz plötzlich eine Sehstörung ein, die vom Ophthalmologen (Dr. Schweigger) als ein Rückgang seiner Myopie (von −5 Di) um +2 Di, also auf −3 Di gedeutet wurde. Diese Veränderung war drei Wochen später mit der Besserung seiner diabetischen Stoffwechsellage (vor der Insulinära!) wieder so weit zurückgegangen, daß seine Myopie wieder −4 Di betrug. 8 Wochen später starb der Patient zu Hause im Coma.

Bei einem anderen mittelschweren 56jährigen Diabetiker, Dr. K . . ., der mit mäßiger Acidose in meiner Klinik aufgenommen wurde, trat gleichzeitig mit der Regulierung seiner Stoffwechsellage durch Insulin-Diätbehandlung eine Abänderung seiner Myopie von −3 Di auf −2 Di ein, die einen Wechsel seiner Brillengläser erforderlich machte.

Elschnig hat einen ganz analogen Fall publiziert.

Brechungsänderungen in der Linse infolge der diabetischen Stoffwechselstörung sind wohl zweifellos für derartige vorübergehende Refraktionsänderungen verantwortlich zu machen (Elschnig). Auch schnell fortschreitende Myopien durch Zunahme des Brechungsindex der Linse (Heine) kommen bei Zuckerkranken vor. Zucker- oder Ketonkörperanreicherung des Kammerwassers reicht zur Erklärung solcher beträchtlicher Refraktionsänderungen bei weitem nicht aus (v. Hess u. Elschnig).

Was die Komplikation mit Ohrleiden betrifft, so ist hier vor allem die eitrige Otitis media bei Diabetikern zu erwähnen, die sich dadurch auszeichnet, daß sie besondere Tendenz zu schnellerem Fortschritt auf die Schläfenbeine hat und daselbst zu besonders rapiden

[1]) Hagen, Graefes Arch. f. Ophthalm. 1921, Bd. 105, S. 243. – E. Enroth, Acta med. scandinav. 1922, Bd. 56, S. 500. – Elschnig, Med. Klin. 1923, Nr. 1.

Einschmelzungs- und Nekrotisierungsprozessen führt. Dadurch ist die Gefahr einer konsekutiven Meningitis, Sinusphlebitis oder Hirnabsceß besonders naheliegend. Der operative Eingriff ist hier dringend indiziert. Wie günstige Resultate derselbe bei der akuten Warzenbeinentzündung — die chronische ist ungemein selten — aufweisen kann, zeigt die Bearbeitung dieser Frage durch Körner[1]), der von 33 aus der Literatur zusammengestellten Fällen 29 = 88% als durch die Operation vollständig geheilt aufführen konnte. In einem kleineren Teil der Fälle war die Heilungsdauer eine normale (3—6 Wochen), in der Mehrzahl dehnte sie sich bis zu etwa 3 Monaten in die Länge. Er vertritt daher mit Recht den Standpunkt, daß die leichte Form des Diabetes eine Kontraindikation gegen die sonst indizierte Operation nicht darstellt, daß aber Operationen aus vitaler Indikation auch bei mittelschweren und schweren Diabetikern vorgenommen werden dürfen. Die Aussichten des operativen Eingreifens sind heute bei sachkundiger Insulinbehandlung noch bedeutend günstiger zu beurteilen.

Gibt es komplizierende Erkrankungen, die den Verlauf des Diabetes günstig beeinflussen?

Es ist eine alte klinische Erfahrung, daß die meisten akuten sowie chronischen Erkrankungen, zumal wenn sie infektiöser Natur sind, Toleranz und Acetonkörperbildung ungünstig beeinflussen, ja sogar auslösende Momente für das Einsetzen des Coma diabeticum werden können. Aufmerksamen Beobachtern ist es aber nicht entgangen, daß man zuweilen einen direkt günstigen Einfluß komplizierender Erkrankung auf den Verlauf pathologischer Zuckerausscheidungen beobachten kann. So kann z. B. der Altersdiabetes durch eine sich entwickelnde Arteriosklerose, durch Lebercirrhose, ja sogar auch gelegentlich durch Carcinomentwicklung zur scheinbaren „Ausheilung" kommen, wobei allerdings ein gewisser Grad von Hyperglykämie bestehen zu bleiben pflegt. Naunyn hat in seiner Diabetesmonographie bereits zwei Beispiele angeführt, in denen eine diabetische Glykosurie durch eine hinzutretende Lebercirrhose verschwand. Blutzuckeruntersuchungen waren damals freilich der Klinik noch nicht geläufig.

Daß Krankheitszustände, welche zu erheblicher Unterernährung oder gar Cachexie führen, Glykosurie und Hyperglykämie bei Diabetikern günstig beeinflussen können, ist bekannt und begreiflich, im Hinblick auf die Herabminderung des Insulinbedarfes bei reduziertem Ernährungszustand (Allen-Joslin). Weniger bekannt ist, daß seltenerweise auch

[1]) Körner, Mitt. a. d. Grenzgebieten 1903, Bd. 12, S. 682.

bei Kranken in gutem Ernährungszustand Komplikationen fieberhaften Charakters, so Pneumonie, Lungentuberkulose, den Diabetes vorübergehend, ja sogar auf längere Zeit hinaus günstig beeinflussen können. Erik Lundberg[1]) glaubt sogar, auf Grund derartiger Beobachtungen eine insulinähnliche Substanz im tuberkulösen Gewebe (Parainsulin) annehmen zu müssen, welche den Blutzucker abzubauen im stande sei. Mein Mitarbeiter M. Rosenberg[2]) hat aus unserem Material Beobachtungen an 4 schweren Diabetikern jugendlichen und mittleren Alters mitgeteilt, bei welchen in 3 Fällen eine komplizierende Lungentuberkulose und in einem Fall ein Pleuraempyem einen auffallend günstigen Einfluß auf den bestehenden Diabetes und sogar auf die Acidose erkennen ließ.

Bei 3 schweren acidotischen Diabetikern trat während der klinischen Beobachtung mit Einsetzen der Tuberkulose eine geradezu schlagartige Veränderung der Stoffwechsellage ein, mit völligem Schwinden der Acidose und überraschender Hebung der Toleranz, ohne daß eine Änderung des Ernährungszustandes oder des Körpergewichtes dabei eine Rolle gespielt hatte. Ganz ähnlich entwickelte sich im 4. Beobachtungsfall eine überraschende Besserung der schwersten präcomatösen diabetischen Stoffwechsellage infolge eines sich unter unseren Augen entwickelnden, nicht tuberkulösen Pleuraempyems. Eine Erklärung hierfür zu geben, ist kaum möglich. Vielleicht wirken derartige Infekte bei gewissen Diabetikern als Reiz auf die Hormonproduktion des Inselaparates. Leider handelt es sich aber nur um ganz vereinzelte Ausnahmen von der Regel, daß Komplikationen jedweder Art den Fortgang der diabetischen Erkrankung ungünstig beeinflussen.

Soziale Einwirkungen auf die Entwicklung des Diabetes und seine Verbreitung.

Einwirkungen der sozialen Umwelt und der gesellschaftlichen Verhältnisse können höchstens die Rolle eines auslösenden Momentes bei bestehender Anlage zur Erkrankung spielen. Wer keine diabetische Anlage in sich trägt, wird weder durch abundante Nahrungszufuhr, noch durch übermäßige Belastung mit Zuckerstoffen je zuckerkrank werden. Da, wo eine solche diabetische Anlage besteht, vermag sie natürlich eine abundante Ernährung und luxuriöse Lebensweise früher manifest zu machen, als eine kärgliche Lebenseinstellung. Bei frugaler, knapper Kost kann eine diabetische Veranlagung länger latent bleiben, als bei

[1]) E. Lundberg, Acta medica Skandinavica 1924, Bd. 62. — [2]) Max Rosenberg Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 4.

Schlemmerei. Bei ausgesprochener diabetischer Anlage aber vermag auch die bescheidenste Lebenseinstellung den Ausbruch der Erkrankung schließlich nicht zu verhindern. Das lehrt uns die breite Erfahrung in unseren großen Krankenabteilungen, die vorzugsweise die arbeitende Bevölkerung aufnehmen, alltäglich. Ich bin auch überzeugt, daß die Verbreitung einer diabetischen Anlage in einem Volksstamm von wesentlicherer Bedeutung für die Häufigkeit der Zuckerkrankheit in demselben ist, als die Ernährungsgewohnheiten. Wenn — wie mir japanische Kollegen wiederholt übereinstimmend berichtet haben — der Diabetes in Japan so viel seltener ist, als bei uns, so hat das gewiß mit der Ernährungsweise der japanischen Bevölkerung nichts zu tun! Ist diese doch im Gegenteil kohlenhydratreicher als die unsrige. Daß die jüdische Rasse besonders von Diabetes, wie überhaupt von Stoffwechselerkrankungen heimgesucht wird, ist ganz zweifellos. Genaue zahlenmäßige Erfassung solcher Verhältnisse begegnen großen Schwierigkeiten, da eine brauchbare Bevölkerungsstatistik hierüber nicht vorliegt und auch schwer zu fassen sein wird, da ja diabetische Erkrankungen nicht gemeldet werden, oft genug — in den unteren Volksschichten — überhaupt nicht erkannt werden. Die Mortalitätsstatistik ist aber dadurch beeinträchtigt, daß viele Diabetiker an interkurrenten Erkrankungen sterben und so der Registrierung entzogen werden. Mit der Entwicklung der Diabeteslehre in den letzten Jahrzehnten hat zweifellos das Verständnis breiterer Bevölkerungsschichten für die frühzeitige, richtige Deutung der Erkrankung und ihre diätetische Beeinflußbarkeit erheblich zugenommen. Das ist sicherlich auch einer der wesentlichen Gründe dafür, daß die Mortalitätsziffern der statistischen Ämter, soweit sie vorliegen, in den letzten Jahrzehnten erheblich zugenommen haben. Ob wirklich die Zahl der Diabetiker in den europäischen Großstädten in absoluter Zunahme begriffen ist, scheint mir noch nicht unanfechtbar zu sein. Daß die Morbiditätsstatistiken der Lebensversicherungen zur Beantwortung dieser Fragen bezüglich des Diabetes nicht geeignet sind, leuchtet ohne weiteres ein. Zuckerausscheider bleiben ihr von vornherein fern! Die Beantwortung aller dieser Fragen hängt also zweifellos bislang in hohem Maße von der subjektiven Auffassung der Diabetesautoren ab und ihren persönlichen Erfahrungen, die aber natürlich auch wiederum an einer mehr oder weniger selektiven Auswahl gewisser Bevölkerungsgruppen und Volksstämme gewonnen sind und so kein Durchschnittsmaterial darstellen.

Die Zuckerkrankheit ist häufiger bei Männern als bei Frauen, u. zw. liefern die höheren Lebensdezennien erfahrungsgemäß die höchsten Zahlen, sowohl bei Frauen wie Männern.

Was den Ehepaardiabetes, den sog. konjugalen Diabetes anbelangt, so gehört er zu den Seltenheiten und ist als Zufälligkeit zu betrachten, die eben zwei Gatten mit diabetischer Anlage zusammengeführt hat. v. Noorden beobachtete ihn in etwa 1% seiner Fälle, Senator sah unter 516 Ehepaaren, von denen der eine Teil zuckerkrank war, im Laufe der Jahre 19mal auch den anderen an Diabetes erkranken! Eine konjugale Ansteckungsgefahr kommt beim Diabetes nicht in Frage. Daß eine gemeinsame Lues oder auch ein Infekt anderer Art den Inselapparat bei beiden Ehegatten ausnahmsweise einmal gleichzeitig oder nacheinander erfassen kann, ist weiter nicht verwunderlich.

Die Kriegszeiten mit ihren gesetzlichen Bestimmungen über die Rationierung der wichtigsten Nahrungsmittel haben uns vorübergehend in die Lage versetzt, die Morbiditätsverhältnisse der Zuckerkranken in solchen Bevölkerungscentren genauer zu erfassen, denen ja auf Grund ärztlicher Atteste besondere Nahrungsmittelzulagen, speziell Butter und Fette, gewährt werden konnten, die sich damals wohl kaum ein Diabetiker entgehen ließ. So gingen z. B. in Charlottenburg, einer Stadtgemeinde von damals 309.000 Einwohnern, nach Gottstein u. Umber[1]) bis Ende August 1916 im ganzen 706 Anträge auf Nahrungsmittelzusätze mit der ärztlichen Begründung der Diagnose Diabetes mellitus ein. 5mal waren beide Eheleute als zuckerkrank bezeichnet! 57—59% der diabetischen Antragsteller waren männlichen Geschlechts! Die Erkrankungsziffer für Diabetes würde demnach für Charlottenburg 2·3 auf 1000 Einwohner betragen! Da Charlottenburg zu den wirtschaftlich besser gestellten westlichen Stadtteilen Groß-Berlins gehört, ist es verständlich, daß auf 1000 Einwohner von Klein-Berlin nur 1·2—1·3 Diabetiker kommen, wie sich bei gleicher Gelegenheit herausgestellt hat.

Aus unserer gleichen, wohl ziemlich erschöpfenden Morbiditätsstatistik der Charlottenburger Diabetiker ergab sich für 175 männliche Kranke, für die genauere Angaben vorlagen, hinsichtlich der Berufsgruppen folgende Verteilung:

Kaufleute	28·4 %	49·2 % aus dem Kaufmannsstande
Rentner	11·6 %	
Bankbeamte	5·8 %	
Industrielle	3·4 %	
Akademiker	11·6 %	
Ingenieure	2·9 %	
Architekten	2·9 %	
Künstler	2·3 %	

[1]) A. Gottstein u. F. Umber, Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 43.

Schriftsteller	2·3 %
Offiziere	7·1 %
Mittlere Beamte	14·4 %
Handwerksmeister	2·9 %
Arbeiter	5·8 %
Gastwirte	0·6 %
Unbekannt	3·4 %

Bezüglich des Lebensalters verteilten sich 297 Fälle unserer Charlottenburger Diabetiker

	Männer %	Frauen %
auf 6–10 Lebensjahre	0	0·8
10–20 „	0	0
20–30 „	2·6	0
30–40 „	8·8	4·4
40–50 „	21·1	17·6
50–60 „	26·8	27·2
60–70 „	29·5	37·6
70–80 „	8·7	12·0
über 80 „	1·3	0

Es wächst also, wie schon Naunyn betont hat, die Häufigkeit des Diabetes mit zunehmendem Lebensalter, wobei natürlich die Abnahme der Ziffern in den höchsten Lebensaltern nicht ins Gewicht fallen kann, wegen der spärlichen absoluten Zahlen dieser Altersklassen. Es sei auch bemerkt, daß in unseren Zahlen die diabetischen Männer nur bis zum 50. Lebensjahre überwiegen, von da ab aber die Frauen!

Eine Frage, die sich in der Praxis nicht selten erhebt, ist der Zusammenhang zwischen Unfall und Diabetes: d. h. ist ein uns vorliegender Fall von Diabetes ausgelöst oder verschlimmert durch einen erlittenen Unfall? Daß der Diabetes durch ein Trauma in seinem Verlauf verschlimmert werden kann, sowohl in bezug auf die Kohlenhydrattoleranz als auch in bezug auf Acidosis, ist zweifellos. Trifft ein Unfall einen schweren Diabetiker, so kann sogar unmittelbar oder mittelbar durch den Unfall ein tödliches Coma ausgelöst werden. Das gilt sogar schon vom psychischen Trauma, wie ich mich mehrfach überzeugt habe. Die Beantwortung dieser Frage wird kaum ernstere Schwierigkeiten bereiten können.

Die Frage, ob ein Unfall, ein körperliches oder psychisches Trauma im stande ist, einen vorher Gesunden diabetisch zu machen, ist wiederholt erörtert worden. Im Einzelfall werden die Dinge in der Regel so liegen, daß bei dem „traumatischen Diabetiker" auch vor dem Unfall entweder ein nicht bekannter manifester oder aber ein latenter Diabetes bestanden hat. Speziell die Erfahrungen im Kriege haben uns gezeigt, daß auch die schwersten körperlichen und seelischen Traumen, die die Welt je erlebte, nicht im stande waren, ursächlich bei einem Menschen einen Diabetes hervorzurufen, der von Haus aus nicht dazu veranlagt war (siehe Gottstein-Umber, l. c.). Diese Erkenntnis hat mehr wissenschaftlichen als versicherungsrechtlichen Wert. Denn daß der Verlauf einer diabetischen Erkrankung durch körperliche und seelische Traumen außerordentlich ungünstig beeinflußt werden kann, ist eine unbestrittene Tatsache, und das ist zur Feststellung einer Entschädigungspflicht maßgeblich.

Natürlich läßt sich wohl vorstellen, daß ausnahmsweise auch einmal durch ein schweres Bauchtrauma der Inselapparat im Pankreas unmittelbar oder mittelbar so geschädigt werden kann, daß ein insulärer Diabetes dadurch in der Folge verursacht werden kann. Indessen gehören derartige Vorkommnisse zu den allergrößten Seltenheiten.

Anders Infekte. Sie können entweder unmittelbar die Bauchspeicheldrüsen — hämatogen oder auf dem Wege der Sialangitis — treffen und den Inselapparat schädigen, oder aber mittelbar. Hier ist der Weg einer primären Cholangie, die zu sekundärer diabetogenen Pankreaserkrankung führt, in der Praxis gar nicht selten zu beobachten. Ich habe mehrere prägnante Beispiele hierfür mitgeteilt. So kann im Gefolge verschiedenartiger Infektionen ein insulärer Diabetes zu stande kommen, was der Gutachter zu berücksichtigen hat. Ich erinnere z. B. an die Beobachtungen von K. Motzfeld[1]), der in 4 Fällen nach Grippe gutartige Diabeteserkrankungen beobachtet hat, die er als Folge eines grippalen Pankreasinfekts betrachtet.

Prognose des Diabetes.

Der Diabetes ist keine unheilbare Krankheit, und es sind Fälle bekannt, in denen völlige dauernde Heilung eingetreten ist. Unter „Heilung" ist natürlich nicht das Verschwinden des Zuckers aus dem

[1]) Ketil Motzfeld, Ref. i. Indremedicinsk Forening i. Kristiania, 10. November 1919.

Urin zu verstehen, was sich bei leichten Diabetikern mit hoher Toleranz schon bei nahezu normaler Kostzusammensetzung oft genug erreichen läßt. Von einem Fall, der als „geheilt" gelten soll, müssen wir vielmehr verlangen, daß er eine völlig normale Toleranz gegenüber jeglicher Belastung mit Kohlenhydraten und Zucker darbietet und daß er sich in seinen Blutzuckerverhältnissen vom Stoffwechselgesunden nicht mehr unterscheidet. Unter insgesamt etwa 3000 Diabetikern, die ich selbst bis heute übersehe, bin ich nur 6mal wirklichen Heilungen begegnet. „Heilungen" nach kurzdauernden diabetischen Glykosurien sind häufiger.

So sah ich z. B. eine 70jährige Dame, welche 1904 im Anschluß an eine Influenza eine Glykosurie von 6% aufwies. Nach 14 Tagen diätetischer Behandlung war die Glykosurie dauernd verschwunden, und seit Jahren ist sie nie wieder aufgetreten, trotzdem in der Ernährung irgend welche Rücksichten nicht mehr genommen werden.

Beobachtungen über Diabetesheilungen in 3 Generationen derselben Familie, bei Großmutter, Mutter und Kind, verdanke ich einem erfahrenen Kollegen, Dr. N. Trier (Altona †), der sie mir seinerzeit freundlichst zur Verfügung gestellt hatte.

Frau Alb., 78 Jahre alt, Witwe, Mutter von 4 gesunden Kindern, bisher gesund, wurde infolge schwerer Gemütsbewegungen plötzlich von Diabetes befallen. Harn bis zu 10% zuckerhaltig. Keine Polyurie. Nach vierwöchigem Gebrauch von Karlsbader Salz und strenger Diät völlige Heilung. Es ist nun bei ständiger Kontrolle nicht gelungen, wieder Zucker im Harn zu finden, und die Kranke erreichte, ohne sich irgendwelchen Diätvorschriften zu unterwerfen, bei guter Gesundheit ein Alter von 89 Jahren.

Frau B., ihre Tochter, bis dahin gesund, Mutter von 4 gesunden Kindern, erkrankte im 68. Lebensjahr ohne ersichtlichen Grund ebenfalls an Diabetes. Harn bis zu 6% Zucker, keine Polyurie. Nach 4wöchigem Gebrauch von Karlsbader Salz und strenger Diät zuckerfrei. Im 70. Lebensjahr Pneumonie, in der Rekonvaleszenz 6% Zucker. In 14 Tagen bei Karlsbader Salz und Diät zuckerfrei und seitdem gesund ohne Zucker. Die Kranke befindet sich noch heute – in ihrem 81. Lebensjahr – in vollem Wohlsein und ist zuckerfrei, ohne sich um irgendwelche Diät zu kümmern, und

Frau S., ihre Tochter, Witwe, Mutter von 3 gesunden Kindern, bisher gesund, wurde im 36. Lebensjahre diabetisch, bis zu 6% Zucker im Harn, keine Polyurie. War in Karlsbad, ist seitdem gesund und jetzt im 51. Lebensjahr. Dabei genießt sie alles.

Wir fassen heute den echten Diabetes als Folge einer Insuffizienz des pankreatischen Inselapparats auf, und im Rahmen dieser Vorstellung ist natürlich eine vorübergehende Schädigung desselben sehr wohl denkbar, vor allem durch Infekte, wohl auch auf nervösem Wege. Endokrine Vorgänge, zu denen ja auch die Insulinproduktion gehört, sind ja sogar auf psychogenem Wege beeinflußbar. Ist es doch F. Glaser[1])

[1]) F. Glaser, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 33, S. 1492.

beispielsweise gelungen, selbst auf suggestivem Wege chemische Blutveränderungen, u. zw. eine wesentliche Herabsetzung des Kalkgehalts im Serum, zu erzielen. Vorübergehende funktionelle Insuffizienzen des Inselapparats mit konsekutiver Hyperglykämie und Glykosurie sind also wohl denkbar: sie sind aber nicht als Diabetes zu bezeichnen, unter welchem Begriff wir eine progrediente insuläre Störung des Kohlenhydratstoffwechsels verstehen.

Daß anatomische Läsionen des Inselapparates durch eine heilbare Noxe Ursache eines echten Diabetes werden können, der mit erfolgreicher Beseitigung der Noxe abheilen kann, habe ich oben an einem sehr bemerkenswerten Fall von syphilitischem Pankreasdiabetes gezeigt.

Ob es mittels der Insulintherapie gelingen wird, eine dauernde Heilung von Diabetikern zu erreichen, muß erst die Zukunft erweisen. Für die meisten Diabetiker wird das Insulin das sein, was für den Amputierten die Krücke bedeutet. Ein erheblicher Inseldefekt läßt sich erfahrungsgemäß durch die Insulinkrücke nicht mehr zur Heilung bringen. Wohl aber ist es denkbar, daß in solchen Fällen eine endgültige Heilung durch Insulin gebracht werden kann, in denen vorhandene, nicht progrediente Schädigungen der Inseln durch kompensatorische Entwicklung und Regeneration des erhaltenen Inselrestes noch endgültig ausgleichbar sind und eine erhebliche diabetische Anlage fehlt. Das dargereichte Insulin würde in diesem Falle die Regenerationsbestrebung des erhaltenen Inselrestes durch Schonung desselben wirksam unterstützen. In leichten frischeren Fällen ist ein derartiger Vorgang wohl denkbar. Erfahrungen, die der Kritik standhalten, liegen noch nicht vor. Wohl aber sprechen die experimentellen Erfahrungen von Copp u. Barclay[1]) in diesem Sinne. Die Autoren haben an pankreasoperierten Hunden gezeigt, daß die durch funktionelle Überlastung hydropisch degenerierten Zellen des erhaltenen Inselrestes durch Insulinbehandlung des Hundes sich wieder völlig zur Norm regenerieren können, was ohne Insulin nicht mehr möglich gewesen wäre. Die Fälle von Redisch[2]) z. B. kann ich nicht anerkennen: Das sind keine geheilten Diabetiker, sondern vernachlässigte eingelieferte leichte Diabetiker, deren Toleranz durch Diät und Insulin erhöht worden ist, so daß sie am Schluß der Behandlung zwar aglykosurisch, aber hyperglykämisch waren! Ein zuckerfreier Diabetiker ist noch lange kein geheilter Diabetiker!

Daß durch zweckmäßige diätetische Behandlung unter planmäßiger Verwendung der Insulintherapie der Verlauf des Diabetes in allen

[1]) Copp and Barclay, The Journ. of metabolic Research, 1923, Bd. 4, Nr. 3, S 445. – [2]) Redisch, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 33, S. 1478.

Stadien ungemein günstig gestaltet werden kann, ist eine gesicherte Erfahrungstatsache. Selbst schwerste Formen lassen sich auf diese Weise im völligen Gleichgewicht erhalten, nicht nur hinsichtlich ihrer Stoffwechsellage, sondern auch hinsichtlich ihrer Lebensfrische und Arbeitsfähigkeit! Auf wie lange Jahre hinaus das möglich ist, muß die Zukunft entscheiden.

Therapie des Diabetes.

Eine besonders dankbare Aufgabe für den ärztlichen Berater in der Familie ist es, auf hereditäre Anlagen der Familienmitglieder sorgfältig zu achten und da, wo sich mit Sicherheit eine derartige Anlage zu einer Stoffwechselstörung nach bestimmter Richtung hin konstatieren läßt, Sorge zu tragen, daß die Hygiene und Diätetik der ganzen Lebensweise nach prophylaktischen Gesichtspunkten geregelt werde. Das gilt in erster Linie für die diabetische Anlage. Da, wo es sich um Mitglieder einer mit Stoffwechselerkrankungen schwer belasteten Familie handelt, sollte der Arzt — ohne erst manifeste Krankheitssymptome abzuwarten — frühzeitig festzustellen versuchen, ob eine diabetische Anlage vorliegt, besonders wenn es sich um die Deszendenz der Familie handelt. Ist das der Fall, so muß die ärztliche Fürsorge darüber wachen, daß der bedrohte Organismus vor vermeidbaren Schädigungen behütet wird und in seiner schwachen Funktion erstarkt. Man wird zu diesem Zwecke die Ernährung vor allen Dingen quantitativ so zu regulieren haben, daß jeglicher Überschuß in der Kost vermieden wird, daß die Nahrung also kalorisch ausreichend ist und eine nennenswerte Gewichtszunahme nach abgeschlossenem Wachstum nicht stattfindet. Die Süßigkeiten müssen sich solche Personen mit diabetischer Anlage systematisch fernhalten, die Amylaceen, vor allen Dingen die Mehlspeisen, sind auf ein mittleres Maß zu reduzieren und eine vegetabilienreiche Ernährung soll angestrebt werden. Vor dem Abusus in Bier und Sekt müssen sie besonders gewarnt werden und zu fleißiger Muskelarbeit, Körperbewegung, sportlicher Betätigung angehalten werden.

Von Zeit zu Zeit soll eine Funktionsprüfung oder wenigstens eine Untersuchung der 24stündigen Harnmenge nach reichlicher Kohlenhydratnahrung vorgenommen werden.

Allgemeine Therapie.

Ist bei einem Zuckerausscheider der insuläre Charakter der Erkrankung festgestellt, so muß zunächst geprüft werden, ob die Möglichkeit einer kausalen Therapie der Inselerkrankung besteht. Therapeutisch

besonders dankbar sind Fälle, in denen die syphilitische Natur der Erkrankung erwiesen werden kann. Daß es in solchen Fällen gelingen kann, mit der Krankheitsursache durch specifische antiluetische Kuren auch den Diabetes zu heilen, habe ich seinerzeit durch ein klassisches Beispiel zeigen können. Handelt es sich um ursächliche Infektschädigungen (Cholangie, Cholelithiasis, Pankreolithiasis), die den Inselapparat getroffen haben, so muß durch Bekämpfung des primären Infektherdes auf chirurgischem Weg die Rettung des Pankreas versucht werden. Ist der Inselapparat von pankreatitischen Veränderungen noch frei, so besteht die Aussicht, ihn zu erhalten. Hat aber einmal eine schleichende Pankreatitis den Inselapparat erfaßt, so sind die Aussichten für eine restlose Wiederherstellung desselben offenbar gering. Man kann zufrieden sein, wenn es gelingt, wenigstens die Progredienz aufzuhalten.

In der Regel wird der Diabetes erst Gegenstand der Behandlung, wenn die Glykosurie manifest geworden ist oder gar schon klinische Folgeerscheinungen (Abmagerung, Schwäche, Polydipsie, Polyurie, Pruritus, Furunkulose etc.) hervortreten. Dann gilt es, einen rationellen Behandlungsplan zu entwerfen. Ziel einer jeden Behandlung muß sein: Schonung der geschädigten Inselfunktion und damit Hebung der Toleranz. Je schwerer der Diabetes, um so schlechter die Toleranz nicht nur für Kohlenhydrate, sondern auch für Eiweißkörper und Gesamtcalorien. Daher die bedeutsame Rolle richtiger diätetischer Einstellung bei der Durchführung der Schonungstherapie. Auch heute gilt wie ehedem das Wort Naunyns: „Es ist eine ernste Sache mit der diätetischen Behandlung des Diabetes mellitus, sie verlangt Sachkenntnis und Aufmerksamkeit!“ Wenn er aber fortfuhr: „Einen anderen Weg, um das zu erreichen, was wir anstreben, gibt es nicht“, so hat sich das seitdem durch die Entdeckung der Insulindarstellung durch Banting und Best zum Segen der Diabetiker geändert. Das Inselhormon, welches sie uns in die Hand gaben, hat die Erfolge unserer Diabetestherapie in ungeahnter Weise gefördert. Aber die diätetische Therapie ist darum im Kurs nicht gesunken. Im Gegenteil, sie bedarf vielleicht noch höherer Sachkenntnis und Aufmerksamkeit! Denn die glänzenden Erfolge, die uns die Insulintherapie im Kampf gegen den Diabetes bringt, sind nur erreichbar durch sachkundigste Kombination individueller Diätetik mit Insulin. Wer sie beherrscht, kann heute dem Diabetes in jedem Stadium Halt gebieten und erlebt therapeutische Triumphe, denen ich in der Klinik kaum ähnliches zur Seite zu stellen vermöchte.

Naunyns oberstes Gebot in der Diätregulierung: „Mäßigkeit im

ganzen" behält seinen Platz. Mehr als je ist heute die quantitative Beschränkung überhaupt zu fordern.

Der Diabetiker soll nicht überernährt werden, sondern auf ein eben auskömmliches Calorienmaß von 20 bis 25 bis 30 Calorien pro 1 *kg* Körpergewicht eingestellt werden, je nach seiner Arbeitsleistung. Die Berechtigung dieser alten Forderung ist neuerdings speziell von Allen und seinen Schülern durch umfangreiche experimentelle Studien aufs neue erwiesen worden. Sie haben den Beweis geführt, daß der noch funktionsfähige Inselrest bei partiell pankreasexstirpierten Tieren willkürlich durch funktionelle Überlastung mittels Überfütterung sowohl mit Kohlenhydrat als mit Fleisch und Fett so geschädigt werden kann, daß sichtbare anatomische Veränderungen resultieren: die hydropische Degeneration der Inselzellen, wie sie zuerst von Weichselbaum bei jugendlichen schweren Diabetikern gefunden worden ist. Diese Erkenntnis erklärt auch nach Allen die schnelle Progredienz des Diabetes durch Überfütterung bei Hunden, denen $^1/_4 - ^1/_{10}$ Pankreasrest verblieben ist. Bei starker Nahrungsbeschränkung blieben sie dagegen wohl und leistungsfähig. Daher die Forderung einer Minderernährung für den Diabetiker, durch welche auch der Ruheumsatz herabgedrückt werden kann. Knappe Ernährung ist das Leitmotiv der Diabetikerdiät! Übertreibungen, wie sie in jenen forcierten Hungerkuren Allens zum Ausdruck kamen, in denen sogar 10tägiger kompletter Hunger erzwungen wurde, wobei der Blutzucker vorübergehend bis zur Norm herabgedrückt wurde, sind aber nicht in Einklang zu bringen mit dem Grundsatz, daß eine zweckmäßige Diabetesbehandlung die Hebung der Leistungsfähigkeit und Vitalität der Kranken zum Ziel haben muß und nicht die Bekämpfung eines Stoffwechselsymptoms. Nicht den Diabetes sollen wir behandeln, sondern den Diabetiker! Sind doch sogar, wie Allen selbst zugibt, Kranke dabei Hungers gestorben! Heute ist denn auch dieser vorübergehend in den Vereinigten Staaten umgehende Hungerfanatismus in der Diabetestherapie wieder verschwunden. Das Wertvolle aber aus diesen Gedankengängen ist erhalten geblieben: Weitgehende kalorische Beschränkung!

Wie viel Calorien sollen nun dem Diabetiker in der Kostaufstellung zugebilligt werden?

Wir können bei dieser Berechnung ausgehen vom Calorienbedarf des Grundumsatzes. Harris u. Benedict haben hierfür in sorgsamen ausgiebigen Untersuchungen an gesunden Männern und Frauen Standardwerte aufgestellt, die aus ihren Tabellen (s. Tabellen am Schluß des Buches!) eicht abzulesen sind. Hieraus ergeben sich in der Praxis wohlverwertbare Zahlen, aus denen ich einzelne mittlere Berechnungen herausheben will.

Männer:

Alter:	21	30	40	50	60	70 Jahre
Körpergröße 1·70 *m*	709	648	580	513	445	379
Gewicht 70 *kg*	1029	1029	1029	1029	1029	1029
24stünd. Grundumsatz	**1738**	**1677**	**1609**	**1542**	**1474**	**1407** Calorien
Frauen:						
Körpergröße 1·60 *m*	198	156	109	62	15	31
Gewicht 60 *kg*	1229	1229	1229	1229	1229	1229
24stünd. Grundumsatz	**1427**	**1385**	**1338**	**1291**	**1247**	**1198** Calorien

Wenn darnach der Mindestbedarf des Diabetikers im nüchternen Ruhezustand bemessen wird, so entspricht das etwa 20—25 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht. Bei mäßiger Betätigung, wie sie bei einem Kranken außer Bett in klinischer Beobachtung in Frage kommt, kann dann der Bedarf auf ca. 25 Calorien angesetzt werden, bei Diabetikern in voller Erwerbstätigkeit ohne schwere körperliche Arbeit auf ca. 30 Calorien als wünschenswertes Kostmaß.

Weitere umfangreiche, experimentelle und klinische Erfahrungen der letzten Jahre haben die Bedeutung der Eiweißbeschränkung im Rahmen der Gesamtcalorien ins rechte Licht gesetzt, welche schon früher von Naunyn, Weintraud, Lenné, Kolisch, v. Noorden, Umber, Falta, Blum u. a. m., letzthin wieder von Petrén dringlich gefordert worden ist. Mit der früher so verbreiteten Gepflogenheit, Diabetiker mit Fleisch zu überfüttern, ist heute gründlich aufgeräumt worden. Wir kennen heute die Eiweißempfindlichkeit der Diabetiker, besonders der schweren, acidotischen, sehr wohl, und erfahren oft genug, daß ein erfolgreicher Kampf gegen die diabetische Acidose, bzw. Ketonkörperbildung erst durch Herabsetzung der Eiweißzufuhr auf ein Minimum gelingt. Nicht die Zuckerbildung aus Eiweiß allein ist Schuld an der ungünstigen Wirkung der Eiweißkörper auf den Diabetes, sondern vor allem der Eiweißreiz auf die Vorgänge der Zuckerbildung, wie das auch mein Mitarbeiter M. Rosenberg in eiweißbelasteten Blutzuckerkurven zeigen konnte. Wir fordern heute, daß die Eiweißzufuhr in der Kost schwerer und schwerster Diabetiker 0·9—1·0 *g* pro Kilogramm Körpergewicht nicht überschreiten soll, und sogar mit Nutzen vorübergehend bis auf 0·6 *g* pro Kilogramm Gewicht reduziert werde. Ich habe ebenso wie Petrén den N-Umsatz bei schweren Diabetikern auf Werte sogar unter 3 *g* N im 24-Stunden-Harn herabdrücken können mit günstigster Wirkung auf die Stoffwechsellage. Bei jedem schweren Diabetiker gibt es eine Schwelle für den Eiweißumsatz, oberhalb welcher die Acidose mit Sicherheit einsetzt.

Um den Eiweißgehalt der Kost richtig zu bemessen, bediene man sich folgender Nahrungstabelle:

	Eiweiß %	N %	Calorien
Rindfleisch, mager, roh	22·0	3·4	125
„ gekocht	36·6	5·8	176
Beefsteak, gebraten	24·7	3·9	118
Kalbfleisch, gekocht	26·4	4·2	118
„ gebraten	24·3	3·9	109
Schweinefleisch, gekocht	28·5	4·6	180
„ gebraten	35·0	5·6	220
Huhn, gebraten	18·7	3·0	230
Schweinespeck	9·5	1·5	650–889
Schweineschmalz	0·2		885
Hecht	17·9	2·9	81
Lachs	20·5	3·4	207
Schellfisch	16·9	2·7	82
Karpfen	17·2	2·8	78
Schleie	17·7	2·8	79
Hering	17·6	2·8	77
Austern	6·0	0·96	46
Butter	0·9	0·14	762
Margarine			814
Käse, Schweizer	23·7	3·8	420
„ Tilsiter	26·2	4·2	356
„ mager	28·1	4·5	150
Weißer Käse (Quark)	16·9	2·7	135
Rahm 16–40%	2·7–1·8	0·43–0·29	175–395
Vollmilch	3·4	0·55	67
„ Kh. Westend	2·6–3·3*)	0·42–0·52*)	
Magermilch	3·1	0·5	47
Saure Milch	3·5	0·5	64
Buttermilch	3·1	0·5	39
Mandelmilch	3·3	0·5	93
Weißbrot	10·0*)	1·6*)	297
Schwarzbrot	6·2	1·0	238
Weißbrot 1922	9·7	1·56*)	275
Schwarzbrot 1922	6·9	1·11	228
Grahambrot	9·0	1·4	251
Aleuronatbrot	32·0	5·3	264
Simonsbrot	6·0	1·5	238
Pumpernickel	4·2	0·7	194
Wasserzwieback	8·1	1·3	407
Röstbrot (Toast)	8·0	1·3	360
Leibniz-Keks	7·5	1·2	396
Weizenmehl	13·2	2·0	398
Reis (geschält)	6·7	1·0	357
Grieß	12·0	1·9	369
Mondamin	8·0	1·3	336

	Eiweiß %	N %	Calorien
Graupen	8·4	1·35	323
Hafergrütze (Mehl)	9·4	1·5	335
Haferflocken (Oats)	10·5	1·7	341
Nudeln (Makkaroni)	8·8	1·4	336
Kakao (entölt)	21·5	3·4	482
Plasmon	70·1	11·2	370
Sanatogen	80·9	12·9	399
Nutrose	82·8	13·2	402
Riba		13·6*)	440
Riba-Malz		6·8*)	390
Liebigs Fleischextrakt	60·2	9·6	293
Kufekes Kindermehl	13·2	2·1	338
1 Ei = 45 *g*†)	5·65	0·9	75
1 Eigelb = 16 *g*†)	2·58	0·4	58
Körniger Kaviar	28·4	4·5	254
Preßkaviar	40·3	6·4	340
Kartoffeln	1·4 – 2·0	0·22 – 0·32	63—85
Topinambur	1·5	0·24	71
Kohlrabi	2·1	0·34	39
Mohrrüben	0·9	0·14	41
Spinat	2·7 – 4·2	0·43 – 0·67	34
Spargel	1·4	0·22	16
Weiße Bohnen	18·0	2·9	288
Frische Schnittbohnen	3·9	0·62	45
Erbsen, junge, grüne	4·7	0·75	68
Erbsen, trocken	23·15	3·7	328
Linsen	25·49	4·1	341

*) Eigene Analysen. †) Die Zahlen sind auf 1 Ei berechnet.

Schon der Gesunde läßt zuweilen eine Beeinflussung einer Blutzuckerkurve durch Eiweißkost deutlich erkennen. Vielfach vermißt man dabei freilich jegliche Beeinflußbarkeit (Jacobsen, Folin u. Berglund). Hingegen hat mein Mitarbeiter M. Rosenberg (Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 20) bei der klinisch-experimentellen Prüfung dieser Frage eine nicht unerhebliche Blutzuckererhöhung schon nach Genuß von 100 *g* gekochten Rindfleisches feststellen können, wenn eine besonders leichte Erregbarkeit der Versuchsperson vorlag. So fand er bei derselben gesunden Versuchsperson unter verschiedenen psychischen Bedingungen verschiedenen Ausfall des Versuchs. Besonders lehrreich ist folgender Fall:

Netzelm., 23jähr. Kontoristin, mit Köhlerscher Krankheit. Außer der Metacarpalerkrankung nur leichte Schilddrüsenvergrößerung, etwas gesteigerte allgemeine Erregbarkeit, sonst keinerlei thyreotoxische Erscheinungen. Innere Organe o. B. Patientin erhielt nüchtern 100 *g* gekochtes Rindfleisch, kurz vorher und 4mal in stündlichen Abständen nachher wurde der Blutzucker untersucht (Bang). Kurz bevor der Versuch begann, hatte Patientin

die unerwartete Nachricht erhalten, daß ihre Schwester infolge eines Suicids gestorben war. Sie war infolge dessen außerordentlich erregt, weinte viel, war nur mit Mühe im Bett zu halten, und der Versuch konnte nur durch wiederholtes gütiges Zureden durchgeführt werden. Da die Hyperglykämie, die nach der Fleischzufuhr einsetzte, ungewöhnlich hoch ausfiel, wurde die Untersuchung nach einigen Tagen, in denen sich Patientin wieder beruhigt hatte, wiederholt. Die Ergebnisse beider Untersuchungen waren folgende:

	7. September 1922 Blutzucker *g*-%	10. September 1922 Blutzucker *g*-%
8^{15}	0·084	0·085
8^{30}	100 *g* gekochtes Rindfleisch gegessen	
9^{30}	**0·150**	**0·115**
10^{30}	0·135	0·110
11^{30}	0·112	0·104
12^{30}	0·106	0·101

Bei seelischer Erregung führte also der gleiche durch die Eiweißzufuhr ausgelöste Reiz innerhalb einer Stunde zu einer Blutzuckersteigerung um 0·066 *g*, in ruhigem Zustande nur um 0·030 *g*!

Es zeigt sich also, daß auch das Eiweiß (in Form von Fleisch) einen Reiz zur Glykogenmobilisierung auf die Leber ausübt, daß dieser aber bei den meisten gesunden Menschen zu gering ist, um einen deutlichen Ausschlag des Blutzuckers zu bewirken; erst bei erhöhter Reizbarkeit macht sich eine stärkere, meßbare Wirkung bemerkbar. Da nun der Kohlenhydratstoffwechsel des Diabetikers reizempfindlicher ist als der des Gesunden, so darf es nicht wundernehmen, wenn wir bei ihm eine besonders starke Eiweißhyperglykämie feststellen können.

So hatten wir z. B. bei 14 Diabetikern meiner Stoffwechselabteilung, zu etwa gleichen Teilen eiweißempfindlichen und nicht eiweißempfindlichen, die Untersuchung so angestellt, daß die Versuchspersonen an einem Tage nüchtern 100 *g* gekochtes Rindfleisch, einige Tage später 36 *g* Weißbrot nüchtern erhielten; diese Brotmenge enthält genau so viel Kohlenhydrate, wie optimal aus 100 *g* gekochtem Rindfleisch im Organismus gebildet werden können. Vor der Fleisch- und Brotzufuhr sowie in stündlichen Abständen darnach wurde der Blutzucker mittels der Bangschen Methode bestimmt; in den gleichen Zeitabschnitten wurde die etwaige Glykosurie quantitativ festgestellt. Bei allen Fällen wurden die Versuche erst angestellt, nachdem die Stoffwechselstörung durch die vorausgehende diätetische Behandlung in eine optimale Lage gebracht worden war. Bei mehreren Gesunden zeigten die Blutzuckerkurven nach mehrtägiger KH-Abstinenz keinen Unterschied gegenüber den nach gemischter Kost aufgenommenen; deswegen sind auch die einzelnen Diabetikerkurven untereinander vergleichbar, obwohl der KH-Gehalt ihrer Nahrung von Fall zu Fall naturgemäß sehr wechselnd war.

Die Resultate dieser Prüfungen lassen sich leicht aus folgender Tabelle ablesen:

Nr.	Name	Art des Diabetes	Blutzuckerreaktion auf Fleisch						Blutzuckerreaktion auf Brot					
			nüchtern	nach 1 Std.	nach 2 Std.	nach 3 Std.	nach 4 Std.	maxim. Anstieg	nüchtern	nach 1 Std.	nach 2 Std.	nach 3 Std.	nach 4 Std.	maxim. Anstieg
1	Gräb.	leicht, eiweißunempfindlich	0·141	0·149	0·145	0·147	0·149	**0·008**	0·150	0·200	0·212	0·198	0·173	**0·072**
2	Kun.	„	0·128	0·150	0·137	0·132	0·127	**0·022**	0·129	0·186	0·183	0·170	0·131	**0·057**
3	Blöd.	„	0·160	0·175	0·165	0·162	0·156	**0·015**	0·153	0·233	0·225	0·198	0·160	**0·080**
4	Salews.	mittel, „	0·221	0·218	0·257	0·246	0·242	**0·036**	0·216	0·250	0·295	0·268	0·238	**0·079**
5	Schuk.	„ „	0·163	0·160	0·171	0·162	0·162	**0·008**	0·162	0·218	0·192	0·164	0·158	**0·056**
6	Hess.	„ „	0·170	0·225	0·217	0·216	0·210	**0·055**	0·170	0·251	0·250	0·175	0·168	**0·081**
7	Tatenb.	schwer, eiweißempfindlich	0·250	0·304	0·296	0·278	0·260	**0·054**	0·256	0·341	0·375	0·321	0·269	**0·124**
8	Schau.	„ „	0·264	0·307	0·282	0·271	0·255	**0·043**	0·252	0·325	0·313	0·288	0·269	**0·073**
9	Clan.	„ „	0·271	0·325	0·309	0·299	0·286	**0·054**	0·269	0·320	0·362	0·348	0·301	**0·093**
10	Brock.	„ „	0·308	0·331	0·371	0·330	0·327	**0·063**	0·309	0·376	0·353	0·342	0·336	**0·067**
11	Hartm.	„ „	0·324	0·378	0·360	0·352	0·321	**0·054**	0·319	0·380	0·378	0·336	0·318	**0·061**
12	Kosdu.	„ „	0·225	0·239	0·256	0·244	0·231	**0·031**	0·223	0·281	0·257	0·250	0·230	**0·058**
13	San.	„ „	0·189	0·232	0·214	0·181	0·181	**0·043**	0·185	0·271	0·294	0·273	0·243	**0·109**
14	Hall.	„ „	0·243	0·272	0·314	0·295	0·272	**0·071**	0·241	0·310	0·280	0·267	0·238	**0·069**

Bei den 6 leichten und mittelschweren Fällen fand sich also nur zweimal eine Hyperglykämie nach Fleischzufuhr, während bei den 8 schweren Fällen stets die Fleischhyperglykämie deutlich erkennbar wird; in 3 Fällen wird sogar die Höhe der Hyperglykämie durch äquivalente Brotmengen erreicht! Es zeigt sich also, daß „Fleisch- und Brothyperglykämie" bei schweren und eiweißempfindlichen Diabetikern viel stärker ist als bei leichten: während die KH-Empfindlichkeit nur etwa um $^1/_7$ steigt, ist die Eiweißempfindlichkeit um das Doppelte vermehrt! Daß die Reizhyperglykämie nach Eiweiß- und Brotzufuhr eine specifische, durch die Natur dieser Nährstoffe verursachte ist, erweist der Vergleich mit einer Fettzulage bei einer schweren jugendlichen Diabetikerin:

Abb. 18.

E. H., 17 jährig, schwerer eiweißempfindlicher Diabetes. Blutzuckerkurve in stündlichen Abständen:

nach { 100 g Rindfleisch ———— / 36 „ Weißbrot - - - - - - / 50 „ Olivenöl .....

Wie man aus dieser Kurve ersieht, liegt das Maximum der Hyperglykämie nach der Fleischzufuhr schon 1 Stunde nach der Fleischmahlzeit! Es muß also wohl hier ein Reiz auf die Glykogenmobilisation in der Leber durch die Fleischzufuhr eine Rolle mitspielen, der wohl auf dem Wege des vegetativen Nervensystems verlaufen dürfte. Lediglich eine Entstehung des Zuckers aus dem Eiweißmolekül kann in dieser kurzen Zeitspanne jedenfalls nicht allein in Frage kommen.

Gerade weil die vermehrte Zuckerbildung nach Eiweißzufuhr z. T. auch Reizprodukt ist, dessen Größe variiert, je nach der Erregbarkeit des Diabetikers, scheint es mir nicht zulässig, den Zuckerwert der Eiweißkost in allzu feste Form zu kleiden, wie das Falta versucht. Seine Formel $ZW = 5\,N + KH$ ist darum höchstens als Annäherungswert hinzunehmen, wobei noch zu bemerken ist, daß 100 KH nicht 100 sondern etwa 111 *g* Zucker äquivalent sind.

Fleischeiweiß scheint einen stärkeren Reiz für die Zuckerbildung darzustellen als Pflanzeneiweiß, indessen wären hierüber noch genauere Feststellungen erwünscht.

Von größter Bedeutung für die Ernährung der Diabetiker sind die Fette. Sie spielen eine große Rolle als Calorienträger, kommen aber beim Diabetiker als Zuckerbildner sicherlich praktisch nicht in Betracht.

Das Verdienst, durch eingehende Stoffwechseluntersuchungen die Bedeutung des Fettes für den diabetischen Stoffwechsel begründet zu haben, gebührt Weintraud[1]). Er wies in sehr sorgfältigen Beobachtungen nach, daß große Fettmengen vom Diabetischen auch tatsächlich resorbiert werden, daß sie im Organismus eine hervorragende eiweißsparende Wirkung entfalten und daß eine nennenswerte, praktische Berücksichtigung verdienende Zuckerausscheidung durch Vermehrung des Fettes in der Nahrung niemals hervorgerufen wird, im Gegensatz zu der Auffassung vom Fett als Zuckerbildner. Diese hohe Bewertung des Fettes in der Kostordnung für Diabetiker, besonders für schwere Diabetiker, hat sich auch allmählich ganz allgemeine praktische Geltung verschafft. Es schien, als sollte sie einen Stoß erfahren durch die zuerst von Geelmuyden[2]) erwiesene Tatsache, daß die Fette als Quelle für die Ketonkörper, d. h. für β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton eine wesentliche Rolle im Stoffwechsel spielen. Die Säurekörper treten dann im Stoffwechsel — sei es beim Gesunden, sei es beim Diabetiker — auf, wenn die Kohlenhydrate im Umsatz ganz fehlen oder hochgradig beschränkt werden. Der schwere Diabetiker gerät deshalb in die relativ

[1]) W. Weintraud, Biblioth. med. Abteil. D. 1, Heft 1, 1893. — [2]) Geelmuyden, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 23, S. 431; ders. in Asher-Spiro, Ergebn. d. Physiol. 1923, Bd. 21, Abb. 2.

größte Kohlenhydratkarenz und kann daher zu den höchsten Acidosiswerten ansteigen, die wir kennen. Beobachtungen von Geelmuyden, L. Schwarz[1]), Magnus-Levy[2]) ergaben, daß die Fette als wesentliche Quelle der Acidosiskörper im diabetischen Stoffwechsel in Frage kommen können. Der Weg, auf welchem der Abbau der höheren Fettsäuren im Stoffwechsel verläuft, ist nach der von Knoop[3]) gegebenen Vorstellung von der sog. β-Oxydation der, daß die dem Carboxylende der Säure am nächsten stehenden zwei C-Atome durch oxydative Spaltung zwischen dem α- u. β-C-Atom abgesprengt werden. Dadurch entsteht Essigsäure und eine Fettsäure mit 2-C-Atomen weniger als die ursprüngliche Säure enthielt. Diese neue, um 2 C-Atome ärmere Fettsäure wird dann wiederum durch β-Oxydation weiter abgebaut, so daß schließlich die Buttersäure übrig bleiben muß, sofern die ursprüngliche Fettsäure eine gerade Anzahl von C-Atomen enthielt. Diese Buttersäure geht aber sehr leicht in Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure über.

Säuren mit ungeraden C-Ketonen liefern keine Ketonkörper, sondern Milchsäure und Brenztraubensäure (Lundin[4]).

Im normalen Organismus scheinen die Ketonkörper in der Leber gebildet zu werden (Embden) und Durchgangsstufen zur Zuckerbildung zu sein (Minkowski, Geelmuyden).

Der schwere Diabetiker ist dieser Synthese nicht mehr fähig, so daß die Ketonkörper für ihn zu einem schädlichen Produkt des intermediären Stoffwechsels werden.

Die Praxis in der diätetischen Diabetesbehandlung weist aber, ungeachtet dieser theoretisch hochinteressanten nahen Beziehungen der Fette zur Entstehung der Ketonkörper, dem Fett in der Kostordnung der Zuckerkranken eine außerordentlich hohe Bedeutung zu. Es scheint, speziell nach den umfangreichen systematischen Beobachtungen Petréns[5]), die Ketonkörperbildung aus dem Nahrungsfett beim schweren Diabetiker völlig belanglos zu werden, wenn der Eiweißumsatz gleichzeitig erheblich eingeschränkt wird. Auf diese nunmehr sicher durch Petrén erwiesene Tatsache hat bereits Falta[6]) hingewiesen, der selbst bei beträchtlichem Wechsel in der Höhe der Fettzulagen keinen deutlichen Einfluß auf Zucker und Acetonkörperbildung sah, wenn die Kost eiweißarm gehalten wurde.

---

[1]) L. Schwarz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 40, S. 168; Kongr. f. inn. Med. 1900, S. 410. – [2]) Magnus-Levy, s. darüber Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1908, Bd. 1, S. 372. – [3]) Knoop, Hofmeisters Beiträge 1905, Bd. 6, S. 150. – [4]) Lundin, Journ. of metab. Research, 1923, Bd. 4, S. 150. – [5]) Petrén, Diabetes Studier, Kopenhagen 1923, Gyldendalske Boghandel. – [6]) Falta, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 31.

Petrén hat in einer großen Reihe von klinischen Beobachtungen erweisen können, daß Fettmengen selbst bis zu 300 *g* pro Tag niemals acidosebefördernd auch beim schwersten acidotischen Diabetiker wirkten, sofern Kohlenhydrate nicht völlig aus der Kost ausgeschaltet waren und der N-Umsatz weitgehend — bis auf N-Werte von 2 bis 3 *g* im 24-Stunden-Harn und weniger — herabgedrückt wurde. Auf dieser praktisch bedeutsamen Erfahrung beruhen die von ihm empfohlenen N-armen Gemüse-Fettage, die er mit periodisch eingeschalteten Hungertagen so kombinierte, daß insgesamt doch eine ausreichende Calorienmenge gesichert war:

Die Petrénsche Kostordnung besteht nur aus folgenden Nahrungsstoffen:

1. Aus Gemüsen und Früchten: Grünkohl, Weißkohl, Spinat, Blumenkohl, grünen Bohnen, Schoten, Gurken, Rhabarber; Äpfeln, Erdbeeren, Preißelbeeren (letztere tägl. bis 500 *g*). Der KH-Gehalt dieser Gemüse schwankt von 5—8%, bei Preißelbeeren um 6·8%. Die freigegebene Gemüsemenge erreicht pro Tag bis 1 *kg* und mehr.

2. Aus Fett = Butter und völlig muskelfreiem Speck, nicht über 250 *g* und möglichst nicht unter 200 *g*.

3. Sahne von 30% Fettgehalt, bis zu 150 *g*, mit Wasser vermischt.

4. Aus reiner Fleischbrühe, aus Kaffee, in welchem ein Teil der Butter eingerührt wird, aus Tee, gelegentlich $^1/_2$ Flasche Bordeaux.

Petrén hat diese Kostordnung bei jedem schweren Fall von Diabetes — wozu er die Fälle rechnet, die einen höheren Blutzucker als 0·24% darbieten — sofort bei seinem Eintritt in die Klinik angewendet und einmal wöchentlich einen, oder in besonders schweren Fällen alle 10 Tage 2 Hungertage eingeschaltet, solange Hyperglykämie nachweisbar war, wobei er einen Blutzuckergehalt von 0·13% als hyperglykämische Grenze ansieht. Wenn die Hyperglykämie 2 Wochen lang beseitigt war, legte er zunächst 1—2 Eier zu, sofern eine stark negative N-Bilanz bestand, sonst lieber erst 20 *g* Brot, jeden 4. Tag 10 *g* mehr. Erst viel später Fleisch in Mengen von höchstens 100 *g*. Steigt der Blutzucker über 1·3, so werden sofort wieder Einschränkungen der Diät vorgenommen.

Wenn das Fett zu den obligatorischen Zucker-, bzw. zu den Acetonkörperbildnern in der Kost des Diabetikers gehören würde, wären die Erfolge Petréns gerade bei acidotischen Diabetikern nicht denkbar. Aber die notwendige Vorbedingung bei der Verordnung großer Fettgaben ist die hochgradige N-Beschränkung! Ich kann jedoch nicht verschweigen, daß die Petrénsche Kostordnung auf meiner Stoffwechselabteilung an dem bald einsetzenden unüberwindlichen Widerwillen der Kranken gegenüber dem Fett in der Regel gescheitert ist, und möchte glauben, daß die schwedische Bevölkerung infolge ihrer Lebensgewohnheiten dem Fett gegenüber toleranter ist als die unserige. Glücklicherweise hat die kombinierte, diätetisch-hormonale Behandlung des Diabetes alle die strengen einseitigen Kostordnungen, so auch die Petrénsche Gemüsefettkost im großen und ganzen überflüssig gemacht, ebenso überflüssig wie die Alkalibehandlung. Richtig dosierte Insulingaben bei zweck-

mäßiger Kostordnung beseitigen Ketonkörperbildung und Hyperglykämie in der Regel in so sicherer und prompter Weise, daß man aller jener einseitigen Kostformen entraten kann, wodurch der Diabetiker von heute ungleich viel besser daran ist, als vor der Insulinära.

Nur da, wo aus irgend welchen Gründen Insulinbeschaffung nicht möglich ist, und acidotische Diabetiker aus der Gefahrzone herausgeleitet werden müssen, wird man auf die Petrénschen Gemüsefettage mit Nutzen zurückgreifen.

Daß auch in der Kostordnung des insulinierten Diabetikers dem Fett eine besonders wichtige Rolle zukommt, ergibt sich schon aus der Tatsache, daß auch hier der größte Calorienanteil immer durch die Nahrungsfette gedeckt werden muß. Die amerikanischen Kliniken benützten zur Ermittlung des günstigsten Verhältnisses von Ketonbildnern zu antiketogenen Stoffen der Kost vielfach die Woodyattsche Formel: $F = 2\,C + \frac{P}{2}$, wobei F die Fettmenge, C die KH-Menge und P die Eiweißmenge der Kost in Grammen bezeichnet. Die W. R. Campbellsche Formel $F = \frac{M}{10} - \frac{P}{2}$, wobei M = Calorienbedarf bedeutet, setzt an Stelle des KH-Faktors den Energiebedarf, was zweckmäßiger ist. Das Formelbedürfnis der Amerikaner ist offenbar noch größer als bei uns; alle derartigen schematischen Berechnungen stehen auf schwachen Füßen. Es ist mindestens ebenso zweckmäßig und sicher viel einfacher, wenn man bei der Kostaufstellung denjenigen Anteil des gesamten, nach obigen Gesichtspunkten knapp gehaltenen Energiebedarfs, welcher nach Abzug der zulässigen Eiweißcalorien (allerhöchstens 1 *g* Eiweiß pro 1 *kg* Körpergewicht gerechnet) sowie der notwendigen KH-Calorien übrig bleibt, mit Fett deckt.

In der Regel empfehlen sich als Hauptträger der Fettkost Butter, fetter Rahm, Schweinespeck, Gänsefett, Olivenöl. Bei Zufuhr größerer Mengen von Butter empfahl v. Noorden, die niederen, besonders ketonbildenden Fettsäuren derselben durch Auskneten mit kaltem Wasser zu entfernen. Technisch ist zur Durchführung einer fettreichen Diät Sorge zu tragen, daß die relativ fettreichsten Speisen in der Kostwahl möglichste Berücksichtigung finden, da die forcierte Darreichung reiner Fettzulagen von vielen Diabetikern auf die Dauer nicht ertragen wird. Vor allen Dingen kann nicht genugsam darauf hingewiesen werden, wie große Mengen von Fett, bzw. Butter man dem Diabetischen unvermerkt in den Gemüsen unterbringen kann.

Der Fettgehalt der Nahrungsmittel ist aus folgender Tabelle zu ersehen:

100 *g*	Fett %	Calor.	100 *g*	Fett %	Calor.
Rindfleisch, mager, roh	0·9	125	Simonsbrot	0·5	238
„ gekocht	2·8	176	Pumpernickel	0·7	194
Beefsteak, gebraten	1·8	118	Wasserzwieback	7·9	407
Kalbfleisch, gekocht	1·1	118	Röstbrot (Toast)	1·0	360
„ gebraten	1·0	109	Leibniz-Keks	7·7	396
Schweinefleisch, gek.	6·8	180	Weizenmehl	1·1	398
„ gebr.	8·2	220	Reis (geschält)	0·88	357
Huhn, gebraten	15·5	230	Grieß	1·5	369
Schweinespeck	64–95·6	650–889	Mondamin	2·2	336
Schweineschmalz	95·1	885	Graupen	–	323
Hecht	0·5	81	Hafergrütze (Mehl)	3·6	335
Lachs	12·7	207	Haferflocken (Oats)	4·1	341
Schellfisch	0·26	82	Nudeln (Makkaroni)	0·4	336
Karpfen	0·8	78	Kakao (entölt)	27·0	482
Schleie	0·7	79	Plasmon	0·67	370
Hering	1·8	77	Sanatogen	0·9	399
Ölsardinen	20·0	280	Nutrose	0·4	402
Austern	1·0	46	Liebigs Fleischextrakt	0·2	293
Butter	82·0	762	Kufekes Kindermehl	1·2	338
Margarine	87·6	814	1 Ei = 45 *g*	5·45	75
Käse, Schweizer	32·5	420	1 Eigelb = 16 *g*	5·02	58
„ Tilsiter	26·7	356	Körniger Kaviar	14·7	254
„ mager	8·0	150	Preßkaviar	18·9	340
Weißer Käse (Quark)	16·2	135	Kartoffeln	0·1	63–85
Rahm	16–40	175–395	Topinambur	0·1	71
Vollmilch	3·6	67	Kohlrabi	0·1	39
Magermilch	1·5	47	Mohrrüben	0·2	41
Saure Milch	3·7	64	Spinat	0·1	34
Buttermilch	0·3	39	Spargel	0·1	16
Mandelmilch	8·1	93	Weiße Bohnen	0·5	288
Weißbrot	0·57	297	Frische Schnittbohnen	0·2	45
Schwarzbrot	0·2	238	Erbsen, junge, grüne	0·3	68
Weißbrot 1922	–	275	Erbsen, trocken	1·89	328
Schwarzbrot 1922	–	228	Linsen	1·93	341
Grahambrot	1·0	251	Olivenöl	100·0	930
Aleuronatbrot	–	264			

Ausgehend von der bereits erwähnten Knoopschen β-Oxydationstheorie der Fette, der zufolge nur Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von C-Atomen durch Abbau zur Buttersäure ketonbildend wirken können, hat M. Kahn[1]), New-York, ein Fett synthetisch hergestellt, welches eine ungerade Anzahl von C-Atomen in seiner Fettsäurekomponente aufweist, in der Erwartung, daß dieses Fett nicht ketonbildend beim schweren Diabetiker wirken könne und darum als Nahrungsfett besonders wertvoll sei. Dieses als Intarvin (durch die Intarvin-Company Long Island N. Y.) in den Handel gebrachte synthetische „ungerade" Neutral-Fett wird im Stoffwechsel nicht zu Ketonkörpern, sondern zu Propionsäurederivaten, nämlich Milchsäure und Brenztraubensäure, abgebaut, zu deren vollständiger Verbrennung es ebenso wie die „geraden" natürlichen Fette der Anwesenheit von Kohlenhydraten bedarf (Harry Lundin[2]). Kahn empfiehlt seine Verabreichung in sehr heißem Kaffee vor jeder Mahlzeit. (Schriftl. Mitteilung.) Ich habe Intarvin auf meiner Stoffwechselabteilung Diabetikern verabfolgt, aber keinen erkennbaren praktischen Nutzen davon gesehen. Außerdem wird es ungern genommen und meist schon am zweiten Tag zurückgewiesen, da es dann Erbrechen verursacht. Meine Erfahrungen decken sich also hierin mit denjenigen von F. S. Modern[3]), der gleichfalls einen praktischen Wert des an sich so interessanten Präparates nicht anerkennen kann.

Die Darreichung des **Alkohols** ist in hohem Maße geeignet, dem Diabetischen, der auf so viele Genüsse in der Nahrung dauernd verzichten muß, die Durchführung der notwendigen Vorschriften zu erleichtern, besonders bei fettreicher Kost. Nur muß dafür gesorgt werden, daß die kohlenhydratreichen alkoholischen Getränke vermieden werden, so Bier, süßer Sekt, Süßweine. Rheinweine, Moselweine, Ahrweine, französische Rotweine (Bordeaux, Burgunder), zuckerarme Champagnersorten (Diabetikersekt) können in mäßigen Mengen gestattet werden. Sie enthalten durchschnittlich 2—3% Kohlenhydrate, die sog. offenen Weine pflegen so gut wie zuckerfrei zu sein. Die Menge, die verordnet werden soll, hängt von der früher gewohnten ab. Bis zu einer halben Flasche guten Weines pro Tag und eventuell bei fettreicher Ernährung bis 40—60 *g* Kognak, Kirsch, Whisky, Rum etc. wird man durchschnittlich mit Nutzen trinken lassen. Es darf nicht unterschätzt werden, daß jedes Gramm Alkohol = 7 Calorien Energie liefert und stickstofffreie Substanz, insbesondere Fett in äquivalenten Mengen vor der Verbrennung schützt, dabei ist der Alkohol weder Zucker- noch Ketonkörperbildner. Auch

[1]) M. Kahn, American Journal of the Med. Sciences 1923, Nr. 6, vol. CLXVI, p. 826. — [2]) H. Lundin, Journ. of metab. Research, 1923, Bd. 4, S. 150. — [3]) F. S. Modern, Journal of metab. Research, 1923, Bd. 4, S. 177.

O. Neubauer, Stäubli, Grafe, Wolf u. v. Noorden hoben die günstige therapeutische Wirkung großer Alkoholgaben auf Glykosurie und Acidose hervor.

Die nützliche Wirkung des Alkohols auf die diabetische Stoffwechsellage, die uns die klinische Erfahrung lehrt, wird auch durch den günstigen Einfluß einer Alkoholgabe auf die Blutzuckerkurve demonstriert:

2. September 1924: Diabetes gravis, Kroll.

Nüchternblutzucker = 0·284 %
9^{45} ..... 80 *g* Kognak (= 24 *g* Reinalkohol)
9^{15} ..... Blutzucker = 0·246 %
10^{45} ..... „ = 0·253 %
11^{15} ..... „ = 0·257 %
11^{45} ..... „ = 0·258 %

Es läßt sich hier eine deutliche Blutzuckersenkung erweisen, welche so zu erklären ist, daß die Alkoholcalorien in erster Linie zur Verbrennung kommen und die Zuckerbildner zurückdrängen. Darum steigt auch der Blutzucker bei gleichzeitiger Verabfolgung von Dextrose + Alkohol nicht entfernt zu dem Maße und später an als nach Verabreichung von Dextrose allein:

5. September 1924: Diabetes gravis, Kroll.

Nüchternblutzucker = 0·279 %
10^{00} ... 100 *g* Dextrose + 80 *g* Kognak (= 24 *g* Reinalkohol)
10^{30} ... Blutzucker = 0·308 %
11^{00} ... „ = 0·367 %
11^{30} ... „ = 0·444 %
12^{00} ... „ = 0·417 %

Eine besondere Aufmerksamkeit in der Kostordnung des Diabetikers beanspruchen die **Kohlenhydrate**. Jeder Diabetiker soll so viele Kohlenhydrate bekommen, als er ohne Schädigung seiner Toleranz vertragen kann. Auskömmliche Verwertung der Kohlenhydrate im Stoffwechsel ist für den Diabetiker von höchster Bedeutung und der sicherste Schutz gegen gefahrbringende Ketonkörperbildung. Das Bestreben aller Diabetestherapeuten ging daher von je darauf hinaus, eine möglichst günstige Toleranz für KH durch Schonungstherapie und individuell optimale KH-Belastung zu erzielen. Das Insulin hat dieses Bestreben in ungeahnter Weise gefördert, indem es, wie wir bereits ausgeführt haben, die Assimilation der Nahrungskohlenhydrate zu Glykogen fördert, sowie den

Abbau, bzw. die Verwertung der Abbauprodukte im intermediären Stoffwechsel. Die Kohlenhydratverwertung steht beim insulinbehandelten Diabetiker in direkter Relation zur angewandten, bzw. anwendbaren Insulinmenge, und um so günstiger, je richtiger die gesamte Kostwahl bei der Insulinbehandlung gehandhabt wird. Mit den Fortschritten der Insulintherapie ist darum der ängstliche quantitative und qualitative Zuschnitt der Kohlenhydrate in der Kost, wie er früher üblich war, nicht mehr nötig. Früher war es z. B. bedeutungsvoll, zu ermitteln, ob ein Diabetiker besser die Kohlenhydrate der Milch oder der Kartoffel, oder des Brotes verträgt. Unter dem Schutz der Insulingaben ist der Diabetiker jetzt von diesen individuellen Nuancen nicht entfernt mehr so abhängig wie ehedem. Viel wichtiger ist uns heute die Erfahrung, daß die gleichzeitig gereichte Eiweißmenge von erheblichem Einfluß für die Verwertung der Kohlenhydrate ist, ein Faktor, den man erst in dem letzten Jahrzehnte in seiner vollen Bedeutung gewürdigt hat.

Immerhin ist es auch heute nicht unwichtig, die Verträglichkeit der verschiedenen Kohlenhydrate richtig zu beurteilen und sie dementsprechend in den Kostplan einzureihen. Zunächst die verschiedenen Zuckerarten:

Der Traubenzucker, der auch im Harn des Diabetikers auftretende Monosaccharide, ist von der Kostordnung des Diabetikers fernzuhalten, da er ebenso wie sein Disaccharid, die Maltose, besonders glykosuriesteigernd wirkt. Darum sind Weintrauben, kohlenhydratreiche Biere verboten.

Grafe[1]) hat ein Hitzpolymerisationsprodukt des Traubenzuckers, den Karamel, auf seine Verwendbarkeit im Stoffwechsel und beim Diabetiker geprüft und festgestellt, daß er offenbar der Verbrennung anheimfällt, ohne die Glykosurie ungünstig zu beeinflussen, bei oft deutlich ausgesprochener antiketogener Wirkung. E. Merck hat dann das Präparat später auch aus Rohrzucker im großen hergestellt und es ist zweifellos mit gutem Erfolg in die diätetische Therapie des Diabetes als Karamose aufgenommen worden (Umber[2], v. Noorden[3]). Bei leichten und mittelschweren Diabetikern werden Mengen von 50—100 *g* gern und mit kalorischem Nutzen genommen. Bei schweren Diabetikern muß nach meinen Erfahrungen, denen auch v. Noorden beipflichtet, vorher geprüft werden, ob eine Steigerung der Glykosurie nach Karamose auftritt oder nicht. Im letzten Fall haben wir Mengen von 100—150 *g* besonders gerne mit Hunger- oder Gemüsetagen kombiniert und davon Gutes

[1]) Grafe, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 26. D. Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 116, S. 437. — [2]) Umber, Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 7. — [3]) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 7. Aufl., Berlin 1917, Hirschwald.

gesehen. Größere Mengen machen leicht Durchfälle und werden dann schlechter resorbiert. v. Noorden empfiehlt, das Präparat nicht häufiger als 2mal pro Woche zu reichen, u. zw. unter Kontrolle. Es wurde nach unseren Erfahrungen besonders gern in folgenden wohlschmeckenden Zubereitungsformen genommen:

Karamosecrême: 50 *g* Karamose werden mit 200 *g* Sahne und etwas Vanille aufgekocht, dann mit 2 gut verrührten Eigelben gut durchmischt, dann auf dem Warmbade zu crêmeartiger Konsistenz eingeengt und schließlich je nach persönlichem Geschmack mit mehr oder weniger Tropfen einer 20%igen Krystallsaccharinlösung versetzt. Diese Crême kann auch in gefrorenem Zustande als Eis gereicht werden.

Durch Zusatz von 2 Tafeln Gelatine kann man diese Crême in Puddingform verwandeln.

Ein sehr wohlschmeckendes Schaumgebäck, das zum Tee oder Kaffee gerne genommen wird, läßt sich folgendermaßen herstellen: 300 *g* Eiereiweiß werden zu sehr steifem Schnee geschlagen, mit etwas feingestoßener Vanille und 200 *g* Karamose vermengt, bei mäßiger Hitze eine Stunde in Form kleiner Plätzchen gebacken. Dann eventuell mit Krystalloselösung bestrichen.

Ferner läßt sich die Karamose sehr gut auf eine Omelette aufstreuen, das dann mit Rum abgebrannt wird.

Was die milchzuckerhältigen Nahrungsmittel anbelangt, so ist derselbe in Mengen von ca. 4·8% in der Vollmilch enthalten, sinkt aber im fetten Rahm bis auf 2% herab, der durch seinen hohen Fettgehalt, 16—40%, ein besonders wertvoller Calorienträger für den Diabetiker wird. Die falsche Vorstellung, daß die saure Milch oder Buttermilch wesentlich zuckerärmer sei, wird zuweilen die Veranlassung, daß man sie unter den Kostaufstellungen für Diabetische eingereiht findet. Die Buttermilch enthält indessen bis zu 4·3% Kohlenhydrate und ist in Anbetracht ihrer Fettarmut — unter 1% — besonders für den diabetischen Diätzettel ungeeignet! Als verhältnismäßig kohlenhydratarm dürfen auch der Kefir (etwa 2% Milchzucker) und der Kumys aus Stutenmilch (etwa 1% Milchzucker) gelten.

Vor allem auf die Autorität von Külz hin hat man eine Zeitlang geglaubt, daß der linksdrehende Zucker, die Lävulose, der Fruchtzucker, im Gegensatz zum rechtsdrehenden Zucker viel unschädlicher sei. Dazu kam noch als weiteres die Verwendung der Lävulose befürwortendes Moment die von Minkowski[1]) ermittelte Tatsache hinzu, daß pankreasdiabetische Hunde linksdrehende Kohlenhydrate zum großen Teil im Organismus zu verwerten im stande sind, auch wenn Dextrose in nennenswertem Maße nicht mehr verwertet wird. Nach den Untersuchungen von Eppinger und Falta[2]) vermag sogar bei solchen

[1]) Minkowski, Untersuch. über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Leipzig 1893. — [2]) Falta, Ergebnisse der inn. Med. und Kinderheilk. 1908, Bd. 2, S. 46.

pankreasdiabetischen Hunden abnorm gesteigerter Eiweißzerfall durch Lävulosezufuhr in nahezu normale Bahnen zurückgeführt zu werden. Die Untersuchungen mit Lävulose beim Menschen sind indessen widersprechende, und vor allem haben Prüfungen dieser Frage an der Naunynschen Klinik gelehrt, daß zwar einmalige Gaben der Lävulose oder ihres Polysaccharids, des Inulins, welches z. B. im Topinamburmehl vorkommt, ferner in den Schwarzwurzeln und Artischocken, unter Umständen bis zu beträchtlicher Dosis vom Diabetiker assimiliert werden, daß aber die Glykosurie steigt und vor allen Dingen die Toleranz sich verschlechtert, wenn diese Kohlenhydrate 5—6 Tage hintereinander genommen werden. Aus diesen Tatsachen, die ich auch durch eigne Erfahrungen[1]) bestätigen kann, geht mit Sicherheit hervor, daß die Lävulose nicht zu denjenigen Kohlenhydratformen gehört, die dem Diabetiker bei gemischter Kostordnung empfohlen werden dürfen, sofern es sich nicht um einseitige Kohlenhydratkuren handelt, unter denen auch die von Strauß empfohlene Inulinkur zu erwähnen ist.

Was den Rohrzucker betrifft, also den von uns gewöhnlich verwandten Speisezucker, so stellt derselbe das Disaccharid der Dextrose + Lävulose dar, in welche Monosaccharide er vor der Resorption zerlegt wird und also dementsprechend ungünstig auf die Toleranz der Diabetischen wirken muß.

Eine interessante Stellung nimmt unter den Kohlenhydraten ein Derivat der siebengliedrigen Kohlenstoffkette, das α-Glykoheptonsäurelacton, ein, das G. Rosenfeld[2]) als Hediosit in die Therapie des Diabetes eingeführt hat. Diese Substanz dreht die Ebene des polarisierten Lichtes links, reduziert nicht und vergärt nicht, wird aber vom Organismus offenbar zum Teil verbrannt, ohne indessen glykosuriesteigernd zu wirken. Ich habe es seinerzeit an eine große Zahl meiner Diabetiker verabfolgt und kann bestätigen, daß es niemals glykosurievermehrend wirkt, in einer Reihe von Fällen weist es sogar ganz entschieden einen glykosurievermindernden Effekt auf. Gibt man es in großen Dosen — wir haben bei manchen Diabetikern 2—3 Wochen lang Mengen bis 100 *g* pro die verabreichen können —, so tritt auch deutlich ein antiketogener Effekt neben dem günstigen Einfluß auf die Glykosurie hervor. Ich verwandte es mehrfach als Calorienträger bei Bouillon- oder Gemüsetagen. Bei manchen Patienten ruft Hediosit in größeren Mengen Durchfälle hervor, dann muß man es absetzen. Was die Darreichungsform anbelangt, so kann der sehr wenig süßende, leicht wasserlösliche Hediosit als Zusatz zur Milch, zum Tee, zum Kaffee oder zu Speisen verwendet

[1]) cf. F. Umber, Salkowski-Festschrift. Berlin 1904. — [2]) G. Rosenfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 29, S. 2189.

werden. Ganz gerne wurde ein mit geschlagenem Eiweiß und Hediosit hergestelltes baiserartiges Gebäck mit Schlagsahne genommen.

Hediosit wird im Harn nicht als natives linksdrehendes Glykoheptonsäurelacton, sondern als schwach rechtsdrehendes Natriumsalz der Glykoheptonsäure ausgeschieden, das durch Polarisation des mit Salzsäure gekochten und darnach 24 Stunden stehengelassenen Harnes nachgewiesen werden kann. Die Ausscheidung von unverbrannter Glykoheptonsäure läßt sich nach Ohtas[1]) Tierversuchen im Harn und Kot nachweisen, nach der Verabfolgung der Substanz.

Dr. Lenel hat auf meine Veranlassung in meinem Laboratorium geprüft, inwieweit vom Menschen das Hediosit ausgenutzt wird, indem er die in Kot und Urin unverbrannt ausgeschiedene Glykoheptonsäure nach Ohta quantitativ bestimmte.

Dabei ergab sich, daß z. B. ein zweijähriges Kind mit Kretinismus, das eine außerordentlich träge Darmperistaltik hatte, der zufolge es das mit dem Hediosit gleichzeitig verabfolgte Carmin erst nach 80 Stunden wieder im Kot ausschied, von 25 *g* Hediosit, die ihm im Laufe von drei Tagen verabreicht wurden, an diesen drei Tagen und den darauffolgenden beiden nächsten Tagen im Urin insgesamt 8·041 *g* Glykoheptonsäure und im Stuhl 4·31 *g* wieder unverbrannt ausschied. Also hatte es in Summa 49·4%, das ist rund die Hälfte des genossenen Hediosits, wieder ausgeschieden! Bei einer erwachsenen Patientin, die nach einer abgelaufenen gonorrhoischen Gonitis rekonvaleszent war und völlig normale Stoffwechsel- und Magen-Darm-Verhältnisse darbot, traten bei der Hediositverabreichung Durchfälle auf, wodurch die Ausnutzung des Hediosits noch viel ungünstiger war. Der quantitative Versuch erstreckte sich über 13 Tage. Vom 1. bis 4. Tag erhielt sie je 25 *g* Hediosit, insgesamt 100 *g*. Davon wurden im Urin ausgeschieden an diesen 4 Tagen 31·31 *g*, im Kot 3·28, also total 34·61 *g*. Am 5. bis 8. Tag wurden pro Tag 50 *g* Hediosit, also zusammen 200 *g* verabfolgt. Die Hediositausscheidung im Urin dauerte bis zum 12. (!) Tag und betrug 51·92 *g*; im Stuhl, der durchfällig wurde, wurden 116·92 g (!) wieder ausgeschieden, so daß also insgesamt von den 200 *g* Hediosit der II. Periode **168.84** *g* = 84·42% wieder unverbrannt zu Verlust gingen!

Die Ausnutzung des Hediosits ist also beim Menschen leider eine sehr schlechte, zumal wenn Durchfälle eintreten; dann kann man von einem kalorischen Wert der Hediositdarreichung überhaupt nicht mehr sprechen.

Als praktisch wichtigstes Kohlenhydrat ist das Polysaccharid des Traubenzuckers, die Stärke, zu betrachten, die ja in der Zusammensetzung unserer Nahrungsmittel die allergrößte Rolle spielt und deren Entbehrung den meisten Diabetikern so ungemein schwer fällt. Die Nahrungsmittel, die das Amylum als wesentlichen Bestandteil enthalten, Brot, Kartoffeln, verschiedene Mehlsorten u. dgl., sind ungefähr nach ihrem Kohlenhydratgehalt als Schädlichkeit für den Diabetischen zu bewerten. Wer indessen gewohnt ist, in genauer Bilanz die Schädlichkeiten für den einzelnen Diabetiker auszuwerten, der wird häufig die

[1]) Kohshi Ohta, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 38, S. 421.

Erfahrung machen, daß in der Verträglichkeit dieser stärkehaltigen Nahrungsmittel erhebliche individuelle Schwankungen vorhanden sein können. Gerade das Brot wird von den meisten Diabetischen am schwersten entbehrt, und zwar just von den schweren Diabetikern, denen es am schädlichsten ist. Am schädlichsten, weil am kohlenhydratreichsten, ist das Weißbrot. Feines Weißbrot = Semmel enthält 60—63% Kohlenhydrate, grobes Weizenbrot etwas weniger, etwa 53%. Kommißbrot und gewöhnliches Roggenbrot sind ärmer an Kohlenhydraten (47—49%), Pumpernickel (48%), und werden noch dazu infolge des reicheren Cellulosegehalts erheblich schlechter im Darm resorbiert. So geht von Broten aus gröbsten Mehlen nach den Untersuchungen von R. O. Neumann[1]) in der Trockensubstanz bis nahezu ein Fünftel, vom Eiweiß bis weit über 40%, gelegentlich sogar bis zur Hälfte, von Kohlenhydraten etwa 12% verloren. Da alle Brote Kleiebestandteile aufweisen, mit Ausnahme vielleicht des feinsten Weizenauszugmehls, enthalten sie auch alle Vitamine (R. O. Neumann).

Um dem Diabetischen den Genuß des Brotes quantitativ reichlicher gestatten zu können, hat man die Darstellung von allerhand Brotsurrogaten unternommen, die kohlenhydratärmer zubereitet sind. Als ganz kohlenhydratfreies Surrogat ist das Mandelgebäck zu bezeichnen, wenn das Mandelmehl vor der Verwendung ordentlich ausgewaschen ist. Mit Eiereiweiß, Eigelb und etwas Salz läßt sich daraus ein Gebäck herstellen, das von manchen Diabetikern, leider nicht von allen, ganz gern genossen wird. Freilich erlebt man nicht selten darnach Verdauungsstörungen und die Kranken klagen, daß es ihnen im Magen liegt, selbst wenn nur kleine Mengen genossen werden. Die Mandelgebäcke des Handels sind keineswegs kohlenhydratfrei. So fanden wir in einem sehr viel ordinierten fertigen Mandelgebäck des Handels (Mandelstangen) 34·28% Kohlenhydrate!

Das von v. Noorden besonders empfohlene Luftbrot wird aus reinem Kleber hergestellt, ist also auch kohlenhydratfrei und kann als Unterlage für Käse, Kaviar u. dgl. versucht werden. Nur wenige Diabetiker können sich damit, wenigstens nach meinen Erfahrungen, auf die Dauer befreunden.

Als kohlenhydratärmeres Brotsurrogat ist vor allem das Aleuronatbrot zu nennen, das durch Ebsteins Empfehlung eingeführt worden ist. Das Aleuronatmehl ist eiweißreich und enthält nur 5% Kohlenhydrate; es wird mit Mehl zu Broten verbacken, die (je nach dem Belieben des Bäckers!) in ihrem Kohlenhydratgehalt schwanken zwischen 27·5—64%! Durchschnittlich mag man es mit 40% Kohlenhydratgehalt

[1]) R. O. Neumann, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 40, S. 1821.

ansetzen, also ähnlich wie das viel wohlschmeckendere Grahambrot, das doch wenigstens ein echtes Brot, ein Weizenschrotbrot darstellt. Ähnliches gilt auch von dem Conglutinbrot sowie den mit Zuhilfenahme dieser Mehle hergestellten Gebäcken. Ihr Gebrauch darf keineswegs unbeschränkt freigegeben werden, sondern ist ebenso quantitativ zu beschränken wie die entsprechenden Äquivalente anderer kohlenhydrathaltiger Nahrungsmittel! Das gilt auch vom Bresinbrot, das mit 6·8% und 21% Kohlenhydratgehalt hergestellt wird (Bäckerei Bresin, Berlin, Schmargendorf, Zoppoterstraße 49).

In den als Käseunterlage ganz brauchbaren Akoll-Biskuits (Huntley & Palmers, London) fanden wir nur 3·06% Kohlenhydrat das frische Gebäck berechnet.

Die meisten Surrogate (die u. a. bei O. Rademann in Frankfurt a. M., Fromm & Co. in Kötzschenbroda bei Dresden, Gericke in Potsdam, A. Fritz in Wien, Naglergasse 13, Marx in Wien, Naglergasse 4, Simonsapotheke, Berlin C 2, Spandauerstraße 17, F. W. Gumpert, Abt. f. hygien. Backwaren, Berlin C 2, Königstraße 22/24, hergestellt werden) sind vielerorts nicht frisch zu haben und werden nach kurzem Gebrauch von den Kranken bald wieder verlassen. Dazu kommt, daß viele Ersatzpräparate auf die Dauer bezüglich ihres Kohlenhydratgehalts die Versprechungen nicht halten, die in den anfangs verbreiteten Prospekten aufgeführt sind. Das haben mir die Analysen in meinen eignen Laboratorien gezeigt, und Magnus-Levy, Janney und v. Noorden haben ähnliche Erfahrungen gemacht.

Man hat auch kohlenhydratarme Torten, Schokoladen u. dgl. hergestellt, indessen halte ich es für richtiger, den Diabetiker daraufhin zu erziehen, daß er von all dergleichen Leckerbissen überhaupt Abstand nimmt, als daß er durch schlechte Ersatzpräparate in Versuchung geführt werde, schließlich doch verbotene Wege zu gehen.

In weitaus der überwiegenden Zahl haben mir meine Diabetiker erklärt, daß sie auf die Dauer am liebsten an das jederzeit und überall frisch erhältliche Weizenschrotbrot (Grahambrot) halten, was mit einem Gehalt von ca. 40% Kohlenhydraten als Schädlichkeit dem Aleuronat- oder Conglutinbrot quantitativ ungefähr gleich zu bewerten ist, und somit in größerem Volumen dargeboten werden kann als Weißbrot.

Über den Kohlenhydratgehalt der stärkehaltigen Nahrungsmittel unterrichten folgende Tabellen, die zum Teil aus meinem Laboratorium stammen, zum Teil aus Naunyns Kostordnung Diabetischer (Jena 1908), zum Teil aus v. Noordens Buch:

	KH %
Feine Mehlsorten (Arrowroot, Sago, Tapioka, Maizena u. dgl.)	83
Kartoffelmehl	81
Biskuit-Kindermehle	77
Nudeln, Makkaroni	77
Reis	78
Grieß	76
Buchweizen	75
Feines Weizenmehl	75
Zwieback	77
Cakes	72
Roggenmehl	70
Gerstenmehl	71
Grobes Weizenmehl	65
Hafergrütze	67
Grünkern	65
Semmel	63
Grobes Weizenbrot	53
Roggenbrot	49
Kommißbrot	49
Pumpernickel	47
Haferbrot	64
Gerstenbrot	69
Grahambrot	40
Aleuronatbrot, Conglutinbrot	40
Diabetikerbrot (O. Rademann)	30
Akoll-Biskuits (Huntley & Palmers, London)	3·06
Diabetikerstangen	24
Aleuronatmehl (Hundhausen, Hamm i. W.)	7
Glutenmehl (Platschke in Karlsbad)	48·5
Kakao	30
Eichelkakao	bis 50
Mandelgebäck	0—34·2

Was die **Gemüse** betrifft, so sind sie zwar gleichfalls kohlenhydrathaltig, werden aber offenbar wegen des geringen Prozentgehalts an Kohlenhydraten ganz besonders gut assimiliert, sofern man sich an diejenigen hält, die unter 10% KH enthalten. Wenn noch dazu das erste Dekokt bei der Zubereitung weggegossen wird, wird ihr KH-Gehalt noch bedeutend verringert.

Sie werden für die Kostaufstellung des Diabetischen ungemein wertvoll als Fettträger, da z. B. in Gemüsepürees sehr beträchtliche Mengen von Butter oder Fett untergebracht werden können, ohne Widerwillen zu erregen. Gerade für den schweren Diabetiker erleichtern sie die Durchführung der kohlenhydratfreien Ernährung ganz ungemein, auch die Salate mit reichlich Olivenöl.

Viele Diabetiker und Ärzte werden von der ganz unzutreffenden Vorstellung beherrscht, daß die Kartoffel aus der Diät zu allererst zu streichen sei. Das ist bedauerlich, denn die Kartoffel, die einen KH-Gehalt von 20% im Durchschnitt aufweist — im Sommer als sogenannte „neue" Kartoffel noch weniger —, wird meist besonders ungern entbehrt und gehört zu den besten Fettträgern in der Form von Bratkartoffeln, von Kartoffelsalat u. s. w. Wem 20 *g* Weißbrot erlaubt sind, der wird dafür in vielen Fällen häufig die äquivalenten 60 *g* Kartoffeln bevorzugen.

Kohlenhydratgehalt der Gemüse vor der Zubereitung:

1–3%	3–5%	5–10%	10–15%	15–20%
Lattich	Tomaten	Rotkraut	Grüne Erbsen	Kartoffeln
Gurken	Wasserkresse	Wirsing	Grünkohl	Weiße Bohnen
Spinat	Blumenkohl	Rosenkohl	Sellerie	Gekochter Reis
Spargel	Kohl	Löwenzahn	Meerrettich	Gekochte Maccaroni
Rhabarber	Radieschen	Steckrübe		Topinambur
Endivien	Lauch	Kohlrabi		Schwarzwurzel
Sauerampfer	Stangenbohnen	Junge Bohnen		Trüffeln, trocken
Sauerkraut	Broccoli	Rote Rüben		
Mangold	Kürbis	Karotten		
Engl. Sellerie	Melone	Zwiebel		
Pilze, frische	Weißkraut	Schoten (ganz junge)		
Zwiebel		Rettich		
Kopfsalat		Artischocke		
		Trüffeln (frisch)		

Die Entbehrungen, die man dem Diabetiker durch Beschränkung des Brotes und der Mehlspeisen auferlegen muß, werden für die meisten in sehr willkommener Weise gemildert durch **Obst**zulagen zu der Diätvorschrift, welche ganz besonders anzuempfehlen sind. Ihr Kohlenhydratgehalt ist, abgesehen von den Weintrauben, die bis zu 24% Dextrose enthalten können, ein relativ geringer und wird häufig auch nach meinen Erfahrungen besser toleriert als das entsprechende Kohlenhydratäquivalent in Form von Weißbrot, wie überhaupt gleiche Mengen Kohlenhydrate im allgemeinen um so besser vertragen werden, je geringer der prozentische Gehalt ist, mit dem sie sich an der Zusammensetzung des betreffenden Nahrungsmittels beteiligen. Außerdem kommt als ein die Toleranz befördernder Umstand bei den Früchten hinzu, daß ihr Kohlenhydrat zum Teil Lävulose ist, welche quantitativ etwas besser toleriert zu werden pflegt als Dextrose. Cellulose vermehrt die Glykosurie nicht (Schmidt u. Lohrisch[1]). Auch meine Erfahrungen haben mich gelehrt, daß nur ausnahmsweise von der Darreichung von wenigstens einer Obstzulage Abstand zu nehmen ist, wie sie Naunyn empfiehlt. Ich vermisse sie besonders dann ungern, wenn der Diabetiker zu Acidose neigt.

Bei der Auswahl der Früchte spielt ihr Kohlenhydratgehalt eine wesentliche Rolle, der aus beifolgender Tabelle zu sehen ist:

[1]) Schmidt u. Lohrisch, Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 87.

1–3%	3–5%	5–10%	10–15%	15–20%
Grape fruit	Walnuß	Äpfel	Birnen	Feigen
Oliven	Himbeeren	Apfelsinen	Reineclauden	Weintrauben
Citrone	Heidelbeeren	Quitten		Bananen
Preißelbeeren	Brombeeren	Wassermelonen		Datteln
Haselnuß	Apfel	Erdbeeren		
	Apfelsine	Zwetschken		
		Johannisbeeren		
		Mandeln		
		Limonen		
		Stachelbeeren		
		Pfirsiche		
		Pflaumen		
		Maulbeeren		
		Mirabellen		
		Ananas		
		Birnen		
		Kirschen		

Durch das Abkochen in Wasser und Weggießen der ersten Dekokts kann der Gehalt an Kohlenhydraten sehr verringert werden, nach dem Kochen kann eventuell wieder zur Süßung Saccharin oder Krystallose hinzugefügt werden nach Belieben. Dr. Zacharias hat seinerzeit in meinem Laboratorium geprüft, inwieweit der Gehalt des Obstes an resorbierbaren Kohlenhydraten durch Kochen und Abgießen des Dekokts reduziert werden kann. (Zur Bestimmung der Gesamtkohlenhydrate wurde die Trockensubstanz nach Liebermann mit 2%iger HCl $1^1/_2$ Stunde im Rückflußkühler gekocht und die reduzierende Substanz nach Pflüger-Volhard bestimmt. Die Zahlen beruhen auf Doppelbestimmungen.)

So ergab sich z. B.:

Kochbirne: **3·18%** Gesamtkohlenhydrat als Dextrose berechnet; durch $^1/_2$stündiges Kochen mit Wasser extrahierbar: **3%**;

Kochbirne: **5·82%** Gesamtkohlenhydrat als Dextrose berechnet; durch $^1/_2$stündiges Kochen mit Wasser extrahierbar: **4·9%**;

Butterbirne: **7·34%** Gesamtkohlenhydrat als Dextrose berechnet; durch $^1/_2$stündiges Kochen mit Wasser extrahierbar: **5·32%**;

Gute Luise: **8·55%** Gesamtkohlenhydrat als Dextrose berechnet; durch $^1/_2$stündiges Kochen mit Wasser extrahierbar: **8·46%** (nach $^1/_4$stündigem Kochen: **6·6%**);

Ananas-Reinette: **8·32%** Gesamtkohlenhydrat als Dextrose berechnet; durch $^1/_2$stündiges Kochen mit Wasser extrahierbar: **3·05%**;

Amerikanische Äpfel: **11·12%** Gesamtkohlenhydrat als Dextrose berechnet; durch $^1/_2$stündiges Kochen mit Wasser extrahierbar: **7·87%**.

Der Kohlenhydratgehalt von Birnen, die $^1/_2$ Stunde gekocht werden und deren Dekokt abgegossen wird — längeres Kochen schädigt zu sehr den Wohlgeschmack —, kann also dadurch auf 0·1—2% herabgesetzt werden, derjenige von Äpfeln hingegen nur auf 3—5%. Der Kohlenhydratgehalt der Birnen wird, wie sich aus unserer Analyse ergibt, in der Regel zu hoch eingeschätzt. Bemerkenswert hoch ist der Kohlenhydratgehalt der amerikanischen Äpfel (11·12%!).

Zu den kohlenhydrathaltigen Nahrungs-, bzw. Genußmitteln gehören schließlich noch die **alkoholischen Getränke,** vor allem die verschiedenen Biersorten. Wir haben bereits erwähnt, daß die besonders ungünstige Wirkung des Bieres auf den Gehalt an Maltose zurückzuführen ist, die von Diabetischen besonders schlecht toleriert wird.

Das Bier enthält je nach der Sorte 3—7% Kohlenhydrate. Am KH-ärmsten ist das Lichtenhainer und Grätzer Bier mit 2—$2^1/_2$% KH, demnächst das Pilsner Bier mit 3·5%.

	KH %		KH %
Braunschweiger Mumme	52·3	Lagerbiere	5·8
Porter	7·6	Leichtere Biersorten	5·5
Bockbier, Märzen, Doppelbiere	7·2	Bayrisches Bier	5·0
Exportbiere	6·5	Berliner Weiße	5·0
Ale	6·03	Pilsener	3·5
		Lichtenhainer, Grätzer	2—2·5

Der KH-Gehalt der Weine (Rhein-, Mosel-, Pfälzerweine, französische, ungarische, badische, württembergische und Frankenweine) pflegt 2—3% zu betragen. Die Süßweine enthalten natürlich viel mehr, selbst bis zu 20%, die süßen Sekte bis zu 13%. Die offnen Faßweine pflegen so gut wie zuckerfrei zu sein, meist auch offner Apfelwein. Andere Obstweine dagegen können bis 4·75% KH enthalten.

Von konzentrierten Spirituosen ist Rum, französischer Kognak, Whisky, Arrak, echtes Kirschwasser so gut wie zuckerfrei, und es ist empfehlenswert, besonders bei fettreichen Diätformen von denselben Gebrauch zu machen. Sie erleichtern die Fettaufnahme sehr wesentlich und kommen dazu noch als Calorienträger in Betracht, indem z. B. 100 *g* Kognak 385 Calorien enthalten.

Zum **Süßen** von Speisen und Getränken kann derjenige Diabetiker, welcher ungern darauf verzichtet, die Süßmittel, wie Saccharin (anhydroorthosulfaminbenzoesaures Natron), Dulcin (Paraphenetolcarbamin), ohne Schaden verwenden. Nach meinen Erfahrungen bevorzugen die Diabetiker zu längerem Gebrauch das Krystallsaccharin, auch

Krystallose genannt, welches, wie alle dergleichen Süßstoffe, bei uns in Deutschland nur gegen ärztliches Rezept in Apotheken verabfolgt wird. Es ist ein lockeres Salz und nicht in Tabletten dosiert. Ich lasse gewöhnlich 2 *g* in 10 *g* Wasser lösen (Tropffläschchen!), dann entspricht ein Tropfen ungefähr einem Stück Zucker. Saccharinpräparate dürfen nicht mit alkalisch reagierenden Getränken in Berührung kommen und nicht gekocht werden.

Vielfach hat der Laie die Vorstellung, daß Saccharin giftig sei. Das ist nicht richtig. Sogar Gaben von 10 *g* sind einmal oder auch wiederholt ohne schädliche Nebenwirkungen genommen worden. Angebliche Vergiftungsfälle mit geringeren Mengen halten der Kritik nicht stand. Heilmann[1]) hat unlängst einen 9jährigen unterernährten rachitischen Knaben beobachtet, welcher nicht weniger als 14 *g* lösliches Saccharin, in 1 *l* Wasser gelöst, getrunken hat. Außer geringfügigen Magenstörungen infolge der Alkalescenz der Lösung traten tiefgehende, kurzdauernde Bewußtseinstrübungen auf, mit Gehörshalluzinationen und motorischen Reizerscheinungen, wohl auf toxischer Grundlage, sowie eine Urticaria bullosa. Der Junge ist vollkommen genesen.

Wenn man bedenkt, daß eine Saccharintablette nur 0·07 *g* wiegt, so kommen Mengen wie die oben genannte (von 14 *g*) zu diabetischen Zwecken ja gar nicht in Frage. Die gebräuchlichen Dosen von Saccharin sind vielmehr vollkommen harmlos.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß zuweilen mit gewissen **einseitigen Kohlenhydratkuren** bei manchen Diabetikern unter bestimmter Indikation günstige Erfolge erzielt werden können. Die eigentliche Ursache dafür, daß bei einseitiger Verabreichung bestimmter Kohlenhydrate dieselben viel besser toleriert werden als die gleichen Mengen bei gewöhnlicher gemischter KH-Darreichung, liegt in ihrer Eiweißarmut, auf deren Bedeutung wir ja bei der Verwertung der Kohlenhydrate im diabetischen Stoffwechsel wiederholt hingewiesen haben.

Hierher gehört z. B. die v. Düringsche Reiskur, sowie die Mossésche Kartoffelkur (täglich bis zu 1500 *g* Kartoffeln), die sich indessen nicht eingebürgert hat, u. zw. mit Recht. Ihr Volumen ist zu groß, ihr Eiweißgehalt zu hoch.

Seitdem Donkin 1874 behauptet hat, daß bei manchen Diabetischen der Zucker im Harn verschwinde bei ausschließlicher Milchnahrung (Donkin gab Eselsmilch), ist von verschiedenen Seiten die Anwendung von Milchkuren versucht und empfohlen worden (Öttinger, Winternitz u. Strasser u. a.). Indessen ist von verschiedenen Seiten auf die

[1]) P. Heilmann, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 26, S. 968.

unsichere Wirkung derselben hingewiesen worden, die angesichts des relativ hohen Eiweißgehalts wohl begreiflich ist.

Eine besondere praktische Bedeutung hat unter den einseitigen Kohlenhydratkuren die sog. „Haferkur" erlangt, die v. Noorden[1]) zuerst empfohlen hat.

Sie besteht darin, daß 250 *g* Hafer, am besten in der Form von Knorrschem Hafermehl, Hohenloheschen Haferflocken oder amerikanischer Hafergrütze, sehr lange mit Wasser und etwas Salz gekocht werden; während des Kochens werden 200–300 *g* Butter eingetragen, und eventuell 100 *g* vegetabilisches Eiweiß (Klopfers Lecithineiweiß) oder 5–8 Eier. Die Hafersuppe wird am besten in 5 Portionen als Suppe oder Porridge auf den Tag verteilt und außerdem nur noch etwas schwarzer Kaffee, eventuell Tee, Citronensaft, guter alter Rotwein oder Kognak, bzw. Whisky dargereicht. Den Hafertagen läßt v. Noorden[2]) in der Regel einige Tage gewöhnlicher strenger Diät und stets 1–2 Gemüsetage vorausgehen. Nach 3–4 Hafertagen folgen dann wieder 1–2 Gemüsetage. In manchen Fällen ist damit das Ziel erreicht, zuweilen muß der gleiche Turnus noch 1–2mal wiederholt werden. Falta empfahl aus der Noordenschen Klinik, den Hafer in 5 Mahlzeiten am Tage und ohne Eiweißzusatz oder Eier darzureichen.

v. Noorden hatte die Beobachtung gemacht, daß man auf diese Weise manche Diabetiker, die bei völlig strenger Diät nicht oder nur vorübergehend zuckerfrei werden, d. h. also schwere Diabetiker, manchmal schnell und sicher von der Glykosurie befreien und ihre Toleranz wesentlich bessern kann. Das sind aber nach seiner Erfahrung nur verhältnismäßig wenig Fälle. In einer andern Reihe von Fällen wurde zwar die Glykosurie erheblich vermindert im Verhältnis zur KH-Zufuhr (250 *g* Hafermehl = 175 *g* KH!) und die Acidosis günstig beeinflußt, aber die Toleranz war nach wie vor unverändert. Schließlich beobachtete er eine Anzahl von Fällen, in welchen während der Haferdiät die Glykosurie anstieg, aber doch die Acidosis zurückging und Eiweiß angesetzt, und so also ein drohendes Coma wenigstens abgewandt wurde. In einer vierten Gruppe von ungünstig reagierenden Fällen wurde indessen freilich ein Ansteigen der Acidosiskörper im Anschluß an die Haferkur beobachtet. v. Noorden erklärt die bei manchen Diabetikern zu beobachtende günstige Wirkung der einseitigen Haferdarreichung so, daß hier eine wenn auch noch unbekannte specifische Wirkung sich äußere, die vielleicht an die besondere Art des Kohlenhydrats (der Haferstärke) gebunden sei.

Alle klinischen Nachprüfungen der v. Noordenschen Haferkur (Siegel, J. Strauß, L. Mohr, L. Langstein, Magnus-Levy, Lüthje, Falta, Umber, Minkowski und viele andere) haben die außerordentlich

[1]) v. Noorden, Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 36. – [2]) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 4. Aufl. 1907, S. 279.

günstige Wirkung derselben anerkannt hinsichtlich der Besserung der Stoffwechsellage und Besserung der Ketonbildung schwerer Diabetiker. Aber die erweiterten Erfahrungen haben doch gezeigt, daß dem Hafermehl eine specifische Eigenschaft nicht zukommt, sondern daß gleich gute oder annähernd gleich gute Erfolge auch mit andern Kohlenhydraten erreicht werden können, sofern man die Technik der Haferkur mit Vor- und Nachschaltung von Gemüsetagen einhält. Das hat z. B. Blum für Weizenmehlkuren gezeigt, und auch die Prüfung anderer Mehlsorten, Roggenmehl, Linsenmehl, Grießkornmehl, Gerstenmehl, Reis, Bananen, Inulin hat ähnliches ergeben (Lampé, v. Noorden, Rolly, Roth, Petersen, Mirowsky, Lauritzen, Umber, H. Strauß u. a.). Nach ausgiebigen eignen Erfahrungen möchte ich aber der Haferkur besonders da das Wort reden, wo es sich um schwere Diabetiker mit ausgesprochener Acidosis oder gar drohendem Coma handelt und eine Kohlenhydratbeschränkung, bzw. -entziehung die Acidosis nicht beseitigt, sondern steigert. Vor allen Dingen eignet sie sich zur Behandlung des kindlichen Diabetes, des Diabetes mit Verdauungsstörungen und Durchfällen und bei operierten Diabetikern nach dem Eingriff, u. zw. in Verbindung mit der Insulintherapie. Bei leichten Diabetikern, mittelschweren oder sogar solchen, bei denen eine bestehende Acidosis durch Kohlenhydratbeschränkung beseitigt wird, wirkt die insulinlose Haferkur nach meinen Erfahrungen in der Regel auf die Toleranz direkt ungünstig.

Ungünstig wirkt die Haferkur nach meinen persönlichen Erfahrungen auch dann, wenn das Haferessen einen ausgesprochenen Widerwillen gegen die Fortsetzung der Haferkur auslöste. Dann muß sie abgesetzt werden.

Die Haferkur kann unter Umständen, wie auch v. Noorden bemerkt, Diarrhöen verursachen. In solchen Fällen ist die Darreichung von Opium (Tinct. opii 4 × 10 Tropfen, Extr. opii mehrmals 0·1) am Platze, oder die Beigabe von 5 *g* Pankreon am Tage.

Bei geschwächten Diabetikern kann sich unter Umständen während der Haferkur eine beträchtliche Wasseransammlung in den Geweben entwickeln, wenn gleichzeitig Alkaligaben verabfolgt werden (Haferödeme). Ich habe auf diese Weise sogar bedrohliche Hydropsien auch der serösen Höhlen zu stande kommen sehen, oft genug bleiben die Wasseransammlungen latent und werden nur durch enorme Gewichtsschwankungen bei täglicher Wägung des Kranken — die bei Haferkuren wo möglich durchgeführt werden sollten — bemerkt. Theocingaben von 0·5—0·6 pro Tag, oder noch besser Euphyllinsuppositorien 3—4 pro Tag und Fernhalten von Natronsalzen, pflegen diese Haferödeme in der Regel schnell zum Schwinden zu bringen, wenn sie nicht

nach Absetzen des Hafers von selbst verschwinden. Sie können übrigens auch nach andern Kohlenhydratkuren, z. B. Weizenmehlkuren, auftreten.

Es ist zweifellos zweckmäßig, nicht schematisch bei jeder Haferkur an dem v. Noordenschen Originalrezept mit 250 *g* Hafermehl festzuhalten, sondern auch geringere Mengen, 100 *g*, 125 *g*, 150 *g* zu verordnen, speziell in schweren Fällen. Der zugeführte Calorienwert ist dadurch zwar geringer, dafür aber auch die Quantität der nutzlos als Zucker ausgeschiedenen Calorien.

Ich will bemerken, daß mir häufig Reiskuren, nach der Technik der v. Noordenschen Haferkuren verabfolgt, besonders gute Erfolge bei schweren acidotischen Diabetikern gaben, sowohl in bezug auf die Kohlenhydratbilanz als auf die Acidose. Daß die Reiskur (150—250 *g* Reis mit 150—200 *g* Butter pro die) so überraschend guten Erfolg hatte, der demjenigen der Haferkur — gleiche Technik vorausgesetzt — durchaus gleichkommt, liegt wohl daran, daß der Reis N-ärmer und etwas KH-reicher ist als Hafer. Reis enthält nach den Analysen in meinem Laboratorium: in 100 *g* frisch 1·19 % N, Hafermehl dagegen enthält 2·2 % N. Reis läßt sich relativ leicht in variierter Form verabreichen als Bouillonreis, Reis mit geschmelzter Butter, Reistörtchen, Reispfannkuchen.

Manche Patienten bevorzugen die Reiskur, andere wieder die Haferkur; man kann hier der persönlichen Neigung nachgeben oder auch eine gewisse Abwechslung bringen.

Die Sojabohne ist zu Kohlenhydratkuren entschieden nach unseren Erfahrungen nicht geeignet, u. zw. offenbar wegen ihres Eiweißreichtums. Sie kann geradezu den Beweis dafür liefern, daß die einseitige Kohlenhydratkur um so wirksamer ist, je N-ärmer sie gewählt wird. Reis und Hafer geben die N-ärmsten Kohlenhydratkuren.

Falta und seine Mitarbeiter haben darauf hingewiesen, daß auch die Einseitigkeit in der Darreichung der Mehlsorte für den günstigen Erfolg nicht ausschlaggebend ist, sondern daß bei niedriger N-Einstellung der Kost auch Mischungen verschiedener Kohlenhydrate die gleichen Erfolge bringen können. Die auf diese Weise erzielte Steigerung der Toleranz dauert so lange, wie die Eiweißbeschränkung eingehalten wird, daher die Verwendbarkeit langfristiger Mehlfrüchtekuren (Falta). Die große Bedeutung der Eiweißbeschränkung, auf die ich auch selbst in der letzten Auflage dieses Buches wiederholt nachdrücklich hinwies, erklärt sich nicht allein daraus, daß gewisse Aminosäuren des Eiweißes Bausteine für die Zuckerbildung im Stoffwechsel darstellen, sondern vor allem durch die Reizwirkung des Eiweißes, die wir wiederholt eingehend beleuchteten und die beim Zustandekommen der Ketonkörperbildung eine ganz besondere Bedeutung hat.

Faltas Untersuchungen[1]) erstreckten sich auf die Prüfung von gemischten Amylaceenkuren bei mittelschweren und schweren Diabetikern. Er reichte nach Vorbereitung des Patienten mit strenger Kost und Gemüsetagen mehrere Tage hindurch Suppen, die sich aus Hafermehl, Grünkern, Reis, Erbsenmehl, Linsenmehl, Gerste, Tapioka, Kartoffel, Hirse, Mais und Grieß zusammensetzten, wobei animalisches Eiweiß in Form von Fleisch, Eier, Käse, Milch vollständig ausgeschlossen war. Die Kur muß auch hier, wie bei der Haferkur, durch vorgestaltete Gemüse-, bzw. Hungertage eingeleitet werden, und nach derselben soll über 2—3 Gemüsetage zu einer anderen Diätform übergegangen werden. Langfristige und öfters wiederholte gemischte Amylaceenkuren derart haben sich bei schweren, zu Acidose neigenden oder acidotischen Diabetikern besonders gut bewährt und werden in der Regel viel lieber genommen als die einseitigen KH-Kuren. Die Mengen, in denen die genannten Amylaceen gereicht werden, sollen in der Regel 7 Portionen à 30 *g* (Kartoffel à 100 *g*), roh gewogen, betragen. Die Suppen werden mit Bouillon oder Salzwasser unter Zusatz von 15 bis 30 *g* Butter zu jeder Portion zubereitet. Ein Teil der Amylaceen darf in Form von Teig- oder Backwaren (30 *g* Nudeln, 30 *g* Makkaroni, 40 *g* Semmel oder Grahambrot) verabfolgt werden, ohne daß dadurch die Wirksamkeit der Kur abgeschwächt wird. Falta empfahl dabei 3 Amylaceenportionen in Suppenform, 4 in Teig- oder Backform darzureichen, bei reichlichem Angebot von Getränken, wie Wein, Kaffee, Tee, Bouillon, Kognak.

Zur Durchführung langfristiger Kuren verwendet Falta Gemüse-Amylaceentage, wobei die Menge der Amylaceen nicht zu groß werden soll (5 Portionen, davon 2 als Suppen, 2 als Hülsenfrüchte) und nach 3—5 Tagen immer wieder 1—2 Gemüsetage eingeschaltet werden sollen. Animalisches Eiweiß, auch Milch soll an den Amylaceentagen ferngehalten werden.

Es ist keine Frage, daß dieser Verzicht auf Einseitigkeit der Kohlenhydratkuren, wie sie den Faltaschen Vorschlägen zu grunde liegen, für die Patienten eine erhebliche Erleichterung bedeutet. Auch nach meinen eigenen Erfahrungen werden sie von den Kranken in der Regel gern genommen und können dem individuellen Geschmack weitgehend angepaßt werden. Speziell in den knappen Kriegs- und Nachkriegsjahren haben wir diese Kostformen auf meiner Stoffwechselabteilung schätzen gelernt, auch im Hinblick auf die Billigkeit derartiger

[1]) W. Falta, Wiener med. Wochenschr. 1914, Nr. 21; Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 22; Wiener klin. Wochenschr. 1918, Nr. 45; Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 31; Zeitschr. f. klin. Med. 1923, Bd. 99. Monographie. Die Mehlfrüchtekur. Wien, 1923.

langfristiger Kuren. Auch die Kombination mit Insulinbehandlung läßt sich in gewissen Fällen mit besonderem Nutzen durchführen zum Zweck der Glykogenanreicherung.

Zu ungeahnten Erfolgen in der Therapie des insulären Diabetes hat die Insulinbehandlung geführt, die 1922 durch die oben erwähnten schönen Arbeiten aus dem Macleodschen Institut in Toronto inauguriert wurden. Sie ist in ihren ersten Anfängen in den wissenschaftlichen Instituten und Kliniken Torontos und der Vereinigten Staaten erprobt und dann schnell auch von den Fachärzten Englands, Deutschlands, Frankreichs ausgebaut worden. Heute ist sie Gemeingut der Diabetestherapeuten aller Länder und ihre Richtlinien sind festgelegt.

Wir dürfen heute, gestützt auf die großen Insulinerfahrungen in der ganzen Welt, ohne Übertreibung sagen, daß der Diabetes durch die Insulinbehandlung seine Schrecken verloren hat. Durch zweckmäßige Diät-Insulintherapie sind wir stets im stande, die Glykosurie zu beseitigen oder aber in den Grenzen zu halten, in denen wir sie wünschen, und die Hyperglykämie zu senken. Damit sind wir in den Stand versetzt, auch allen Krankheitssymptomen des Diabetes Halt zu gebieten: der mangelhaften KH-Verwertung, der Abmagerung, der Widerstandslosigkeit der Gewebe gegen Infekte und der mangelnden Heilungstendenz, dem verlorenen Wasserretentionsvermögen der Gewebe, der Lipämie, der Ketonkörperbildung und schließlich dem Coma, das als Zeichen des Zusammenbruchs nicht nur des Kohlenhydratstoffwechsels sondern der gesamten intermediären Stoffwechselvorgänge gelten darf. Man kann ohne Übertreibung mit Joslin[1]) sagen, daß die Kohlenhydrattoleranz des Diabetikers lediglich abhängig ist von den Mengen von Insulin, die wir ihm geben können. Wir sind verpflichtet, dafür Sorge zu tragen, daß die Hyperglykämie einen möglichst normalen Stand erreicht und daß die Glykosurie verschwindet. Ein prinzipielles Stehenlassen von Glykosurie (15—20 *g* pro die), wie es von manchen Autoren empfohlen wurde, lehne ich mit Joslin ab, da man damit auf die so erfolgreiche vollkommene Inselentlastung verzichten würde. Bei Durchführung richtiger Technik, die wir weiter unten besprechen werden, ist das Ziel der Aglykosurie so gut wie stets erreichbar. Wer große Reihen von Diabetikern übersieht, der weiß sehr wohl, daß es indessen immer einzelne Fälle gibt, die sich gegenüber jeder tiefergreifenden Kostbeschränkung so ablehnend verhalten und in ihrem Gesamtbefinden so ungünstig darauf reagieren, daß man sich damit abfinden muß, eine relativ optimale Stoffwechsellage anzustreben, ohne die Glykosurie beseitigen zu können. Auch mit der Insulinbehandlung ist bei solchen Patienten nicht allzuviel zu erreichen, weil man so hohe

[1]) E. P. Joslin, The treatment of Diabetes mellitus. Philadelphia u. New York 1923.

Dosen anwenden müßte, um Hyperglykämie und Glykosurie dauernd zu unterdrücken, daß eine längerdauernde Insulinbehandlung daran scheitert. Das sind aber nur Ausnahmsfälle, die mehr durch die psychische Eigenart des Patienten begründet werden, als etwa durch eine Insuffizienz der Insulinwirkung.

Seltenerweise begegnen wir Glykosurikern, bei denen auch eine kunstgerecht durchgeführte Diät-Insulinbehandlung erfolglos erscheint. Einen solchen insulinrefraktären Fall hat unlängst Falta[1]) mitgeteilt. Ich selbst sah unter 300 mit Insulin behandelten Diabetikern (bis zum 15. November 1924) 23 Fälle, die sich insulinrefraktär erwiesen. 13 von diesen Fällen zeigten sich als Fälle von Glycosuria innocens, für die die Insulinresistenz geradezu als pathognomonisch gelten muß. 10 Fälle verhielten sich zwar wie leichte, bei mittelschweren hyperglykämischen insulären Diabetikern, fielen aber auf durch ihre ausgesprochene paradoxe Glykosurie im Sinne Naunyns, sowie durch eine mangelnde Progredienz der diabetischen Stoffwechselstörung, trotz jahrelanger völliger diabetischer Vernachlässigung. Es handelt sich also hier um eine Art von Zwischenstufen zwischen Glycosuria innocens und insulärem Diabetes, worauf ich mit meinem Mitarbeiter Rosenberg hingewiesen habe (Klin. Wochenschr. 1925). Es muß m. E. in derartig seltenen Fällen doch wohl auch eine Fehlsteuerung im extrainsulären Mechanismus der Glykopoese (Sympathicusbahn — Adrenalinsystem — erhöhte Glykopoese!) eine Rolle spielen. Relative Insulinresistenz sehen wir häufiger. Das sind jene Fälle, in denen man zur Beseitigung der Glykosurie, besonders ihrer letzten Spuren, auffällig hohe Insulindosen benötigt.

Zur vollen Ausnützung der Insulintherapie bedarf es einer sorgsamen Regelung der Kost bezüglich Gesamtcalorien, Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratgehalt in dem bereits oben besprochenen Sinne. Zumal im Beginn der Insulinierung soll das Calorienangebot den Grundumsatzbedarf nicht wesentlich überschreiten, also etwa auf 20—25 Calorien pro 1 *kg* Körpergewicht, später auf 25—30 Calorien eingestellt sein. Dabei muß der N-Gehalt der Kost knapp sein: $^2/_3$—$^3/_4$ *g*, höchstens 1·0 *g* Eiweiß pro 1 *kg* Körpergewicht. Der KH-Gehalt soll bescheiden sein, so daß nicht mehr als 2—3 KH-Zulagen (die KH der KH-armen Gemüse nicht eingerechnet) zur Verfügung stehen, sofern keine bedrohliche Ketonurie besteht. Der nach Abzug der Eiweiß- und KH-Calorien verbleibende Gesamtcalorienrest wird durch Fett gedeckt. Es ist nicht zweckmäßig, die zugeführte Calorienmenge unter Erhöhung der Insulinzufuhr in die Höhe zu treiben, in der Absicht, den Kranken in seinem

[1]) Falta, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 29.

Gewicht zu erhöhen! Denn der Organismus braucht, nach den sehr wertvollen Studien von Allen, nicht nur für den Gewebsansatz ein größeres Insulinquantum als bei gleichbleibendem Körpergewicht, sondern dieses Mehr an Insulin wird auch so lange benötigt, als das angesetzte Gewebe vom Körper festgehalten wird. Die Toleranzsenkung nach Absetzen des Insulins wird darum um so größer, je größer die echte Gewichtszunahme während der Insulinkur geworden ist. Es sei denn, daß die durch Insulin erreichte Toleranzerhöhung so beträchtlich ist, daß dieses erzielte Mehrgewicht dabei nicht mehr ins Gewicht fällt. Es empfiehlt sich also, im Beginn einer Insulinkur eine leichte Unterernährung durchzuführen und nach erzielter Glykosurie jede Anmästung zu vermeiden, und das Körpergewicht nur so weit zu heben, als es der körperliche Zusammenbruch vor der Behandlung erfordert, oder ein noch nicht abgeschlossenes Wachstum, oder etwa eine Rekonvaleszenz nach interkurrenter Erkrankung.

Die zur Erzielung von Aglykosurie erforderlichen Insulinmengen lassen sich, wie erwähnt, nur annähernd nach der Bilanz berechnen, indem man etwa 2 *g* KH = 1 Insulineinheit setzt. Man kann die Insulinportion für den ersten Tag auf Grund dieser Berechnung festsetzen, wird dann aber für die folgenden Tage häufig eine Vermehrung, seltener eine Verminderung der Tagesdosis vornehmen müssen.

Es gibt Fälle, in denen die Insulinmengen, die im Lauf von 24 Stunden gespritzt werden müssen, erheblich gesteigert werden müssen: bei Infekten, bei Operationen und vor allem bei schwerer Acidose oder gar ausgebrochenem Coma. In einem derartigen Fall haben wir sogar an einem Tag $7 \times 50 = 350$ Einheiten Insulin erfolgreich injiziert.

In einem Fall haben wir bei einem bezüglich Gesamtcalorien, Eiweiß- und Fettzufuhr völlig gleichmäßig eingestellten 50jährigen Diabetiker unserer klinischen Beobachtung die Erfahrung gemacht, daß die Insulindosen zur Erhaltung gleicher Toleranzgröße während einer Röntgenintensivbestrahlung bedeutend erhöht werden mußten. Dies trat besonders augenfällig nach der Milzbestrahlung hervor. Die Bestrahlungen des Knochenmarks und der Milz waren wegen einer gleichzeitig vorhandenen hereditären hypertonischen Polycythämie während der Insulinbehandlung durchgeführt worden. Nach Abschluß der Bestrahlung, nach der die Erythrozytenzahlen zur Norm zurückgekehrt waren, konnten die Insulindosen wieder auf den Status quo ante reduziert werden. Ob dies durch eine unmittelbare, vorübergehende Beeinträchtigung der Inselfunktion durch die Tiefenbestrahlung zu erklären ist, müssen weitere Beobachtungen lehren.

Eine ähnliche Wirkungsminderung der Insulingaben bei einem genau eingestellten Diabetiker habe ich in zwei Fällen während gleichzeitiger Sanarthritreaktionen beobachtet, die also ähnlich einem Infekt wirkten und weitgehende Erhöhungen der Insulindosen notwendig machten zur Erhaltung der Aglykosurie. Ähnliches erlebten wir bei gleichzeitigen Salvarsaninjektionen.

Bei schweren Diabetikern mit starker Ketonbildung ist eine weitgehende Beschränkung der N-Zufuhr entweder in Form einseitiger Kohlenhydratkuren (Haferkur, Reiskur) oder aber in Form der gemischten Faltaschen Mehlfrüchtekur (s. o.) oft ein Vorteil, der die gleichzeitige Insulinkur äußerst wirksam unterstützt. Auch dann, wenn Darmstörungen, fieberhafte Allgemeininfekte vorlagen oder bei der Nachbehandlung von Operierten. Man ist dann zuweilen überrascht, mit wie viel geringeren Insulinmengen man dabei auskommt, als bei der Vor- und Nachperiode.

Welche Diabetiker bedürfen der Insulinbehandlung? Daß mittelschwere und schwere zur Ketonkörperbildung neigende oder bereits ketonurische Diabetiker der Insulinbehandlung bedürfen, ist heute unbestritten. Ja man kann sogar die Unterlassung der Insulinbehandlung in solchen Fällen heute schon als ärztlichen Kunstfehler bezeichnen. Anders die leichteren Fälle.

Wenn Macleod u. Banting[1]) die Ansicht vertreten, daß die Insulinbehandlung dann entbehrlich, wenn der Diabetiker 600—700 Calorien mehr als seinen Grundumsatz umsetzen kann, ohne glykosurisch zu werden, andernfalls aber die Insulinbehandlung indiziert sei, so ist das ein für die Praxis wenig geeigneter Vorschlag. Die Berücksichtigung des ganzen Charakters des Falles, der allgemeine Ernährungszustand, die Höhe der Hyperglykämie, die Toleranzgröße gegenüber dem Zuckerwert der Kost, sind wichtigere Gesichtspunkte. Wobei ich bemerken möchte, daß die Faltasche Formel für den Zuckerwert der Kost $ZW = 5\,N + KH$ nur ungefähre Anhaltspunkte geben kann (s. o. S. 283).

Die KH der Amylaceen sind den KH der Gemüse nicht als gleichwertig in Rechnung zu setzen. Die KH-armen Gemüse werden ja darum auch gewohnheitsmäßig in der sog. „KH-freien Kost" nicht mit veranschlagt. Es sind und bleiben eben alle Berechnungsformeln immer nur Annäherungswerte. Die Gefahr der Scheinexaktheit bei Benützung aller dieser Formeln, wie sie besonders in der amerikanischen Literatur eine große Rolle spielen, soll nicht unterschätzt werden.

Wenn wir der erörterten Allenschen Feststellungen gedenken, die die Folgen einer Überlastung des Inselrestes durch die Nahrungszufuhr ins rechte Licht setzen, so ist das Bestreben durchaus gerechtfertigt, in jedem Fall von Diabetes, auch in den leichten, nicht nur auf diätetischem Weg sondern auch durch Insulinzufuhr den Inselapparat nach allen Kräften zu entlasten, um so die Aussichten auf eine definitive Ausheilung der geschädigten Inseln möglichst günstig zu gestalten. Jetzt, wo die Insulinbeschaffung keine Schwierigkeiten mehr bereiten kann,

[1]) Macleod and Banting. The antidiabetic fonctions of the Pancreas. London 1923.

ist dieser Standpunkt, den z. B. auch Staub vertritt, durchaus gerechtfertigt, soweit es sich um insuläre Diabetesfälle handelt. Die Glycosuria innocens darf natürlich nicht insuliniert werden, da ja bei ihr weder Insulinmangel, noch wesentliche Hyperglykämie vorliegt, worauf ich bereits hinwies. Solche Glykosurien bleiben auch nach meinen Erfahrungen durch Insulin völlig unbeeinflußt, ja es entsteht sogar schon bei kleinen Dosen die Gefahr der hypoglykämischen Reaktion!

Ich habe auch bei den leichtesten insulären Diabetikern mit der Insulinbehandlung begonnen; ob dadurch eine vollständige Heilung herbeigeführt werden kann, kann erst eine mehrjährige Erfahrung lehren, über die bisher, zumal bei leichten Fällen, noch niemand verfügt. Angesichts der beträchtlichen Toleranzerhöhung, die man aber bei Diabetikern in kurzer Zeit durch die Insulinbehandlung erzielen kann, und die doch den Ausdruck einer sich hebenden Inselfunktion darstellt, scheinen mir die Hoffnungen auf eine endgültige Heilung leichter Fälle auf diesem Wege nicht allzu kühn.

Zur Demonstration beträchtlicher Toleranzerhöhungen bei insulinierten Diabetikern folgende Beispiele meiner Erfahrung:

Fall 1. Walter Naujocks, 21 Jahre.

Datum	Insulin	KH	Ges.-Zucker	KH-Bil.	β-Oxybutters.	NH_3	Blutzucker	Gewicht
4. April 1924	–	120	157·6	–37·6	18·5	2·59	**0·298**	63·1 *kg*
5. „ „	–	0	78·2	–78·2	–	4·14	–	–
6. „ „	–	0	51·0	–51·0	13·1	3·67	–	64·0 „

Vom 7. bis 16. April täglich 2×50 E. Ins. (Tetewop). Vom 16. bis 23. April absteigend bis 1×20! bei 24 HK täglich!

Vom 15. April ab keine Glykosurie mehr!

Zeitweise noch Spuren von β-Oxybuttersäure.

Am 30. April Blutzucker: **0·141**.

Vom 24. April ab ohne Insulin (stets zucker- und säurefrei). Zunächst 3 KH-freie Tage, dann nur jeden 2. Tag KH-frei, an den andern Tagen von 24 KH ansteigend bis zu 120 KH, ohne Glykosurie!

Am 17. Mai Blutzucker: **0·150**.

Am 21. Mai bei 108 KH: zucker- und säurefrei.

Am 22. Mai bei 120 KH: Zuckerausscheidung von 5 *g*, Bilanz: + 115.

Das Körpergewicht stieg langsam an, von 63·1 *kg* am 4. April (s. o.) bis zu 69·2 *kg* am 22. Mai.

Fall 2. Wladimir M—nn. 20 Jahre. Feststellung des Diabetes im 14. Lebensjahr: 8% Zucker. Eintritt in meine Behandlung Februar 1923, weil seit einem Jahr die Erkrankung einen schweren acidotischen Charakter von schnell zunehmender Progredienz

angenommen hatte. Während der ersten klinischen Behandlung im Februar bis März 1923 (noch ohne Insulin!) dauernd negative KH-Bilanz, die allen diätetischen Bemühungen trotzte. Selbst an Hungertagen wurden stets 20–30 *g* Saccharum ausgeschieden, bei dauernd hoher Acidose! Anfang Juni 1923 Insulinbehandlung, die – seitdem mit kurzen, vorübergehenden Untersuchungen 2 Jahre lang dauernd – bis heute (Juni 1925!) durchgeführt wird. Anfänglich mußten Tagesdosen bis zu 300 Einheiten verwendet werden, um Anacidose und Aglykosurie bei geeigneter diätetischer Einstellung zu erzielen, während heute mit 1–2mal 50 Einheiten pro Tag und 36–48 *g* KH-Zulagen zu N-armer Kost dauernde Aglykosurie, Anacidose, völliges Wohlbefinden und unbeschränkte Arbeitsfähigkeit besteht, bei blühendem Aussehen.

Fall 3. Gertrud Lange, 20 Jahre.

Die Patientin wurde im Präcoma aufgenommen (!), hatte am 15. Juli eine Zuckerausscheidung von 21 *g*, β-Oxybuttersäure 15·8, NH_3 4·36, Blutzucker **0·320%** und ein Gewicht von 48·3 *kg*.

Sie bekam dann zunächst tägl. 2 × 50 Einheiten Insulin bei 36 KH.

Vom 17. Juli ab war sie aglykosurisch, bei noch bestehender leichter Acidose:

Datum	β-Oxybutters.	NH_3	
17. Juli	3·4 *g*	2·46 *g*	
18. „	4·8 „	2·72 „	
20. „	4·0 „	1·97 „	
21.–23. „	Spur		Am 22. Juli Blutzucker: **0·306**
24. „	2·9 „	1·04 „	
25. „	3·1 „	1·03 „	

Vom 26. Juli ab säurefrei!

Mit den Insulindosen wurde langsam herunter gegangen, bis auf 2 × 20 E. (am 30. Juli) bei 36 KH.

Am 21. Juli und 1. August kein Insulin und KH-frei.

Am 1. August: Zuckerausscheidung von 10·3, β-Oxybuttersäure 1·9, NH_3 1·83 *g*.

Vom 2. August ab wieder Insulin, u. zw. 2 × 20 E. bei 36 KH. Darauf zucker- und säurefrei.

Vom 18. August ab 48 KH!

Die Insulindosen wurden verringert bis auf 2 × 10 E. (am 22. August) bei 48 KH. Es trat keine Glykosurie oder Säure mehr auf.

Das Gewicht stieg von 48·3 *kg* am 15. Juli langsam, mit kleinen Schwankungen bis auf 58·4 *kg* am 22. August.

Die schönsten Triumphe feiert die Insulinbehandlung beim Coma diabeticum. Man muß es erlebt haben, wie Comatöse in tiefer Bewußtlosigkeit eingeliefert werden, alles um sich her mit Aceton erfüllend,

mit wogender Kußmaulscher Atmung, mit erschlafften Bulbi und im drohenden Vasomotorenkollaps, und wie sie dann wie mit einem Zauberschlag durch eine energische Insulingabe in kurzer Frist zum Leben zurückgeführt werden, in klarem Bewußtsein sich wieder im Bett erheben, nach Essen verlangend, oder, wie einer unserer ersten Fälle, um eine Zigarette bittend. Am nächsten Tag kann schon bereits die ganze Ketonurie verschwunden sein, der Harn ist zuckerfrei, der Patient infolge von normaler Wasserfüllung seiner vorher zu Trocknis verdursteten Gewebe kaum wiederzuerkennen, um dann nach wenigen Wochen zucker- und acidosefrei, mit ansehnlicher Toleranz, zu voller Arbeitsleistung wieder ins soziale Leben einzutreten!

Ich berate seit Jahren eine schwer diabetische Patientin, zu der ich plötzlich im November 1923 wiederum zugezogen wurde, weil es ihr schlecht gehe. Ich finde das Coma in voller Entwicklung! Benommenheit, leise Atmung, quälendes Erbrechen, höchste Ketonurie, weitdringender Acetongeruch der Atemluft, erschöpfter Organismus. Durch Insulinbehandlung in 24 Stunden Coma völlig beseitigt. Nach 4 Wochen bei erneuter Beratung wieder vollausgeprägtes Coma, das ebenso schnell wieder behoben wird. Dann dauernde Insulinbehandlung. Im Sommer 1924 geht Patientin auf ihren dringenden Wunsch nach Karlsbad. Trotz meiner Warnung wird dort zweimal der Versuch gemacht, die Insulinbehandlung bei Seite zu lassen; jedesmal als Antwort darauf Ausbruch des Comas. Seitdem ist die Insulinbehandlung nie wieder unterbrochen worden, und die Patientin befindet sich auch heute noch (Juni 1925) in gutem Zustand.

Die Errettung aus dem Coma diabeticum ist eine Frage rechtzeitiger ausreichender Insulinierung unter entsprechender KH-Darreichung. Ich übersehe bis jetzt (1. Januar 1925) 44 mit Insulin behandelte Comafälle. Davon sind 32, von ihrem Coma befreit, mit wesentlich gebesserter Stoffwechsellage wieder in ihre gewohnten Verhältnisse entlassen worden. 12 sind im ganzen trotz Insulin gestorben! Setzt die Insulinbehandlung nicht später als 6 Stunden nach Beginn des Comas ein, so kann man nach unseren Erfahrungen[1]) mit 100% Sicherheit auf erfolgreiche Beseitigung des Comas hoffen.

In der Regel verschwindet die Acetonkörperausscheidung bei schweren Diabetikern unter Insulinbehandlung mit erreichter positiver Toleranz. Wir haben es aber wiederholt erlebt, daß trotz erreichter Aglykosurie und verhältnismäßig hoher Toleranzsteigung die Acidose die Gykosurie noch um viele Tage überdauert hat. Diese Erfahrung ist nicht leicht mit der Auffassung in Einklang zu bringen, daß der KH-Mangel im intermediären Stoffumsatz die Hauptquelle für die Entstehung der Acetonkörper sei. Der Wichtigkeit der Beobachtung halber teile ich hier die 3 von meinen Fällen mit:

---

[1]) Umber u. Rosenberg, Fortschr. d. Therapie 1925, Nr. 1.

1. 46jähr. Elisab. Strohsch ... Am 28. Januar 1924, d. i. vom 9. KH-freien Tage ab werden ausgeschieden:

Datum 1924	KH-Zulagen	Ges.-Zucker	KH-Bilanz	β-Oxybutters.	NH_3	Blutzucker	Insulin
28. 1.	–	1·2	– 1·2	10·2	2·49	0·226	kein Insulin
1 2.	36	–	+ 36·0	2·1	1·46		ab 30. Januar täglich
3. 2.	60	–	+ 60·0	4·2	1·46		2 × 20 E.
7. 2.	60	–	+ 60·0	2·9	1·49		(Lilly oder Organon)
12. 2.	24	–	+ 24·0	6·6	1·2		
17. 2.	–	–	–	8·9	2·5		
26. 2.	72	–	+ 72·0	11·0	1·46		
3. 3.						0·190	
12. 3.	48	–	+ 48·0	5·9	1·28		
25. 3.	–	–	–	7·3	1·80		

2. 33jähr. Diabetiker, Rubin Drey ...

Datum 1924	KH-Zulagen	Ges.-Zucker	KH-Bilanz	β-Oxybutters.	NH_3	Blutzucker	Insulin
16. 4.	96	161·2	– 65·2	15·8	2·99	0·261	
18. 4.	24	12·0	+ 12·0	3·44	3·44		2 × 40 E. holl. Ins.
19. 4.	24	–	+ 24·0	#	?		2 × 40 „ „ „
20. 4.	36	–	+ 36 0	#	?		40 + 30 + 30 E. holl. Ins.
21. 4.	36	–	+ 36·0	6·1	2·76		50 + 50 E. holl. Ins.
22. 4.	36	–	+ 36·0	6·9	1·46		50 + 50 „ „ „
23. 4.	36	–	+ 36·0	2·9	1·58		50 + 50 „ „ „
24. 4.	36	–	+ 36·0	Spur	1·28		40 + 40 „ „ „
25. 4.	36	–	+ 36·0	Spur	1·20		35 + 35 „ „ „

Entlassung aus wirtschaftlichen Gründen am 26. April 1924.

3. 9jähr. Rudolf Ham ...

Datum 1924	KH-Zulagen	Ges.-Zucker	KH-Bilanz	β-Oxybutters.	NH_3	Blutzucker	Insulin
25. 3.	36	18·7	+ 17·3	4·0	1·6	0·255 %	
26. 3.	–	–	–	5·7	1·5		
27. 3.	–	–	–	5·3	0·84		
28. 3.	36	–	+ 36·0	5·3	1·49		10 + 10 E. holl. Ins.
30. 3.	48	–	+ 48·0	2·9	1·12		15 + 15 „ „ „
31. 3.	48	–	+ 48·0	2·9	0·8	0·183 %	15 + 15 „ „ „
1. 4.	48	–	+ 48·0	1·8	0·4		15 + 15 „ „ „
2. 4.	60	–	+ 60·0	5·8	0 59		20 + 20 „ „ „
3. 4.	60	–	+ 60·0	5·3	0·66		20 + 20 „ „ „
4. 4.	48	–	+ 48·0	–	0·66		15 + 15 „ „ „

Wenn also auch die antiketogene Bedeutung der KH-Verwertung außer allem Zweifel steht, so muß doch auch die Möglichkeit der Acetonkörperentstehung vorhanden sein, bei völlig ausreichender KH-Verwertung unter der Einwirkung des Insulins im Stoffwechsel.

Eine Folge der segensreichen Wirkung des Insulins auf den Stoffwechsel des Diabetikers ist das Verschwinden der diabetischen Beschwerden. Durst und Polyurie hörte fast sofort auf. Ein manchmal seit langen Wochen oder Monaten bestehender Pruritus schwindet oft überraschend schnell schon am ersten Tag der Insulinbehandlung, und ähnliches haben wir auch manchmal, freilich nicht immer, bei den diabetischen Neuralgien erlebt.

Ich möchte aber nachdrücklichst darauf hinweisen, daß mich Beobachtungen an vielen Hunderten von insulinbehandelten Diabetikern immer wieder belehrt haben, daß auch bei erreichter dauernder Aglykosurie die Depression des Blutzuckers sehr vorübergehender Natur ist, und daß nur in einer kleinen Minderzahl von Fällen völlig normale Nüchternblutzuckerwerte erreicht werden. In der Regel bleiben vielmehr die Nüchternblutzuckerwerte erhöht, trotz voll erfolgreicher Kur hinsichtlich der gesamten Stoffwechsellage und des Allgemeinbefindens. Ich habe sogar erfolgreiche Insulinkuren erlebt, in welchen zum Schluß der Behandlung der Nüchternblutzucker in seiner Höhe gegenüber dem Beginn der Kur nur unwesentlich reduziert war. In diesen Fällen drängt sich uns immer wieder die Frage auf, ob nicht doch infolge der Insulinwirkung stereoisomere Modifikationen des Traubenzuckers in Blut und Gewebe auftreten, die nicht mehr harnfähig und der Verwertung im Stoffwechsel leichter zugänglich sind. Die Tatsache, daß es sich hier um Blutzuckerwerte im Nüchternblut handelt, welche die relativ höchsten Werte in der Tageskurve erreichten, weil sie am längsten von der letzten Insulinspritze entfernt liegen, kann hier nichts erklären. Denn unsere Beobachtungen beziehen sich keineswegs ausschließlich auf Nüchternblut. Außerdem wäre darum nicht leichter zu deuten, weshalb dabei dauernde völlige Aglykosurie besteht.

Die diabetischen Komplikationen werden in der Regel in günstiger Weise beeinflußt. So haben wir z. B. einen auffallend günstigen Effekt erlebt bei einem schweren Diabetiker mit linksseitiger Oberlappentuberkulose, bei welchem ein sich entwickelnder exudativer Prozeß im Oberlappen mit Fieber und massenhaftem Bacillenauswurf schnell unter Verschwinden der Bacillen und des Fiebers zurückging, mit Einsetzen der durch Insulinbehandlung erzielten Aglykosurie und Anacidose. In einem verzweifelten Fall von schwerer exsudativer Form von Lungentuberkulose bei einer schwer diabetischen acidotischen Frau sahen wir die

Patientin unter kombinierter Insulin-Pneumothoraxbehandlung geradezu aufblühen. Günstig wirkt ferner die Insulinbehandlung auf komplizierende schwere Anginen, auf Karbunkel, beginnende Gangrän, Phlegmonen. Wir haben hier unter Insulin Spontanheilungen erlebt, die vor der Insulinära völlig ausgeschlossen waren. Auffallend günstig war auch der Heilverlauf nach chirurgischen Eingriffen (Cholecystektomie, Amputationen, perioproktitische Abscesse) und wir können ohne Übertreibung sagen, daß die Indikationen für chirurgische Eingriffe bei richtig durchgeführter Insulinbehandlung beim Diabetiker und Stoffwechselgesunden völlig identische geworden sind. Ja, ich habe wiederholt, zusammen mit den behandelnden Chirurgen, den Eindruck gehabt, daß die Heilungstendenz der Gewebe eines richtig insulinierten Diabetikers nach Operationen intensiver ist als die nicht diabetischer Operierter.

Von Nebenwirkungen der Insulinbehandlung seien erwähnt zunächst die sog. Insulinreaktion. Sie macht sich beim Kranken bemerklich 1—3 Stunden nach der Injektion, manchmal auch noch später, bis zu 6 Stunden. Sie setzt ein mit einem auffälligen Hungergefühl, Elendgefühl und leichtem Zittern bei einer gewissen allgemeinen Nervosität, dabei eine merkliche Blässe, leichtes Schwitzen und erhöhter Pulsfrequenz, manchmal Pupillenerweiterung. Ist der Kranke dahin unterrichtet, daß er schon bei den ersten Symptomen dieser Reaktion sofort schnelle resorbierbare Kohlenhydrate zu sich nimmt (eine Apfelsine, eine Zitronenlimonade mit 10 *g* Traubenzucker, 20 *g* Weißbrot, Zwieback od. dgl.), dann verschwindet die Reaktion nach wenigen Minuten. Leichte Reaktionen pflegen sich sogar von selbst bald wieder auszugleichen, und auch die Zufuhr von KH-freier Kost beseitigt die Symptome schnell. Darum hat man in der Praxis heute überhaupt kaum mehr Gelegenheit, stärkere Insulinreaktionen zu beobachten. Solche sind aber im Beginn der Insulinära wiederholt geschildert worden, und man kennt sie auch vom Tierexperiment her. Schwindel, Ohnmacht, Verwirrungszustände, Bewußtlosigkeit, sogar Krämpfe und tödliches Coma. Man hat diese Insulinreaktionen als Folge einer stärkeren Blutzuckererniedrigung gedeutet und ihr Einsetzen von einer gewissen Unterschreitung des normalen Blutzuckerpiegels abhängig sehen wollen. Das ist aber zweifellos nicht ganz zutreffend. Ich selbst beobachtete Einsetzen von Insulinreaktionen bei normalem, ja sogar bei erhöhtem Blutzuckerwert, und habe die Überzeugung, daß nicht der absolute Wert desselben, sondern der schnelle Absturz einer Hyperglykämie selbst auf normale oder sogar übernormale Werte das auslösende Moment für die Insulinreaktion darstellt, die also nicht ohne weiteres als „hypoglykämischer Komplex" gedeutet werden kann,

wie das bisher meist geschah, sondern vielmehr als Blutzuckersturz-Reaktion oder noch richtiger als „Gewebszuckersturz-Reaktion". Darum sind auch Hypoglykämien erheblicher Art beobachtet worden (0·03%, Joslin!) ohne jegliche Reaktion! Dabei spielt sicherlich auch der disponible Glykogenbestand in Leber und Muskeln eine Rolle. Ist derselbe bei heruntergekommenen Kranken weitgehend erschöpft, so treten die Insulinreaktionen leichter hervor. Auch bei Nichtdiabetikern kann man zuweilen beträchtliche Hypoglykämien beobachten, ohne daß es zu Symptomen im Sinne der Insulinreaktionen kommt. Hier handelt es sich eben um ein langsames Absinken der Blut- und Gewebszuckerwerte bei gut gefüllten Glykogenlagern!

Eine sehr lästige Begleiterscheinung, die vielen von den bisher im Handel befindlichen Insulinpräparaten anhaftet, zumal bei Verwendung größerer Dosen, ist der brennende Nachschmerz nach der Injektion — auch wenn dieselbe kunstgerecht in lockeres, subcutanes Gewebe appliziert worden ist —, und machmal sehr empfindliche Infiltrate. Nur völlige Unerfahrenheit in der Insulinanwendung konnte zu der Behauptung führen, es handle sich dabei um Infektionsfolge durch nicht einwandfreie Handhabung. Die individuelle Empfindlichkeit gegenüber der PH-Ionenkonzentration der Lösung, deren völlige Neutralität der Löslichkeit des Insulins offenbar hinderlich ist, spielt beim Zustandekommen des Schmerzes und der Infiltrate zweifellos eine Rolle. Daß die Herstellung eines vollwirksamen Insulins ohne jede Reizwirkung auch für den Empfindlichsten durchaus möglich ist, zeigt das dänische Insulin Leo. Freilich ist die Tablettenlösung nicht klar, sondern trüb opalisierend. Insulinabscesse haben wir nach vielen Tausenden von Insulininjektionen bisher nur zweimal erlebt. Sie kommen zuweilen vor, auch bei besten Vorsichtsmaßregeln. Insulineinspritzungen müssen subcutan gesetzt werden, und zwar in möglichst lockeres Gewebe, bei häufigem Wechsel der Injektionsstellen, die vor der Einspritzung mit Alkohol gut abgerieben werden müssen. Die intravenöse Verabfolgung hat sich mir — auch bei Comatösen — durchaus nicht leistungsfähiger erwiesen als die subcutane. Perorale, perlinguale, rectale, vaginale Verabreichung von flüssigem oder festem Insulin ist zwar versucht worden, auch von mir, aber nicht entfernt so wirksam als die subcutane Injektion. Über die von Amerikanern gerühmte intraskrotale Injektion habe ich keine Erfahrungen, auch keine Lust, solche zu sammeln!

Anaphylaktische Erscheinungen, die auf Eiweißspuren zu beziehen sind, die dem Präparat noch anhaften, sind selten. Wir erlebten sie nur in 3 Fällen, von denen der eine ein junges Mädchen, die durch eine von der Stichstelle ausgehende und über den ganzen Körper sich ausbreitende

Urticaria in geradezu bedrohlichem Maße gequält wurde. Dieser letztere Fall reagierte vorübergehend auf jedes Präparat mit Urticaria, hat aber später wiederum Insulininjektionen ohne Störungen vertragen. Bei einem andern löste nur Iletin die Urticaria aus, nicht aber Insulin „A. B. Brand", noch holländisches Insulin Organon, bei dem dritten Fall trat eine quälende Urticaria erst in der dritten Woche der Insulinbehandlung auf, und zwar bei Anwendung verschiedenster Insulinsorten, selbst des dänischen Insulins Leo.

Einmal sah ich Überempfindlichkeit gegen das Trikresol, welches der Lösung als Konservierungsmittel zugesetzt ist.

Die Insulinödeme sind zu erklären durch Wasserrentention in den Geweben, die durch das Insulin zu stande kommt. Der Organismus wird unter der Einwirkung des Insulins wieder in den Stand gesetzt, Wasser in den Geweben aufzuspeichern, ein Vermögen, das ihm in schweren polyurischen Fällen allmählich vollkommen verloren gegangen war. Bei nicht polyurischen Diabetikern wirkt darum auch das Insulin in der Regel nicht wasserretinierend. Ich bin überzeugt, daß die Auffüllung von Wasser in den Geweben und deren wiederhergestellter Turgor bei vorher entwässerten polyurischen Diabetikern der Hauptgrund dafür ist, daß solche Kranke oft schon in den ersten Stunden nach der ersten Injektion so auffälliges Wohlbefinden und gesteigerte Leistungsfähigkeit an sich wahrnehmen, noch ehe ein nennenswerter Effekt auf Glykosurie und Ketonurie erkennbar ist. Die so retinierten Wassermengen können so enorm sein, daß sie die vorher ausgemergelten Diabetiker oft zur Unkenntlichkeit verändern. Ich sah so Gewichtszunahmen einmal von 10 *kg* in 3 Tagen, ein anderes Mal von 14 *kg* in 11 Tagen und kürzlich von 20 *kg* in 9 Tagen bei einer schweren präcomatös eingelieferten Kranken, die am 2. Tag acidosefrei und am 4. Tag aglykosurisch wurde. Sowie die Insulindarreichung aufhört, lassen die Gewebe das gestapelte Wasser unter ansteigender Polyurie wieder los. Durch kochsalzfreie Kost und Diuretin (Euphyllin, Theocin etc.) kann auch bei fortdauernder Insulindarreichung ein lästiges Ödem vermieden werden.

Technik der Diät-Insulinbehandlung.

Tritt ein Diabetiker in die Behandlung ein, dessen Stoffwechsellage wir noch nicht kennen oder dessen Prozentsatz an ausgeschiedenem Zucker zwar festgestellt ist, dessen Toleranz uns aber unbekannt ist, so wir der zunächst angewiesen, am ersten Beobachtungstag nach Belieben, d. h. nach seiner Gewohnheit, zu essen, dabei aber Sorge zu tragen, daß sämtliches, was er genießt, gewogen und sein Urin quantitativ

in 24 Stunden gesammelt wird. Das Sammeln des Urins geschieht am besten so, daß der erste Urin morgens nach dem Erwachen, vor dem ersten Frühstück, die 24stündige Harnsammlung abschließt. Der Zeitpunkt, wann dieser Harn gelassen wird, ist auch an den folgenden Tagen der Sammlung genau einzuhalten, so daß also gesammelt wird beispielsweise von 7 Uhr morgens exklusive bis zum nächsten Tag um 7 Uhr morgens inklusive, mit der Weisung, jedesmal pünktlich morgens um 7 Uhr die Blase zu entleeren. Der Patient muß besonders ermahnt werden, beim Stuhlgang nichts vom Harn zu verlieren, was dadurch erreicht wird, daß er entweder beim Stuhlgang den Urin mit einer Vorlegeflasche (Ente) abfängt oder, was sicherer ist, vor dem Stuhlgang uriniert.

An diesem ersten Beobachtungstage sieht man nun gewöhnlich den Zucker schon erheblich absinken, trotzdem man keinerlei Verbote erlassen hat, lediglich infolge der quantitativen Kontrolle. Wir haben ja öfters darauf hingewiesen, wie wertvoll für den Diabetiker das Naunynsche Postulat der quantitativen Beschränkung überhaupt ist, und jene quantitative Kontrolle führt zweifellos schon an sich zu einer allgemeinen Beschränkung der Zufuhr.

Aus der Nahrungszufuhr dieses ersten Beobachtungstages können wir zwar die Toleranz noch nicht bestimmen, da die Calorien-, Eiweiß- und Kohlenhydratzufuhr der vorhergehenden Tage auch von Einfluß auf die Zuckerausscheidung dieses Tages ist, aber wir sehen daraus, wie viel ungefähr der Kranke seinem Stoffwechsel zuzumuten pflegte, welches seine Ernährungsgewohnheiten sind und wo wir zu beschränken haben.

Sofern nun keine stärkere Ketonkörperbildung besteht und Comagefahr nicht im Verzuge ist, empfiehlt es sich, am 2. Beobachtungstag eine Kostordnung vorzuschreiben, die so gewählt ist, daß pro 1 *kg* Körpergewicht 20—25 Calorien, 0·6 bis höchstens 1 *g* Eiweiß gereicht werden, bei reichlich kohlenhydratarmen Gemüsen (s. S. 297) und Fetten, soweit sie zur Ergänzung der Eiweißcalorien auf das errechnete Gesamtangebot an Calorien erforderlich sind. Diese Kostordnung bezeichnen wir als KH-frei, obwohl sie ja in Wirklichkeit die KH der KH-armen Gemüse enthält. Diese dürfen wir aber bei der Berechnung vernachlässigen, da sie in viel bescheidenerem Maße resorbiert werden als die Kohlenhydrate der KH-reichen Amylaceen.

Wird der Kranke bereits an diesem Tag zuckerfrei, ohne daß Acetonkörper auftreten, und bewegt sich der Blutzuckergehalt, der morgens im Nüchternblut des 3. Beobachtungstages bestimmt wird in normaler Höhe oder nicht mehr als ca. 50% über der Norm,

so kann man getrost annehmen, daß es sich um einen leichten Fall von Diabetes handelt, mit hoher Toleranz. Man hat dann die Aufgabe, nach den oben erwähnten Gesichtspunkten, auch wenn möglich unter Verwertung der alimentären Hyperglykämiekurve, zu prüfen, ob es sich um einen leichten insulären Diabetes handelt, oder etwa um eine extrainsuläre Reizglykosurie (Glycosuria innocens). Ist letzteres der Fall, so darf Insulinbehandlung nicht in Frage gezogen werden.

Andernfalls, nach Konstatierung des leichten diabetischen Charakters der Erkrankung, kann man eventuell der Insulinbehandlung entraten, sofern die Toleranz eine sehr hohe ist. Erfahrungsgemäß steigt diese letztere mit der diätetischen Schonung schnell an, bis auf 200, selbst 300 *g* KH, und solche Kranke können dann Jahre, auch Jahrzehnte bei geeigneter Überwachung zuckerfrei bleiben. Auch das vorübergehende Auftreten von β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure, Aceton ändert nichts daran, sie als leichte Fälle von Diabetes zu bezeichnen. Man kann derartige vorübergehende Acidosis in solchen Fällen bei interkurrenten Erkrankungen, wie Magendarmstörungen, fieberhaften Krankheiten, Gangrän, operativen Eingriffen, beobachten. Sie pflegt aber höhere Grade nicht zu erreichen und klingt nach Ablauf der interkurrenten Erkrankung schnell ab. Solche leichte Diabetiker wird man nun nach Feststellung ihrer Toleranz so in der Diät einstellen, **daß ihr Calorienbedarf bei beschränkter Eiweißzufuhr eben gedeckt ist,** also ein Nahrungsüberschuß vermieden wird, und die **tägliche KH-Zufuhr etwa $^1/_2$—$^2/_3$ der ermittelten Toleranzgrenze beträgt.**

Um den Calorienbedarf bei Kranken mit mäßiger körperlicher Betätigung und beruflicher Arbeit zu decken, rechne man 30—35 Calorien pro Tag und 1 *kg* Körpergewicht. Dabei soll die Eiweißzufuhr höchstens 1 *g* Eiweiß pro 1 *kg* Körpergewicht nicht überschreiten. Was nun die je nach der Höhe der ermittelten Toleranzgrenze der kohlenhydratfreien Grundkost oder Standardkost zuzulegenden Kohlenhydrate betrifft, so ist es sehr praktisch, dem Vorschlag v. Noordens folgend, die Kohlenhydratzulagen durch die entsprechenden Weißbrotmengen auszudrücken, dessen Kohlenhydratgehalt recht konstant ist. 20 *g* Weißbrot enthalten ca. 12 *g* Kohlenhydrate, und an Stelle von je 20 *g* Weißbrot darf dann eine kohlenhydrathaltige Zulage ausgewählt werden.

Über diejenigen Mengen kohlenhydrathaltiger Nahrungsmittel, welche 20 *g* Weißbrot äquivalent sind, also 1 KH-Zulage darstellen, gibt die Äquivalenttabelle Aufschluß:

Äquivalenttabelle:

1 KH-Zulage =

	g
Mehl von Weizen, Reis, Tapioca, Mondamin	14
Mehl von Mais, Buchweizen, Gerste	15
Aleuronatmehl	170
Reis	17
Hafermehl	18
Weißbrot	20
Schwarzbrot	25
Erbsen, Linsen, Bohnen, trocken	28
Aleuronatbrot, Conglutinbrot, Glutenbrot, Grahambrot	30
Bresinbrot, 7%ig	170
„ 21%ig	60
Rademanns Diabetik.-Stangen	54
Lithonbrot (Fritz)	60
Kakao	40
Kartoffeln im Winter	60
Kartoffeln im Sommer	70
Sellerieknollen	100
Kirschen, süß	100
„ sauer	120
Äpfel, Birnen, Apfelsinen, säuerlich	120
Erdbeeren, Himbeeren, Brombeeren, Stachelbeeren, reif, Johannisbeeren, Zwetschken, Mirabellen, Pflaumen, Aprikosen, Pfirsich, Ananas	150
Stachelbeeren, unreif	500
Vollmilch	275
Saure Milch	300
Pilsener, echtes	340
Kefir	480
Rahm	500
Grätzer	600
Lichtenhainer	600
Preißelbeeren	600–1000

Diese KH-Zulagen werden nun in bestimmter Zahl, die vom Ergebnis der Toleranzprüfung abhängig ist, der KH-freien diabetischen Grundkost zugelegt.

Die **kohlenhydratfreie Grundkost**[1]) für leichtere Fälle kann unter

[1]) Ich weise, um Mißverständnissen besonders gegenüber der ausländischen Literatur vorzubeugen, erneut darauf hin, daß es sich aus praktischen Gründen empfiehlt, die Kohlenhydrate der KH-armen Gemüse in der Kost nicht als KH-Zulagen zu verrechnen. In chemischem Sinne korrekt ist dieses Verfahren ja nicht, denn die „KH-freie Grundkost" enthält ja auch die Kohlenhydrate dieser Gemüsesorten. Aber es ist anderseits keine Frage, daß die Kohlenhydrate dieser KH-armen Gemüse mit denjenigen der Amylaceenzulagen in ihrer Schädlichkeit für die Toleranz nicht auf eine Stufe zu stellen sind. Der in den Gemüsen nach Abgießen des Kochwassers verbleibende KH-Rest ist so geringfügig und wird außerdem, wie man sich in jedem Gemüsestuhl stets bei mikroskopischer Analyse überzeugen kann, so mangelhaft resorbiert, daß man ihn praktisch vernachlässigen darf. Wer das Bedürfnis empfindet, sie trotzdem in der KH-Zufuhrberechnung anzugeben, der sollte sie wenigstens von den KH-Zulagen der Äquivalenttabelle gesondert als Gemüse-KH aufführen; die Aufführung würde aber in der Regel zu hohe Zahlen ergeben, da die üblichen Tabellen für KH-Gehalt der Gemüse ja nicht die Werte nach Abgießen des Kochwassers angeben und darum zu hohe Werte liefern. Chemisch korrekt ist also weder das eine noch das andere Verfahren, wie überhaupt die ganzen Kostberechnungen für Diabetiker nur als ungefähre Wertangaben betrachtet werden dürfen, die sich aber für das praktische Bedürfnis als ausreichend erwiesen haben. Nur muß man sich darüber klar sein, daß man sie nicht zur Grundlage von komplizierten Berechnungsformeln machen darf, wie das häufig in der amerikanischen Literatur geschieht, wenn man sich dabei nicht selbst durch Scheinexaktheit betrügen will!

Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte, aus folgender Zusammenstellung ausgewählt werden:

I. Frühstück:
1—2 Tassen Kaffee, mit 1—2 Eigelben zu versetzen,
30—50 *g* Speck, roh oder gebraten,
1 Ei in beliebiger Form oder 50 *g* kaltes Fleisch oder Aufschnitt oder Räucherware, Ölsardinen,
Butter.

II. Frühstück:
Bouillon mit 1 Eigelb, eine Gemüseplatte, dazu eventuell 50 *g* kaltes Fleisch, Räucherware oder Kaviar, Austern, Appetitsilds, Ölsardinen, Aal in Gelee, Fleischgelee, echte Straßburger Gänseleberpastete.

III. Mittag:
Fette Bouillonsuppe mit etwas Gemüseeinlage,
50—100 *g* Fleisch, Geflügel, Crustaceen, Fische und Fischkonserven; bei kohlenhydratbeschränkten Diabetikern besonders die fetten Fleisch- und Fischsorten zu empfehlen (s. nachstehende Tabelle), als Saucen den Fleischsaft selbst oder englische Saucen (Worcester u. s. w.). Auch die inneren Organe mit Ausnahme der nicht verfetteten Lebern sind erlaubt.
Die kohlenhydratarmen Gemüse (cf. S. 297), bzw. Gemüsekonserven dürfen in reichlicheren Mengen genossen werden und sind besonders als Fett-, resp. Butterträger wertvoll. Man lasse sie, in Salzwasser oder Bouillon gekocht, recht heiß servieren und vor dem Genuß noch mit einem Stück frischer Butter anrühren. Sauerkraut, besonders in Verbindung mit Eisbein, mit Frankfurter Würstchen o. dgl., Salate aller Art (Blattsalate, Spargelsalate, grüne Bohnensalate, Tomaten) sind mit reichlichem Olivenöl, eventuell Mayonnaisen aus Olivenöl und Eigelb anzurühren, frische Pilze mit reichlicher Butter zu reichen. Radieschen, Essiggurken, Salzgurken, Mixed picles als Beigaben erlaubt.
Als Nachtisch Käse, besonders die fetten Käse (s. nachstehende Tabelle) auch als Käseomeletten (mit Käse, Butter und Eiern zubereitet), englischer Bleichsellerie, Nüsse, Mandeln, Radieschen.
Als Getränk: $^1/_4$ *l* guter Rotwein, Moselwein, am besten guter offener Wein, mit Krystallsaccharin gesüßte Citronenlimonade, irgend ein Brunnen- oder Quellwasser.

IV. Nachmittags:
Kaffee (ev. mit 20 *g* Kognak, Kirsch, Whisky, Rum, Arrak).

V. Abendmahlzeit:

Hors d'œuvre verschiedenster Art: Räucherwaren, Fischkonserven, Austern, Crustaceen u. s. w. wie beim Frühstück, oder warmes bzw. kaltes Fleisch oder Fisch, Salate wie mittags, Gemüse wie mittags, Käse, Radieschen, Bleichsellerie, Nüsse u. dgl. zur Auswahl.

Dazu Tee oder $^1/_4$ *l* Wein wie mittags.

Fettgehalt von Fleischsorten, Fischsorten, Räucherwaren, Wurst, Eiern und Käse:

	Fettgehalt in % des Nahrungsmittels		Fettgehalt in % des Nahrungsmittels
Schweinefleisch, fettes	über 30	Gänsefleisch, fettes	über 30
Schweinefleisch, mageres	7	Huhn, fett	10
Ochsenfleisch, fettes	30	Huhn, mager (junge Hühner)	1–3
Ochsenfleisch, mageres	2	Taube	1
Hammelfleisch, fettes	über 30		
Hammelfleisch, mageres	6	Feldhuhn (wilde Hühner u.s.w.)	1
Kalbfleisch, fettes	7	Ente (wilde)	3
Kalbfleisch, mageres	unter 1	Hirsch, Reh, Wildschwein	2
Pferdefleisch, fettes	16		
Pferdefleisch, mageres	$^1/_2$–3		
Lapin, fett	10	Hase	1

Fische. – Frische Fische.

	Fettgehalt in % des Nahrungsmittels		Fettgehalt in % des Nahrungsmittels
Flußaal	28	Stockfisch	unter 1
Meeraal	8	Hecht	$^1/_2$
Makrele	10	Rochen (Flundern)	$^1/_2$
Hering	7	Flußbarsch	$^3/_4$
Salm	6–13	Kabeljau	$^1/_4$
Strömling	6	Dorsch	$^1/_4$
Scholle	2	Seezunge	$^1/_2$
Karpfen	1		

Fische, mariniert, gesalzen, geräuchert.

	Fettgehalt in % des Nahrungsmittels		Fettgehalt in % des Nahrungsmittels
Neunaugen	26	Strömling	7
Hering	17	Sardellen	2
Sprotten	16		
Makrele	14–22	Fischmehl	unter 1
Lachs	12	Austern	unter $^1/_2$
Bückling	9	Krebs, Hummer(fleisch)	unter $^1/_2$

Speisefette und Fettspeisen; Würste, Fleischkonserven, Eier.

Leberwurst ist wegen des Glykogengehaltes der Leber untersagt. Sog. Straßburger Leberpastete ist nur wegen der beigegebenen Trüffeln bedenklich. Diese krankhaft verfetteten Gänselebern pflegen nur wenig (unter 3% der feuchten Substanz) Glykogen und über 30% Fett zu enthalten.

	Fettgehalt in % des Nahrungsmittels
Pflanzenöl	100
Knochenmark	100
Butter	83
Kunstbutter	88
Speck, nicht durchwachsen, geräuchert	92
Schinken, geräuchert (gute Ware)	36
Ochsenzunge, geräuchert (ebenso)	32
Gänsebrust, geräuchert (pommersche)	32
Ochsenfleisch, geräuchert (Rauchfleisch)	15
Büchsenfleisch	13

	Fettgehalt in % des Nahrungsmittels
Fleisch, getrocknetes	5
Mettwurst, westfälische	40
Zervelatwurst	40
Frankfurter Würstchen	40
Erbswurst	30–40
Sülzwurst	23
Blutwurst	12
Knackwurst (Wiener)	11
Hühnerei (wiegt im Mittel 53 *g*!)	12
Entenei	15
Kibitzei	12
Fischrogen (Karpfen)	6
Kaviar	16

Käse.

Fettester Rahmkäse	67
Neufchâteller	41
Stilton	35
Chester	27
Roquefort	33
Gervais	30–42
Brie	20
Camembert	21
Strachino	34
Parmesan	20
Schweizer Käse	24
Holländer	27
Edamer	30
Oleomargarinkäse, künstlicher	26
Magerkäse: Quark, Ziger, Topfen, weiße Käse	3–7

Diese Magerkäse enthalten bis zu 6% Milchzucker.

Zu einer hieraus je nach den Verhältnissen kombinierten, praktisch als kohlenhydratfrei zu betrachtenden Grundkost füge man dann, je nach der Toleranz des einzelnen Falles, eine bestimmte Anzahl von **Kohlenhydratzulagen** hinzu, deren Auswahl nach Maßgabe obiger Äquivalenttabelle.

Es ist eine heute noch nicht spruchreife Frage, ob man diejenige Kategorie von leichten Diabetikern, welche eine so hohe Toleranz besitzen, daß sie auch bei 6–8 und mehr KH-Zulagen zu ihrer KH-freien Gemüsekost dauernd zuckerfrei bleiben, einer Insulinbehandlung unterwerfen soll, um ihren wenn auch nur leicht geschädigten Inselapparat möglichst zu entlasten. Wenn es gelänge, auf diese Weise die Inselfunktion wieder auf eine normale Leistungsfähigkeit zu heben, so daß

sie jeder Belastung gewachsen wäre, was wir ja in der Regel auf rein diätetischem Wege nicht erreichen, so wäre dadurch die Notwendigkeit erwiesen, auch Diabetiker leichtester Form zu insulinieren. Dieser Beweis fehlt aber bisher, denn die Zeit, in der von einzelnen Autoren Erfahrungen über die Insulinbehandlung leichtester Fälle gesammelt werden konnten, ist noch zu kurz. Ich selbst habe sehr ermutigende Beobachtungen nach dieser Richtung gemacht und empfehle, auch leichteste Diabetiker von Zeit zu Zeit Insulinperioden zu unterwerfen, auch wenn sie rein diätetisch aglykosurisch gehalten werden können.

So ist es mir z. B. gelungen, in einem derartigen leichtdiabetischen Fall bei einem 45jährigen Herrn, der eine Toleranz von ca. 300 KH hatte und bei KH-Zulagen zu calorisch beschränkter N-armer Kost aglykosurisch war, nach 9tägiger Insulinierung mit 5—10 Insulin (während seiner Aglykosurie) die vorher exquisit diabetische alimentäre Hyperglykämiekurve in eine normale alimentäre Blutzuckerkurve zu verwandeln.

Diejenigen Diabetiker, die einen über 50% der Norm erhöhten Blutzuckerspiegel am 3. Beobachtungstag darbieten und zu ihrer Entzuckerung mehrerer KH-freier Tage bedürfen, oder gar eine steigende Ketonkörperausscheidung dabei erkennen lassen, sowie die acidotischen Diabetiker bedürfen zweifelsohne sämtlich der Insulinbehandlung.

Diese ist nach den oben gegebenen allgemeinen Gesichtspunkten so einzurichten, daß zunächst die vollständige Verwertung einer bestimmten Menge von Kohlenhydraten durch Insulin gesichert wird, sagen wir z. B. 36 *g* KH = 3 × 20 *g* Weißbrot.

Hat sich beispielshalber bei einem Diabetiker eine Toleranz von + 10 *g* KH herausgestellt, so wird man so viel Insulin spritzen, als weitere 26 *g* KH zur Verwertung bedürfen. Hat er eine negative KH-Toleranz, beispielshalber — 20 *g* KH, d. h. also, daß er bei KH-freier Kost etwa 20 *g* Traubenzucker im Harn ausscheidet, dann wird man also demnach etwa 56 *g* KH durch Insulin zur Verwertung zu bringen haben.

Wie viel Insulineinheiten müssen nun im Verhältnis zu der zu erstrebenden KH-Verwertung verwandt werden?

Eine präcise Antwort läßt sich auf diese Frage nicht geben, denn dieses sog. Kohlenhydratäquivalent einer Insulineinheit wechselt nach der Art und Individualität des Diabetikers, und ist auch beim einzelnen Diabetiker durchaus nicht konstant. Die Angaben in der Literatur schwanken in diesem Punkt sehr. Wenn Joslin angibt, daß er bei 177 insulinbehandelten Diabetikern im Durchschnitt 11 E(inheiten) pro Tag verabfolgt hat, so schließe ich daraus, daß seine Fälle im Durchschnitt viel leichteren Charakter dargeboten haben müssen, als z. B. meine eignen insulinbehandelten Fälle, die sich heute (Juli 1925) auf ca. 500 Fälle belaufen und im Durchschnitt 50—60 E. beansprucht haben. Die Insulindosis im

Verhältnis zu den zu verwertenden Kohlenhydraten ist je nach der Dauer des bestehenden Diabetes, nach seiner Schwere und dem Grad seiner Hyperglykämie, je nach der gleichzeitig gereichten Eiweißmenge in den einzelnen Fällen völlig verschieden. Wenn Staub als Mittel aus den sehr wechselnden Angaben der Literatur 1 E. für 1·5—6 *g* Zucker ansetzt, so geht aus dieser Spannung schon die Inkonstanz dieser Gleichung hervor. Wie viele schwere Fälle haben wir beobachtet, in welchen die Verwertung von 1 *g* KH sogar 2 Insulin-E. erforderten und mehr! Zur Zeit befindet sich sogar ein Diabetiker auf meiner Stoffwechselabteilung, der pro 1 *g* KH = 4 Insulin-E. nötig hat! Eine zahlenmäßige Formulierung hat also wenig Zweck, darin bin ich mit Minkowski einer Meinung.

Man wird also, um zu unseren obigen Beispielen bei einer Toleranz von + 10 KH, die man auf 36 *g* KH erhöhen will, beginnen mit etwa 10 E. pro Tag, im anderen Falle, wo man bei einer Toleranz von —20 *g* KH auf + 36 *g* KH Toleranz steigern möchte, mit 50—60 E. pro Tag beginnen, und dann bei einer durch längere Tage hindurch völlig gleichmäßig eingestellten Kost die Insulindose so steigern, bzw. senken, daß dauernde Aglykosurie und Herabgehen der Hyperglykämie auf etwa die Norm erreicht wird. Oder aber man wird bei gleichbleibender Insulingabe die KH-Zulagen erhöhen oder vermindern. Wir selbst bevorzugen den ersteren Weg und suchen dann, unter sorgsamer Beobachtung der infolge der Schonung steigenden Toleranz, mit der Insulindose täglich weiter abzusinken, um dann endlich auch ohne Insulin bei den dargebotenen KH-Zulagen Aglykosurie zu erreichen und möglichst lange zu erhalten. Von Zeit zu Zeit wird man dann bei aufmerksamer Verfolgung der Toleranzgröße immer wieder Insulinperioden einlegen müssen, und daraus resultiert dann eine Intervalltherapie mit Insulin, die dem weiteren Behandlungsplan zu grunde gelegt werden muß.

Diejenigen Fälle, in welchen die genaue Beobachtung eine Erhöhung der Toleranz durch die Insulinbehandlung nicht ergibt — es sind das nur ausnahmsweise Fälle schweren Charakters! —, bedürfen dann zunächst einer längere Zeit hindurch eingehaltenen Dauerinsulinbehandlung.

Wie hoch soll die KH-Komponente in der Kost sein, deren Verwertbarkeit durch die Insulinbehandlung gesichert werden soll? Wenn Joslin für eine gewöhnliche Diabetikerdiät 1 *g* KH, 1 *g* Eiweiß und 2·5 *g* Fett pro 1 *kg* Körpergewicht verlangt, so sind das Mittelwerte, denen ich durchaus zustimmen. In Anbetracht dessen, daß die amerikanischen Autoren die KH der Gemüse bei ihrer Kostaufstellung gewöhnlich mit in Rechnung stellen, der Diabetiker aber leichtlich 30—50 *g* Gemüse-KH pro Tag verzehrt, so würden also bei einem Kranken von ca. 70 *kg* noch etwa 30—40 KH durch KH-Zulagen zu decken sein. Das

kommt also durchaus auf unsern obigen Vorschlag heraus, bei einem Diabetiker durchschnittlich zunächst 3 KH-Zulagen zur gemüsereichen Grundkost durch Insulin verwertbar zu machen. Da, wo es sich um schwere Diabetiker mit erschöpften Glykogenlagern und daher Neigung zu Acidosis handelt, bedarf es höherer KH-Gaben, 4, 5, und 6 KH-Zulagen, die durch entsprechende Insulingabenerhöhung nutzbar gemacht werden müssen! Auch die Eiweißgaben bei diabetischen Kindern im wachsenden Alter, sowie bei diabetischen Rekonvaleszenten von schweren Infekten und bei erschöpften, heruntergekommenen Diabetikern müssen, zu mindestens zeitweise, über die Norm von 0·6 – 1 *g* Eiweiß pro 1 *kg* Körpergewicht hinaus erhöht werden, sogar bis auf 2 und 3 *g* pro 1 *kg* Körpergewicht!

Bei erwachsenen Diabetikern, deren Toleranz nicht steigen will oder deren Ketonkörperausscheidung besonders hartnäckig erscheint, haben sich mir des öfteren periodisch eingelegte gemischte Amylaceen-Gemüse-Tage nach Falta (s. S. 304), oder Fett-Gemüse-Tage nach Petrén (s. S. 285), oder auch 1 – 2 Hungertage neben der Insulindarreichung besonders bewährt und das Absteigen zu kleineren Insulindosen sehr erleichtert.

Wann und wie oft am Tage soll Insulin injiziert werden?

In der Regel empfiehlt es sich, die Tagesdose in zwei Teildosen ca. $^1/_2$ Stunde vor kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten zu verabfolgen. Ist aus äußeren Gründen bei ambulant behandelten oder selbstspritzenden Diabetikern nur eine einzige Dose anwendbar, so sollte dieselbe $^1/_2$ Stunde vor dem ersten Frühstück oder vor der Hauptmahlzeit gegeben werden, die dann zum mindesten eine KH-Zulage enthalten soll.

Nur in ausnahmsweisen Fällen, so bei comatösen oder schwer acidotischen Diabetikern, habe ich die Tagesdose in 3 Teildosen vor der Mahlzeit verabfolgen lassen. Zuweilen erlebte ich Fälle, bei denen Aglykosurie und hypoglykämische Reaktion so dicht beieinander lagen, daß es nur durch zweistündliche, fraktionierte Insulindarreichung gelang, Aglykosurie ohne lästige Nebenwirkungen zu erzwingen. Wiederholt haben wir bei der Verabfolgung von mehreren Teildosen pro die mit einer kleinen Gesamtgabe ebensoviel erreicht, wie mit einer größeren Gesamtgabe in zwei Teildosen. Aber im allgemeinen empfiehlt es sich nach meinen Erfahrungen schon aus praktischen Gründen, sich auf höchstens zwei Teildosen zu beschränken, wie das auch Macleod und Banting vorschlagen, u. zw. eine Teildose $^1/_2$ Stunde vor dem I. oder II. Frühstück, die andere $^1/_2$ Stunde vor der Abendmahlzeit. Man braucht

dabei die Gesamtgabe nicht $\overline{aa}$ zu teilen, sondern kann der größeren Mahlzeit auch die entsprechend größere Insulingabe vorlegen. Das muß im einzelnen Fall ausprobiert werden.

Braucht der Praktiker Blutzuckerbestimmungen bei der Insulinbehandlung?

So wünschenswert es ist, im Interesse der Dosierung vor Beginn der Insulinbehandlung in der oben beschriebenen Weise den Blutzucker zum mindesten einmal zu bestimmen und beim Abschluß der Behandlung den erreichten Blutzuckerspiegel nachzuprüfen, so muß man doch unbedingt daran festhalten, was ich schon früher betont habe, daß auf die Vornahme von Blutzuckerbestimmungen in der Praxis durchaus verzichtet werden kann, sofern man nur die oben ausgeführten Vorsichtsmaßregeln innehält, die uns ausgedehnte Erfahrungen lehren! Auch Minkowski u. a. Autoren teilen diesen Standpunkt.

Daß die wissenschaftliche Forschung und die Klinik auf die Blutzuckerbestimmungen sowie auf die alimentären Hypoglykämiekurven den größten Wert legen muß, und daß wir gerade den auf diese Weise gewonnenen Resultaten heute die Sicherheit in der praktischen Insulinhandhabung verdanken, daran kann kein Zweifel sein!

Es empfiehlt sich aber, daß der Praktiker im Beginn einer Insulinbehandlung vor der Insulininjektion, zumindesten vor der abendlichen, den unmittelbar vorher gelassenen Harn mit Nylander- oder Benedict-Probe auf Zucker untersucht. Ist er schon zuckerfrei, so verringere man entsprechend die zu verabfolgende Insulingabe.

Welche Präparate stehen heute dem Praktiker zur Verfügung?

Ich nenne hier diejenigen Insulinpräparate, die sich mir in sorgsamer Prüfung bewährt haben. Sie sind alle auf die gleiche Stärke abgestimmt, so daß auf 1 cm^3 in der Regel 20 Insulin-Einheiten enthalten sind:

Das älteste Insulinpräparat: Insulin Lilly, Iletin (auch in schwacher Dosierung: 1 cm^3 = 10 Insulin-Einheiten).

Die englische Insuline: A. B. Brand, Wellcome.

Das holländische Insulin: Organon (holländisches Insulin Tetewop in Deutschland).

Das dänische Insulin: Leo, Kopenhagen (in Tablettenform, jede der in gekochtem Wasser zu lösenden Tabletten enthält 4 Insulin-Einheiten).

Das tschechoslowakische Insulin: Aussig, Chem. Fabrik Norgine.

Das Schweizer Insulin: Iloglandol Roche, Hoffmann-La Roche, Basel.

Die deutschen Insuline: Schering, Kahlbaum, Höchst, Bayer, Merck, die nach unseren Prüfungen (Deutsches Insulinkomitee) den ausländischen kaum mehr nachstehen.

Alle Versuche, Präparate zu gewinnen, die auf enteralem Wege dargereicht werden und das lästige Spritzen ersetzen sollten, sind bisher für die Praxis ergebnislos geblieben, weil das Insulin schnell von den Verdauungsfermenten zerstört wird. So ist das in Pillenform hergestellte Insulin Fornet nach unsern klinischen Prüfungen so gut wie völlig wirkungslos.

Auch die Perlingualtabletten (Insulingualtabletten nach B. Mendel), die in die Zungenschleimhaut eingerieben werden, sind wegen ihrer unzulänglichen Wirkung in der Praxis bisher nicht brauchbar.

Alle diese Präparate müssen kühl und dunkel aufbewahrt werden und haben eine begrenzte Wirkungsdauer von etwa $^1/_2$ Jahr.

Die Insulinbehandlung des diabetischen Comas

hat zu Erfolgen geführt, die uns früher völlig unmöglich schienen. Von den 48 Comafällen, die in den letzten 10 Jahren vor der Insulinära auf meiner Stoffwechselabteilung behandelt wurden, konnten nur 3 aus dem Coma herausgerettet werden, von den 44 Comafällen seit der Insulineinführung dagegen 32! Diejenigen Fälle, die sich frühzeitig der Behandlung stellen, können allemal vom Coma befreit werden. Sind die ersten 6 Stunden seit Beginn des Comas überschritten, dann kann die durch die Acetonkörpervergiftung hervorgerufene Schädigung des Organismus auch durch die Insulinbehandlung in der Regel nicht mehr rückgängig gemacht werden, und der Kranke ist dann in der Regel dem Tode verfallen. So erklärt sich auch, daß von unseren 44 Fällen 12 dem Coma trotz Insulinbehandlung erlagen: sie waren alle länger als 6 Stunden, ja manche bereits mehrere Tage im Coma, d. h. mit Beginn der eigentlichen Comasymptome: Kopfschmerzen, Erbrechen, Atemnot, starke Hinfälligkeit, Dösigkeit. Bei frühzeitiger Behandlung konnten wir dagegen in 100% der Fälle das Coma völlig beseitigen, in 3 Fällen sogar 2mal, in 2 Fällen 3mal und in einen Fall selbst 4mal!

Zwei typische Beispiele unserer Erfahrung mögen einmal die prompte Insulinwirkung bei solchen rechtzeitig zur Behandlung kommenden Comafällen beweisen, anderseits den infolge zunehmender Kreislaufschwäche nicht aufzuhaltenden tödlichen Verlauf trotz guten Erfolges der Insulinierung hinsichtlich Acidose und Glykosurie:

1. Else Ho., 18jähriges Hausmädchen. Keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie, früher nie ernstlich krank. Seit Januar 1924 starker Durst und große Urinmengen, seit März zunehmende Abmagerung, Schwäche und Mattigkeit. Am 4. April 1924 fühlte sich Patientin

beim Aufstehen sehr elend und abgeschlagen, bekam einen Schwindelanfall, Übelkeit und starkes Erbrechen von Schleim. Sie mußte sich wieder zu Bett legen. Bald traten auch starke Kopfschmerzen und krampfartige Schmerzen in den Waden hinzu. Der hinzugerufene Arzt stellte einen starken Acetongeruch der Atemluft bei ihr fest und schickte sie wegen Verdachts auf ein beginnendes Coma diabeticum ins Krankenhaus.

Aufnahme um 5 Uhr nachmittags. Klagt über starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Atemnot. Deutlich vertiefte Kußmaulsche Atmung. Patientin ist etwas dösig, gibt aber auf alle Fragen klare Antwort, Hypotonie der Bulbi, sehr kleiner, auf 120 Schläge beschleunigter Puls, stärkster Acetongeruch der Atemluft. Erhält 50 E. Insulin intravenös und 50 subkutan, 0,0005 Strophantin intravenös, sowie Campher und Coffein. Es gelingt, in kleinen Mengen kaltes Himbeerwasser beizubringen. Um 9 Uhr läßt die große Atmung nach, nur noch 2mal Erbrechen; nochmals 50 E. subcutan. Am nächsten Morgen sind alle Comaerscheinungen geschwunden, doch besteht noch eine sehr erhebliche Kreislaufschwäche mit einer Pulsfrequenz von 120, die unter Excitantien erst nach weiteren 48 Stunden ganz zurückgeht. Nüchternblutzucker am 5. April beträgt 0·332%; die Harnzuckermenge bei 84 *g* KH und 100 E Insulin beträgt 97 *g*, die Ammoniakausscheidung 3·7 *g*. In den folgenden Tagen werden bei 36 KH und 100 E. Insulin immer noch um 30 *g* Zucker ausgeschieden. Durch allmähliche Erhöhung der Insulinzufuhr wird Patientin dann zuckerfrei. In den folgenden Wochen wird bei einer KH-Zufuhr von 24 *g* das Insulin allmählich immer weiter vermindert, und am 17. Juni 1924 kann Patientin ohne Insulin mit einer positiven Kohlenhydratbilanz von 30 *g*, bei einem Blutzucker von 0·182%, entlassen werden.

2. Anna Sei., 50jährige Ehefrau.

Ein Bruder mit 18 Jahren, ein zweiter mit 36 Jahren an Zuckerkrankheit gestorben. Seit August 1923 klagt Patientin über starken Durst und rapide Gewichtsabnahme. Oktober 1923 suchte sie erst einen Arzt auf, der Zucker feststellte und sie ins Krankenhaus schickte.

1. Beobachtung, vom 13. Oktober bis 1. Dezember 1923.

Unterernährte, sonst bis auf die Stoffwechselstörung gesunde Frau. Bei 120 KH Glykosurie von 93 *g*, keine Acidose. Blutzucker nach 2 KH-freien Tagen 0·158%. Nach 7 KH-freien Tagen zuckerfrei. Mit einer positiven Bilanz von 45 KH entlassen.

Nach der Entlassung hat Patientin die vorgeschriebene Diät von abwechselnd 36 KH und einem KH-freien Tag eingehalten und sich wohl gefühlt, dann aber die Diätvorschriften mehr und mehr vernachlässigt. Sie nahm dann weiter an Gewicht ab, war aber in ihrem Allgemeinbefinden nicht wesentlich gestört. Seit dem 31. Oktober 1924 fühlte sie sich sehr matt und elend, mußte zu Bett liegen und hatte mehrfach Erbrechen. Seit dem 2. November besteht eine zunehmende Atemnot. Am 3. November weitere Verschlimmerung des Zustandes, am 4. November, 9 Uhr abends, Krankenhausaufnahme.

2. Beobachtung, vom 3. bis 4. November 1924.

Ausgesprochene Kußmaulsche Atmung, starke Hypotonie der Bulbi; Patientin ist schläfrig, gibt aber auf Befragen klare und erschöpfende Antwort und trinkt ihr gereichte Flüssigkeiten. Fadenförmiger, kaum fühlbarer Puls um 140. Patientin erhält 80 Einheiten Insulin intravenös, nach 4 Stunden 80 E. subcutan; gleichzeitig bei der Aufnahme 0·5 *mg* Strophantin intravenös und dann $^1/_4$ stündlich Campher und Coffein. Außerdem trinkt sie reichlich Himbeersaft. Am folgenden Morgen ist die Dyspnoe völlig geschwunden. Patientin ist weniger schläfrig, aber sehr schwach, die Kreislaufschwäche trotz weiterer Excitantien unverändert. Blutzucker 0·544% (!). Der morgens

gelassene Urin ist frei von Aceton und Acetessigsäure, enthält aber noch Zucker. Weitere 100 E. Insulin. Am Nachmittag Tod an immer weiter fortschreitender Kreislaufschwäche, der mittags gelassene Urin ist zucker- und säurefrei.

Für den Erfolg der Insulinbehandlung ist es anscheinend von geringerer Bedeutung, wie weit die einzelnen Symptome des Coma diabeticum vorgeschritten sind, und wenn wir oben von der Dauer des Coma gesprochen haben, so ist darunter die Dauer der einen oder anderen zum Coma diabeticum-Syndrom gehörigen Erscheinungen zu verstehen, nicht die Bewußtlosigkeit, das Coma im engeren Sinne. Denn es ist ja bekannt, daß die Bewußtlosigkeit sich bei verschiedenen Comakranken in ganz verschiedenen Abschnitten der Erkrankung den übrigen Symptomen hinzugesellen kann. Der eine Diabetiker wird bei Beginn der Säurevergiftung bewußtlos, er schläft sofort ein und erleidet so einen sanften Tod, ohne sich vorher des Ernstes seiner Lage bewußt zu werden; der andere leidet stunden- bis tagelang unter der schwersten Kußmaulschen Atmung, bis ihn erst in den letzten Lebensstunden Bewußtlosigkeit von seiner Qual befreit, und zwischen diesen Extremen kommen alle Übergänge vor. So ist es auch verständlich, daß wir manche bewußtlose Comakranke mit Insulin gerettet haben, während andere, die noch mit vollem Bewußtsein zur Insulinbehandlung kamen, gestorben sind. Für die Prognose kommt es also weniger auf das Vorhandensein oder den Grad dieses oder jenes Comasymptoms an, als vielmehr auf die Dauer des ganzen Symptomenkomplexes, den wir als diabetisches Coma bezeichnen. Und noch eine Erfahrung, die sich uns immer wieder bei der Insulinbehandlung des Comas bestätigt hat, und die in Übereinstimmung mit derjenigen amerikanischer Autoren steht, ist wichtig hervorzuheben, nämlich die Tatsache, daß alle Comafälle, mit Ausnahme derjenigen, die moribund eingeliefert wurden — durch Insulin ganz oder nahezu acidosefrei wurden (schwach positive oder negative Aceton- und Acetessigsäre-Reaktion im Harn), und daß von diesen trotzdem ein verhältnismäßig großer Teil an unaufhaltbarer Kreislaufschwäche zu grunde gegangen ist, ohne daß sich eine anatomisch nachweisbare Ursache dafür an den Kreislauforganen nachweisen ließ. Diese Insuffizienz des Kreislaufes ist ja von jeher als eine wichtige und ominöse Teilerscheinung des Coma diabeticum gekannt und gefürchtet worden und ihr sind auch schon vor der Insulinära manche der wenigen Comafälle zum Opfer gefallen, bei denen unsere frühere Behandlungsmethode die Bewußtlosigkeit, die Kußmaulsche Atmung und die sonstigen Komaerscheinungen zu beseitigen vermochte. Es zeigt sich also: Die Acidose als solche ist durch Insulin reparabel, die mit der Aceton-

körpervergiftung hervorgerufene Schädigung des gesamten Stoffwechsels[1]), sowie die der Kreislauforgane ist nur anfangs reparabel, sobald sie einen gewissen Grad erreicht, oder eine gewisse Zeit bestanden hat, ist sie irreparabel und trotzt allen pharmakologischen Beeinflussungsversuchen! Die Insulinbehandlung des Coma diabeticum verspricht um so mehr Erfolg, je frühzeitiger sie einsetzt.

Die Insulindosen dürfen nicht zu klein gewählt werden. 200—300 Einheiten pro Tag sind im allgemeinen erforderlich. Wir pflegen, um die Wirkung zu beschleunigen, zunächst 50 E. intravenös und gleichzeitig 50 E. subcutan zu geben, die nächsten 50 E. nach 4—5 Stunden, wenn die Wirkung der ersten subcutanen Injektion nachzulassen beginnt; die Größe und der Abstand, in dem weitere Dosen gegeben werden, hängt davon ab, ob inzwischen eine klinische Besserung oder Heilung eingetreten ist oder nicht.

Die Applikation noch so großer Menge Insulin ist aber nutzlos, wenn nicht gleichzeitig reichlich leicht assimilierbare Kohlenhydrate zugeführt werden. Sei es, daß die Verbrennung von Kohlenhydraten, sei es, daß die Glykogenfüllung der Leber Vorbedingung für eine normale Fettverbrennung und damit für das Aufhören weiterer Acetonkörperbildung sei, jedenfalls braucht der Organismus reichlich Kohlenhydrate, die er im Coma, wo die Leber stets ganz glykogenarm wird, nicht mehr besitzt. Ist der Kranke noch bei Bewußtsein und besteht kein Erbrechen, das die Nahrungszufuhr per os illusorisch macht, so werden Kohlenhydrate am einfachsten und schnellsten in der Form von Himbeerlimonade, aus gutem Himbeersaft bereitet, gereicht und dadurch einmal der Fruchtzucker der Himbeeren und zweitens der bei der Saftbereitung zugesetzte Rohrzucker in schnell resorbierbarer und gut verträglicher Form dem Kranken einverleibt. Wenn der gewöhnlich stark darniederliegende Appetit es erlaubt, können dann ferner die oben genannten einseitigen oder gemischten Kohlenhydratkuren, eventuell unter Zugabe von gesüßten Kompotts, angewandt werden, oder es kann die Kost weitgehend den Wünschen des Patienten und den Krankheitserscheinungen angepaßt werden. Oberster diätetischer Grundsatz bleibt in jedem Falle: stärkste Einschränkung der Eiweißzufuhr, reichlich Kohlenhydrate, reichlich Flüssigkeit und mäßige Mengen von Alkohol in Form von Kognak (60—100 *g*) und gutem Wein ($^1/_2$ Flasche)!

Ist der Kranke schon bewußtlos, oder verhindert starker Brechreiz die Nahrungsmittelzufuhr, so müssen Kohlenhydrate auf anderem Wege

---

[1]) Umber, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 38.

zugeführt werden. Wir geben dann am liebsten Lävulose, einen Zucker, den auch die diabetische Leber noch leichter glykogenisieren kann als den Traubenzucker, u. zw. in Form einer hypertonischen intravenösen Infusion. Die hypertonische Lösung hat einmal den Vorzug, verhältnismäßig große Kohlenhydratmengen in kleinem Volumen beizubringen, das insofern erwünscht ist, als große, direkt in die Vene gebrachte Flüssigkeitsmengen eine Überlastung des an sich schon schwer geschädigten Kreislaufs bedeuten würden, und zweitens bewirkt sie einen Einstrom von Gewebswasser ins Blut, der den Organen außer dem Wasser auch die acidotischen Giftstoffe entzieht und diese infolge seiner diuretischen Wirkung durch die Nieren zur Ausscheidung bringt. Es ist zweckmäßig, mit dieser intravenösen Zuckerinfusion gleichzeitig eine Alkaliinfusion zu verbinden, doch erfordert diese eine gewisse Vorsicht bei der Sterilisation. Denn wenn man eine Natronbicarbonatlösung sterilisiert, so entweicht Kohlensäure, und es bildet sich die für den Organismus giftige Soda (Natriumcarbonat); diese Umsetzung kann man entweder nach dem Vorschlag von Magnus-Levy so verhindern, daß man das Sterilisieren der Lösung unter Kohlensäureeinleitung vornimmt, indem man in den Kochkolben durch ein dünnes Rohr dauernd Kohlensäure während des Kochens zufließen läßt, oder, falls keine Kohlensäurebombe zur Hand ist, indem man der sterilisierten Zuckerlösung die erforderliche Menge Natriumbicarbonat unter aseptischen Kautelen zusetzt. Es werden also von der so zubereiteten Lösung (Lävulose 100·0, Natronbic. 20·0, Aq. dest. 500·0) 300—500 cm^3 intravenös injiziert. Falls die intravenöse Infusion bei dem im Coma häufigen Kollaps der Venen auf Schwierigkeiten stößt, muß eventuell eine Vene freigelegt werden, nur im äußersten Notfall kann die intravenöse Applikation durch eine rektale ersetzt werden, weil gewöhnlich der rektale Einlauf schlecht gehalten und mangelhaft resorbiert wird. In diesem Falle ist die Lävuloselösung zweckmäßiger isotonisch (etwa 5%) zu wählen, damit sie keinen Reiz auf die Mastdarmschleimhaut ausübt, und ihr etwas Opiumtinktur zuzusetzen, um jede Darmperistaltik nach Möglichkeit zu verhindern. Die orale Anwendung von Alkalien ist im Coma selten möglich, weil meist Übelkeit und damit die Gefahr besteht, daß die Alkalizufuhr diese noch steigert und damit überhaupt jede Nahrungszufuhr unmöglich macht. v. Noorden hat vor einigen Jahren an Stelle der intravenösen Zuckeralkalizufuhr eine intravenöse Alkoholinfusion bei gleichzeitigem Hunger empfohlen; wir haben auch diese Methode versucht, aber nie überzeugende Erfolge damit erzielt, so daß wir wieder zu unserer alten, soeben beschriebenen Behandlungsweise zurückgekehrt sind.

Die Alkalitherapie haben wir seit Einführung der Insulinbehandlung so gut wie ganz aufgegeben. Die vielfach noch übliche Dauerzufuhr kleinerer Alkalidosen, die dem Kranken allmählich so zuwider wird, ist völlig zwecklos. Der Körper verfügt ja über erhebliche Ammoniakvorräte, die der Harnstoffsynthese entzogen werden und zur Neutralisation selbst erheblicher Säuremengen im Organismus leicht zur Verfügung stehen. Bei nicht durchführbarer Insulinbehandlung pflegen wir auch erst dann Alkalien zu verabfolgen, wenn der Ammoniak-N bis auf 40—50% des Gesamt-N im Harn ansteigt. Dann soll man aber auch gleich große Dosen von Natronbicarbonat, oder Natroncitricum kombiniert mit Magnesium- und Calciumcarbonat geben, bis die Ammoniakausscheidung wieder normal geworden ist.

Kleine, verzettelte Dosen von Alkalien bei leichter Acidose sind völlig zwecklos. Steht Insulin zur Verfügung, so soll die lästige Alkalitherapie dem Kranken überhaupt völlig erspart werden.

Mit diesen diätetischen Maßnahmen und der Insulinierung ist die Behandlung des Coma diabeticum keineswegs erschöpft, in jedem Falle ist vielmehr für den Gesamterfolg die möglichst frühzeitige und ausgiebige Behandlung des Kreislaufes von ausschlaggebender Bedeutung. Wir haben gesehen, daß es mit der Insulinbehandlung fast ausnahmslos gelingt, die Acidose zu beseitigen, daß aber trotzdem manche acidosefrei gewordenen Fälle infolge unaufhaltbarer Kreislaufinsuffizienz zu grunde gehen. Dieser bei der sonst so verblüffend schnellen Heilwirkung des Insulins auf die Acidose doppelt traurige Ausgang ist natürlich um so eher zu vermeiden, je sorgfältiger gleich zu Beginn der Behandlung Gegenmaßregeln getroffen werden. Gleichzeitig mit der Insulinzufuhr hat die sofortige Applikation von Kreislaufmitteln zu erfolgen. Am besten werden gleich mit der ersten intravenösen Insulininjektion 0·5 *mg* Strophantin Boehringer intravenös (langsam!) injiziert und dann Campher und Coffein in Dosen von 0·4 je nach Schwere des Falles in Abständen von $^1/_4$ bis 1 Stunden subcutan. An Stelle des Campheröls kann man zwecks schnellerer Resorption das Faustsche wasserlösliche campherartig wirkende Coramin (Ciba) anwenden, oder den Bayerschen wasserlöslichen Campher, das Hexeton. Die Strophantininjektion ist erforderlichen Falles nach 24 Stunden zu wiederholen. Adrenalin ist wegen seiner dem Insulin teilweise antagonistischen Wirkung besser zu vermeiden.

Wenn auch die Prognose um so ungünstiger ist, je später nach Beginn der Comasymptome die Behandlung einsetzt, so soll damit nicht gesagt werden, daß man bei spät zur Behandlung kommenden Fällen alle Hoffnung aufgeben und die Hände in den Schoß legen soll. Diese

Fälle erfordern noch größere Insulindosen, ihre Heilungsaussichten sind zwar erheblich schlechter, aber keineswegs aussichtslos, wie manche unserer Fälle beweisen, die erst 12—24 Stunden nach Beginn der ersten Comaerscheinungen in unsere Behandlung kamen und z. T. ohne Insulin zuckerfrei und arbeitsfähig aus ihr entlassen wurden.

Von größerem Wert ist die Insulinbehandlung bei operierten Diabetikern. Man soll dafür Sorge tragen, daß Operationen stets am zucker- und acidosefrei gemachten Diabetiker ausgeführt werden, was uns im Notfall mit energischen Insulingaben auch in kürzester Frist vor jeder Operation erreichbar ist, sofern dieselbe einen Aufschub auch nur von wenigen Stunden erlaubt. Ist das nicht der Fall, so sollte Insulin vor und nach der Operation injiziert werden, eventuell in Verbindung mit einer Haferkur, die sich auf dünne Suppen, eventuell nur mit 50—100 *g* Hafermehl in 24 Stunden, beschränken kann, sofern Übelkeit und Brechreiz eine größere Zufuhr verbieten. Ein richtig insulinierter Diabetiker wird mit einem nicht größeren Risiko operiert als ein Stoffwechselgesunder.

Diabetiker, die von einem Infekt befallen werden, bedürfen höhere Insulingaben als in infektfreier Zeit, worauf wir bereits oben hingewiesen haben.

Erfordert die Durchführung der Insulinbehandlung Aufnahme in die Klinik?

„Zur Feststellung der Toleranzgröße wird man auch bei der häuslichen Behandlung mit genügender Sicherheit dann gelangen können, wenn der Kranke und seine Umgebung gewissenhaft ist und man die Gewähr hat, daß die quantitativen Vorschriften sowie die quantitative Sammlung des Urins sorgfältig durchgeführt werden. Sind diese Garantien im Hause nicht vorhanden, so muß die Beobachtung in einer in diesen Dingen geschulten Klinik dafür eintreten. Ähnliches gilt auch von der Diätetik. Je schwerer die Form des Diabetes, um so schwerer fallen Abweichungen von der genauen Diätordnung ins Gewicht, um so schwerer wird die Durchführung der letzteren im Hause. Dabei ist nicht zu verkennen, daß der Aufenthalt eines derartigen Diabetikers auf einer geschulten klinischen Abteilung einen pädagogischen Wert für den Kranken hat. Er lernt daselbst, wie er bei der Durchführung quantitativer Vorschriften zu verfahren hat, und worauf es ankommt. Jeder, der viel mit solchen Dingen zu tun hat, weiß, wie oft es vorkommt, daß Diabetiker, die draußen scheinbar mit aller Sorgfalt gehalten wurden und unter rationellen Vorschriften standen, mit geringem Erfolg gegen ihre Glykosurie ankämpfen und immer mutloser werden, sowie sie aber unter die Disziplin der Klinik kommen, schnell und sicher das Ziel erreichen.

Daß bei schweren Diabetikern mit hoher Acidosis die Regulierung mit größerer Sicherheit in klinischer Beobachtung gewährleistet wird als in häuslicher Behandlung, ist einleuchtend."

An diesem von mir in den früheren Auflagen vertretenen Standpunkt hat auch die Insulinbehandlung nichts geändert. Sie entbindet ja den Arzt nicht von sorgsamster Diäteinstellung, die individuell jedem einzelnen Fall je nach seiner Stoffwechsellage zuzubemessen ist. Die erfolgreiche Klarstellung der Stoffwechsellage des Diabetikers ist aber nur in klinischer sorgsamer Kontrolle möglich. Die Zumessung und Beobachtung der Wirksamkeit von Insulingaben sollte gleichfalls in jedem Fall zunächst in klinischer Aufsicht durchgeführt werden, und dann das Behandlungsprogramm aufgestellt werden. Dieses kann dann im Hause von jedem sorgsamen Hausarzt ohne Schwierigkeiten weiter geführt werden.

Ist nach allen diesen Gesichtspunkten nun bei einem Diabetiker durch die Diät-Insulinbehandlung völlige Aglykosurie, Besserung der Hyperglykämie, Anacidose und Hebung des Allgemeinbefindens erreicht worden, dann entsteht die in der Praxis so wichtige Frage, wie soll sich das Zukunftsprogramm der Diät-Insulinbehandlung gestalten? Bei denjenigen Diabetikern, die eine hohe Toleranz erreicht haben und auch ohne Insulin selbst bei KH-Zulage von 100 *g* und mehr keinen Zucker mehr ausscheiden, wird man sich mit einer Intervalltherapie begnügen dürfen, die jeweils dann einsetzt, wenn die fortdauernde Beobachtung eine sinkende Tendenz der Toleranz anzeigt. Insulinfreie, KH- und eiweißbeschränkte Perioden werden dann in solchen Fällen mit Insulinperioden abwechseln.

In der Mehrzahl der Fälle ist indessen eine längere Insulindauerbehandlung erforderlich. Man wird dabei eine Toleranzerhöhung erstreben, die sich durch Absinken der Insulingaben bei gleichbleibender Kostordnung und Aglykosurie dokumentiert. Dabei wird man von Zeit zu Zeit wenn möglich den Stand des Blutzuckerspiegels prüfen und bei dessem Anstiege — trotz Aglykosurie — die Insulingabe wieder zeitweise erhöhen. Kurzfristige insulinfreie Perioden sind indessen immer, wenn irgend möglich, anzuempfehlen. Man muß dem Patienten das beunruhigende Gefühl nehmen, daß er nur mit der Insulinspritze lebensfähig sei, etwa wie der Morphinist mit der M-Spritze. Insulinismus im Sinne des Morphinismus, also eine Insulinsucht, habe ich übrigens unter meinen insulinbehandelten Diabetikern niemals beobachtet.

Unsere Insulinerfahrungen reichen aber erst zwei Jahre zurück. Die Erfahrung späterer Jahre und Jahrzehnte wird uns lehren, inwieweit Insulindauererfolge doch schließlich erzielt werden können und bis

zu welchem Grade eine Dauerhebung der Toleranz durch planmäßige Insulinkuren erzielt werden kann, d. h. bis zu welchen Grad der Inselapparat durch zweckmäßige Insulinbehandlung wieder regenerationsfähig ist.

Nach unseren bisherigen ausgiebigen Erfahrungen an Diabetikern aller Art ist aber kein Zweifel mehr, daß der Diabetes seinen Schrecken verloren hat für den, der die kombinierte Diät-Insulintherapie zu handhaben versteht. Da, wo überhaupt durch Hebung der Stoffwechsellage beim Diabetiker ein Erfolg möglich ist, ist er stets auf diese Weise mit Sicherheit zu erzwingen, ohne daß der Kranke mit allerhand Diättorturen gequält zu werden braucht, wie dies vor der Insulinkur leider unvermeidlich war. Und darin liegt schon ein unermeßlicher Gewinn. Aber der Arzt soll es ernst nehmen mit dieser Therapie und nicht ohne sorgsame Regelung der Diät nach den erwähnten Gesichtspunkten die Insulinspritze in die Hand nehmen. Die Mißachtung dieser Forderung führt unweigerlich zu Mißerfolgen und Enttäuschungen.

Als ein wichtiger Faktor in der Behandlung der Diabetischen ist die richtige Dosierung der **Muskelarbeit** zu betrachten. Schon ältere Kliniker, wie Trousseau und Bouchardat, haben die Beobachtung gemacht, daß die Muskeltätigkeit auf die Glykosurie der Diabetiker günstig wirkt. Die Untersuchungen von Külz u. Mering haben gezeigt, daß dann der Einfluß der Muskelarbeit auf die Glykosurie durch die Steigerung der Kohlenhydratverbrennung am günstigsten wirkt, wenn sie unmittelbar nach der Aufnahme von Kohlenhydraten einsetzt. Sie vermochten diesen günstigen Einfluß sogar zahlenmäßig nachzuweisen, nicht ohne zu bemerken, daß derselbe im einzelnen Fall zu verschiedenen Zeiten ganz verschieden ausfallen kann. Auch beim pankreaslosen diabetischen Hund haben Mohr u. Heinsheimer[1]) durch gesteigerte Muskeltätigkeit (Laufen im Tretrad) eine erhebliche Herabsetzung der Zuckerausscheidung erzielen können. Anderseits haben aber auch Eppinger, Falta u. Rudinger[2]) bei vier pankreaslosen Hunden mit maximalem Diabetes durch forcierte Muskelarbeit (Laufen in der Tretbahn) unter rapidem Absinken von Stickstoff- und Zuckerausscheidungen sowie Temperatur in wenigen Stunden den Tod herbeigeführt! In den letzten Jahren sind diese Fragen wiederum erneuten klinischen und experimentellen Prüfungen unterzogen worden. So hat Grote[3]) auf die größere Beweglichkeit des Zuckerspiegels und eine allgemeine Tendenz zur Er-

[1]) Heinsheimer, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1906, Bd. 2, S. 670. – [2]) Falta, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1908, Bd. 2, S. 105. – [3]) L. R. Grote, Zbl. f. inn. Med. 1918, Bd. 39. Über die Beziehungen der Muskelarbeit zum Blutzucker. 1918, Karl Marholds Verlag, Halle a. d. S.

höhung durch die Arbeit hingewiesen, die er durch eine erhöhte Reizbarkeit der Glykogenolyse in der Leber erklärt. Brösamlen u. Sterkel[1]) haben bei Diabetikern durch ermüdende Muskelarbeit eine ausgesprochene Blutzuckererhöhung erzielt, aber keine Gesetzmäßigkeit zwischen Reaktionsausfall und Schwere der Erkrankung beobachten können. M. Bürger[2]) stellte eine beim Stoffwechselgesunden zuweilen der Arbeitsleistung vorausgehende kurzdauernde Arbeitshyperglykämie fest, dagegen eine die Arbeitsdauer beim Nüchternen überdauernde Arbeitshypoglykämie. Auch er hat beim Diabetiker nach körperlichen Anstrengungen viel größere Blutzuckerschwankungen gesehen als beim Gesunden, hält aber eine stark positive Arbeitsreaktion für pathognomonisch beim Diabetiker und für ein bisher viel zu wenig beobachtetes Symptom der Zuckerkrankheit. Diese diabetische Arbeitshyperglykämie ist nach seinen Erfahrungen abhängig vom Glykogenbestand der Leber und also von der vorausgegangenen KH-Zufuhr, ferner vom Charakter des Diabetes, in dem schwere jugendliche Diabetiker eher mit Arbeitshyperglykämie reagieren als alte Diabetiker, und schließlich von der Erregbarkeit des Nervensystems, weshalb Frauen stärker reagieren als Männer. Auch er sieht die Ursache hierfür in einer überstürzten Glykogenmobilisation durch den „Reiz" der Arbeit, der auf nervösem Weg der Leber zufließt. Bei diabetisch vorbehandelten glykogenreduzierten Diabetikern dagegen findet sich in der Regel eine Arbeitshypoglykämie. Trotz Arbeitshyperglykämie kann Aglykosurie bestehen, die Bürger auf eine erhöhte Zuckerdichtung der Niere zurückführen möchte, welche durch einen Reiz auf reflektorisch-nervösem Weg ausgelöst wird. Auch die praktische Erfahrung bei schweren Diabetikern sagt uns, daß gesteigerte Muskelarbeit schnell erschöpfende und schädliche Wirkung hat, beim Leichtdiabetischen dagegen die Muskeltätigkeit zweifellos günstig auch auf die Stoffwechselstörung einwirkt. Aktive und passive Muskeltätigkeit, auch Massage, sollte bei allen Diabetikern nur in maßvoller Weise herangezogen werden. Als Maßstab für die quantitative Leistung beachte man das Ermüdungsgefühl und sorge dafür, daß eine vorsichtige allmähliche Steigerung der Leistungen durch Übung und keine Überanstrengung unternommen werde. Bei ganz schweren Diabetikern mit hoher Acidosis wirkt oft die Bettruhe bei weitem günstiger als körperliche Leistungen. In diesem Punkte fühlen nach meinen Erfahrungen die Diabetischen meist selbst instinktiv, wie viel für sie gut ist, nur die muskelfaulen, fettsüchtigen leichten Diabetiker bedürfen zumeist einer energischen Aufmunterung zur Muskelleistung.

[1]) Brösamlen u. Sterkel, D. Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 139, S. 358. –
[2]) M. Bürger, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1920, Bd. 87, S. 233. –

Über glykosurievermindernde Wirkung höherer Außentemperaturen hat Lüthje[1]) Beobachtungen an pankreasdiabetischen Hunden gemacht, die jedoch von anderen Autoren (Allard[2]) nicht so gesetzmäßig gefunden wurden und denen ein therapeutischer Wert für die menschliche Zuckerkrankheit nicht zukommt.

Die Wirkung gewisser **Mineralquellen,** wie sie in Mergentheim, Karlsbad, Marienbad, Tarasp, Homburg, Kissingen, Neuenahr, Vichy und an ähnlichen Orten getrunken werden, ist auch heute noch eine viel umstrittene. Im Experiment ließ sich meist eine specifische Wirkung auf die Glykosurie nicht oder nicht sicher feststellen, wenn auch manche Beobachtungen günstige Resultate zu liefern scheinen. Naunyn hält es für möglich, daß der an Ort und Stelle getrunkene Brunnen infolge seines Kohlensäuregehalts und seiner gleichzeitig hohen Temperatur andere Wirkung haben könne als der im klinischen Experiment gereichte. Ich selbst habe schon in Beobachtungen, die ich mit Allard[3]) zusammen seinerzeit an der Gerhardtschen Klinik über die Einwirkungen eines dem Mühlbrunnen in seiner Zusammensetzung ähnlichen, aber kalten, natürlichen Brunnens, der Mergentheimer Karlsquelle, auf die diabetische Glykosurie anstellte, in mehreren genau eingestellten Fällen ganz entschieden eine günstige Wirkung auf die tägliche Zuckerausscheidung bei gleichbleibender Kohlenhydratzufuhr wahrgenommen. Die erhöhte Toleranz hielt auch nach dem Aussetzen des Brunnens noch mehr oder weniger lange deutlich an. Ein Teil der glykosurievermindernden Wirkung ist auf die verschlechterte Resorption im Darm durch die Brunnenkur zu beziehen. Beim Trinken größerer Mengen Brunnens, wie sie meist an Ort und Stelle selbst ordiniert werden, kommt vielleicht auch noch eine herabgesetzte Appetenz und Verminderung der Nahrungsaufnahme hierdurch zu stande.

Die wesentlichen Faktoren der zweifellos günstigen Heilwirkungen jener speziellen Kurorte bei gewissen Formen des Diabetes liegen aber offenbar weniger in der Wirkung des Brunnens an sich, sondern an anderen Bedingungen, wie Ruhe, zweckmäßige Lebensweise, Wechsel der Umgebung und nicht zuletzt verständige Beeinflussung durch auf diesem Spezialgebiet besonders erfahrene Ärzte. Diejenigen Diabetiker, die den größten Nutzen von einem derartigen Kurgebrauch an Ort und Stelle haben, sind solche, welche zu den leichten Formen gehören und womöglich noch mit Störungen der Leber, der Verdauungsorgane u. dgl. belastet sind, auf welche derartige Badekuren erfahrungsgemäß

[1]) Lüthje, Kongreß f. inn. Med. 1905, Ther. d. Gegenw. 1906, S. 257. – [2]) Allard, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1908, Bd. 59, S. 111. – [3]) Allard, Zeitschr. f. klin. Med. 1902, Bd. 45, Heft 3 u. 4.

besonders günstigen und toleranzerhöhenden Einfluß haben. Solche werden dann dort besonders gut gedeihen, wenn sie aus äußeren, beruflichen und ähnlichen Gründen in der Heimat nicht in der Lage sind, zweckmäßige Lebensweise einzuhalten.

Schwere Diabetiker mit Neigung zu Acidosis oder gar solche mit starker Acidosis, ebenso diabetische Kinder, gehören zunächst nicht in Kurorte und haben weit größeren Nutzen von sorgsamer individueller Behandlung in spezialistisch geschulten Kliniken, bzw. Sanatorien, deren diabetisch-erzieherischer Einfluß nicht zu unterschätzen ist.

Ist durch kombinierte Diät-Insulinbehandlung Aglykosurie, Anacidose und Toleranzerhöhung erreicht, so kann dann auch ein Kuraufenthalt in den genannten Bädern nützlich werden, sofern die Insulinweiterbehandlung dort sachkundig überwacht wird.

Alle die in der letzten Auflage erwähnten Bemühungen, auf medikamentösem Weg den Diabetes günstig zu beinflussen, mit den verschiedenen legalen und illegalen Arzneimitteln und Kuren, die wir schon damals als unzweckmäßig ablehnten, sind seit der Einführung der Insulinbehandlung überhaupt nicht mehr existenzberechtigt. Das gilt vom Atropinum methylbromatum, vom Santonin, vom Sublimat, der Carbolsäure und Kreosotpräparaten, der Salicylsäure, dem Salol, dem Antipyrin, dem Syzygium jambulanum und erst recht von den mit großer Reklame vertriebenen „Antidiabetica", wie Antimellin, Glykosolol, Fermocyl u. a., sowie von den Volksmitteln, wie Heidelbeerblättertee, Bohnenschalentee, Leinsamentee u. dgl. Sie sind alle in der Versenkung verschwunden! Selbst das bei hoher Acidose vordem so wertvolles Ext. opii ist überflüssig geworden, es sei denn, daß es zur Beseitigung von Darmstörungen benötigt wird. Dann braucht man mit den Dosen nicht zaghaft zu sein. Dosen bis zu $3 \times 0{\cdot}1$ Ext. opii werden, wie schon Naunyn betont hat, gerade von schweren Diabetikern gut vertragen.

Die als Folge der Hyperglykämie auftretenden Komplikationen beim Diabetes werden durch die kombinierte Diät-Insulinbehandlung so überraschend schnell beseitigt, daß sich in der Regel jegliche spezielle weitere Medikation erübrigt. Das gilt vom Hautjucken der Diabetiker, vor allem dem quälenden Pruritus vulvae der Frauen. Salbenbehandlung mit Anästhesin oder Cycloformzusatz, Kleienbäder, Aspiringaben, Atropinbehandlung in Form von Injektionen à 1 *mg* Atropin mehrmals am Tage, alle diese Maßnahmen sind mit der Insulinbehandlung entbehrlich geworden. Ähnliches gilt von der Bekämpfung der diabetischen Parageusie, insbesondere dem lästigen Süßgeschmack im Munde mittelst der Gymnemasäure, und von der Behandlung der Furunkulose. Auch

diese Störungen verschwinden schnellstens bei richtig dosierter Insulinbehandlung und dadurch beseitigter Hyperglykämie.

Die Behandlung interkurrenter Erkrankungen beim Diabetiker als Störungen der Verdauungsorgane, der Leber und Gallenwege, der Respirationsorgane, des Zirkulationsapparates unterscheiden sich heute in keiner Weise mehr von denjenigen beim Nichtdiabetiker. Wenn größere Kohlenhydratgaben vorübergehend zur Bekämpfung einer Magendarmstörung erforderlich sind, so kann deren glykosuriesteigernde Wirkung leicht durch entsprechende Erhöhung der Insulingaben unschädlich gemacht werden.

Was die Komplikation des Diabetes mit anderen Stoffwechselerkrankungen angeht, so spielt hier zweifellos die Fettsucht eine besondere Rolle. Man muß aber hier mit der Einteilung von Entfettungskuren vorsichtig sein. Der Diabetiker verträgt sie erfahrungsgemäß schlecht, wenn sie zu brüsk vorgenommen werden. Vorsichtige, langsame Entfettung durch mäßige calorische Beschränkung dagegen gereichen dem Patienten nicht nur hinsichtlich seiner Korpulenzbeschwerden, sondern auch hinsichtlich der diabetischen Stoffwechsellage nur zum Nutzen, zumal bei vorhandenem Zwerchfellhochstand und gleichzeitiger Aorten- und Coronarsklerose.

Die Komplikation des Diabetes mit Gicht ist in meinem Material wesentlich häufiger als z. B. in demjenigen v. Noorden (Homburger Tagung 1914), der nur 3·8% Gichtische unter seinen Diabetikern hatte. Ich stimme aber mit v. Noorden darin überein, daß es sich bei derartigen Kombinationen meist um leichtere Formen von Gicht und Diabetes handelt. Freilich sah ich auch eine ganze Reihe schwerer Diabetiker an recht heftigen Gichtanfällen leiden. Ich sah sogar (vor der Insulinära!) durch schwere Gichtanfälle tödliches Koma ausgelöst werden. Im allgemeinen steht die diabetische Erkrankung aber doch ganz im Vordergrund und sie bestimmt das therapeutische Vorgehen. Es empfiehlt sich dabei, die Zufuhr an tierischem Eiweiß möglichst zu beschränken, so daß jedenfalls nicht mehr als 0·6 *g* Eiweiß pro 1 *kg* Körpergewicht gestattet werden.

Zeitweilige purinfreie Perioden wie auch Mehlfrüchtekuren (Falta) nebst Insulin sind besonders im Anschluß an Gichtanfällen erwünscht, in welcher Zeit ja bekanntlich die Purinkörper der Kost besonders intensiv retiniert werden und schädlich wirken, aber längerdauernde völlige Fleischentziehung ist dem Diabetiker unzuträglich. Hierin stimme ich mit v. Noorden durchaus überein. Die purinreichen inneren Organe der Tiere (Thymus, Niere, Leber) sind völlig zu vermeiden und auch leicht entbehrlich. Schwarzes Fleisch ist nicht schädlicher als weißes.

Die Therapie des gichtischen Anfalles beim Diabetischen gleicht völlig dem derjenigen beim Nichtdiabetiker. Auch die Colchicintherapie lasse ich daher in der gleichen Weise durchführen, nur empfiehlt es sich, etwaige Verdauungsstörungen und Durchfälle gleichzeitig von vornherein während der Colchicumtage mit Tinct. opii zu bekämpfen. Ich habe wiederholt auf diese Weise auch bei schweren Diabetikern Gichtanfälle prompt beseitigt, die vordem sich monatelang hinzuziehen pflegten.

In der vorhergehenden Auflage habe ich der Indikation und Prophylaxe chirurgischer Eingriffe beim Diabetiker ein besonderes Kapitel gewidmet. Ich habe mich damals bereits in dem Sinne geäußert, daß die Indikationen für chirurgische Eingriffe bei Diabetikern nicht wesentlich mehr einzuschränken sind als bei Nichtdiabetischen. Heute kann ich angesichts der großen Erfolge der Insulinbehandlung ganz klar meine Auffassung dahin aussprechen, daß in der Indikationsstellung zu operativen Eingriffen bei Diabetikern keine anderen Gesichtspunkte Geltung haben dürften wie bei Stoffwechselgesunden, die Möglichkeit einer sachkundigen Diät-Insulinbehandlung vorausgesetzt. Ja, ich habe sogar in zahlreichen Fällen den entschiedenen Eindruck gewonnen, daß die Heilungstendenz bei richtig insulinischen Diabetikern sogar größer scheint als bei Nichtdiabetikern.

In Fällen, in denen keine dringende Indikation zum sofortigen chirurgischen Eingriff vorliegt, und in welchen eine ein- oder mehrtägige Stoffwechselbeobachtung zulässig erscheint, empfiehlt es sich, den Grad der Hyperglykämie, der Glykosurie und wenn möglich die Toleranzgröße zu bestimmen, um dann mit dreisten Insulingaben und genau eingestellter Kost so schnell wie möglich eine normale Stoffwechsellage zu erzwingen. Die Insulinbehandlung soll auch am Operationstage und den darauffolgenden Tagen nicht unterbrochen werden. Nicht Chloroform-, sondern Äthernarkose! Nach Operationen, die nachher eine flüssige Kost erfordern, empfiehlt sich die Einschaltung von Hafertagen oder von gemischten Amylaceentagen, die den Verdauungsapparat wenig belasten.

Eine möglichst energische Insulinierung, die über die Erzielung der Aglykosurie noch hinausgeht, befördert zweifellos die Heilung der Operationswunde, infolge des dem Insulin zweifellos eigenen protoplasmaaufrichtenden Prinzips. Ein postoperatives Coma darf nicht mehr vorkommen!

In Fällen, die keinen Operationsaufschub zulassen und sofortigen Eingriffs bedürfen, wie das z. B. der Fall ist bei schwerer akuter Appendicitis, bei Cholecystitis phlegmonosa, bei perforiertem Ulcus, bei Verletzungen u. dgl. mehr, kann man bei sicher vorhandener Glykosurie sogleich mit der Insulinierung beginnen, selbst auf die Gefahr hin, daß

sich eine hypoglykämische Reaktion einstellt, die ja in der Regel erst nach 2—3 Stunden, also nach vollendeter Operation in Frage kommt, und leicht beseitigt werden kann. 20—30 Einheiten können in solchen Fällen unbedenklich eingespritzt werden. Besteht eine stärkere Acidose im Harn, so darf auch unbedenklich mehr gegeben werden. Eine viel größere Sicherheit in der Dosierung verschafft natürlich die Kenntnis des Blutzuckerspiegels, der ja in kurzer Frist, meist noch vor der Operation, bestimmbar ist. Liegt derselbe nahe der Norm, so wird man in der Regel mit etwa 10 E. vor der Operation auskommen, liegt derselbe höher, über 0·2—0·3 %, so kann man zunächst ohne Bedenken die oben erwähnten Dosen applizieren und sich dann die Einstellung auf die richtige Tagesdosis erst nach der Operation vorbehalten.

Einige besondere Bemerkungen erfordert die Gangrän bei Diabetikern. Hier ist die Frage der Gefäßversorgung des erkrankten Gebietes von größter Wichtigkeit. Denn es ist kein Zweifel, daß die primäre Ursache der Extremitätengangrän in der mangelhaften Gefäßversorgung infolge von arterieller Mediaverkalkung gelegen ist, nicht in der Hyperglykämie, worauf vor allem König sen. und andere Chirurgen eindringlich hinwiesen. Mit der Röntgenplatte läßt sich das besonders schön nachweisen, und ich habe bei keinem einzigen meiner Fälle von diabetischer Gangrän die typische Sklerose der zuführenden Arterien auf der Röntgenplatte vermißt, selbst wenn die zuführenden Arterienpulse fühlbar blieben. Die Glykosurie spielt dabei nur eine ganz sekundäre Rolle, ja sie kann sogar bei Diabetischen mit hoher Toleranz zur Zeit des Eingriffs fehlen. So kann dann die diabetische Komplikation ganz übersehen werden, oder aber sie kann überhaupt völlig fehlen. Es handelt sich eben in der Regel nicht um diabetische Gangrän, sondern um sklerotische Gangrän bei Diabetikern. In diesen Fällen darf darum auch nur dann ein therapeutischer Insulinerfolg erwartet werden, wenn die diabetische Komponente, die Hyperglykämie, eine beträchtliche Rolle spielt.

In der Regel pflegt freilich mit dem Auftreten der Gangrän auch eine vorhandene diabetische Stoffwechselstörung zuzunehmen: die Toleranz sinkt, und die Acidosis kann unter Umständen einsetzen sogar bei Fällen, die zweifellos von Haus aus leichte Diabetiker sind. In solchen Fällen kann dann unter Umständen mit Entfernung des Gangränherdes der Diabetes wieder zu seiner wahren leichten Natur zurückkehren, die Glykosurie sinkt oder verschwindet schnell, ebenso die Acidosis. Hierher gehören auch, meines Erachtens, jene beiden von Franz König seinerzeit mitgeteilten Fälle. Das waren keine schweren Diabetiker, die durch die Operation in leichte verwandelt wurden, sondern leichte Diabetiker,

die nach Entfernung der ihren Stoffwechsel schädigenden Gangrän wieder ihren wahren Charakter offenbarten! In solchen Fällen wird man natürlich heute vor dem Eingriff insulinieren!

Daß die Insulinbehandlung auch bei den schwersten Formen von diabetischem Karbunkel sowie von allgemeiner Staphylokokkensepsis, Fälle, die früher in der Regel verloren waren, schöne Heilerfolge erzielt, zeigen folgende beiden Beobachtungen meiner Stoffwechselabteilung:

Fall 1. Leo Bar..., 40jähr. Kaufmann. Mutter, Vater und eine Base des Vaters im Alter an Diabetes erkrankt. Patient hatte 1918 Lues, wurde mit 3 Kuren behandelt, war darnach immer negativ. 1921 „gastrisches Fieber". Seit 1919 klagt Patient über Mattigkeit und Abnahme der Arbeitskraft; es wurden damals 4% Zucker festgestellt, die in der folgenden Zeit bei KH-Beschränkung auf $1^1/_2$%, zuweilen selbst ganz zurückgingen. 1922 starkes Hautjucken, 1923 eine Zeit lang starker krampfartiger Husten. Im letzten Jahre zunehmender Durst und Vermehrung der Harnmengen, seit 2 Jahren Abnahme der Potenz. Vor 4 Monaten Nackenkarbunkel, der auf Insulinkur gut heilte. Einige Wochen vor der Aufnahme entwickelte sich ein neuer erheblich größerer Karbunkel, der bis zu Faustgröße anschwoll. Da trotz kleiner Inzisionen und Saugbehandlung der Karbunkel immer größer und das Allgemeinbefinden immer schlechter wurde, ließ Patient sich ins Krankenhaus aufnehmen, wo auf der chirurgischen Abteilung ein großer Kreuzschnitt gemacht und Patient dann zur Weiterbehandlung am 1. Januar 1924 auf die innere Abteilung verlegt wurde.

Befund: Mittelgroßer, fettleibiger Mann von ausgesprochen septischem Habitus. Gut faustgroßer inzidierter Karbunkel im Nacken, mit bis tief in die Muskulatur gehenden Nekrosen. Milz wegen der sehr fettreichen Bauchdecken nicht zu beurteilen. Septisches Fieber bis 39·1, Blutzucker 0·316%; bei 60 KH und 40 Einheiten Insulin 68·7 *g* Zucker, 11·9 *g* β-Oxybuttersäure, 2·36 *g* Ammoniak. Am 3. August bei 100 Einheiten Insulin und 60 KH noch 51·4 *g* Zucker, 17·4 *g* β-Oxybuttersäure und 4·13 *g* Ammoniak. Erst mit 150–170 Einheiten gelang es, völlige Aglykosurie und Acidosefreiheit zu erzielen. Da die Abstoßung der Nekrosen und Heilung des Karbunkels schlecht fortschritten, wurde Patient ins Dauerbad gelegt. Aber auch hier entwickelte sich zunächst eine septische Thrombose in beiden Waden, dann ein schwerer pustulöser Hautausschlag an Rücken und Gesäß, kleine Panaritien an den Fingern, sowie schließlich ein riesiger, tief in die Muskulatur greifender, fast kindskopfgroßer Karbunkel am Rücken, obwohl Patient durch Insulin dauernd zucker- und acidosefrei gehalten wurde. Schließlich schwere allgemeine Staphylokokkensepsis, die im Verlauf von 5 Monaten unter ständiger Insulinierung abheilte! Patient ist heute ein beruflich tätiger, mittelschwerer Diabetiker.

Fall 2. Bruno Arnh..., 30jähr. Fräser. Keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie, sonst stets gesund. Seit Ende Oktober 1923 starker Durst, Hunger, Abmagerung und Mattigkeit. Der Arzt stellte Zucker fest, Menge unbekannt. Anfangs auf KH-Beschränkung Rückgang der Glykosurie, in der letzten Zeit aber trotzdem 3–4% Zucker, weswegen Patient ins Krankenhaus kommt. Seit Beginn der diabetischen Beschwerden besteht eine hartnäckige Furunkulose.

1. Beobachtung, vom 24. März bis 3. Mai 1924. Blutzucker 0·275%. Im Harn bei 120 KH 146 *g* Zucker, 25·8 *g* β-Oxybuttersäure, 3·76 *g* Ammoniak; am 2. KH-freien Tag 69 *g* Zucker, 17·9 β-Oxybuttersäure, 4·32 *g* Ammoniak. Darauf Insulinkur eingeleitet. Bei einer Einstellung auf 7·4 *g* N, 24 KH und 1600 Calorien waren dauerd etwa 120 Einheiten Insulin erforderlich, um den Kranken zucker- und acidosefrei zu halten. Die Furunkulose

ging in 2–3 Wochen völlig zurück. Patient wurde mit der Anweisung einer intermittierenden Insulinbehandlung entlassen, da eine dauernde aus wirtschaftlichen Gründen nicht möglich war.

2. Beobachtung, vom 14. Juli bis 8. Sept. 1924. Patient ist mit der verordneten knappen KH-Einstellung nicht ausgekommen, der Zucker hat schnell wieder zugenommen, desgleichen die Furunkulose. Am 11. Juli erkrankte Patient mit heftigen Schmerzen, die erst am rechten Rippenbogen, dann im Kreuz und dann in der Brust saßen. Keine Erkältungserscheinungen. Zunehmende Mattigkeit, dauerndes Erbrechen, Temperatur nicht gemessen. Seit dem Morgen des 14. Juli zunehmende Atemnot, derentwegen sich Patient sofort aufnehmen läßt, weil er aus seinem früheren Krankenhausaufenthalt über den Ernst dieser Erscheinung unterrichtet ist. Bei der Aufnahme ist Patient ganz verfallen und ausgetrocknet, hat tiefe Kußmaulsche Atmung und Cyanose, ganz weiche Bulbi, aber noch völlig klares Bewußtsein. Hohes remittierendes Fieber zwischen 37 und 39·5°, für das außer einer leichten Milzschwellung und einer ausgedehnten Furunkulose kein Befund vorliegt. In den Blutplatten wachsen Staphylokokken! Blutzucker 0·342%. Die Kreislaufschwäche und Comaerscheinungen gehen auf Cardiotonica, reichliche KH-Zufuhr (Himbeersaft) und 4mal 50 Einheiten Insulin in wenigen Stunden zurück, das septische Fieber schwindet zugleich mit der Milzschwellung langsam im Verlauf von 2 Wochen unter ständiger Insulinbehandlung. Während in den ersten Tagen bei Zufuhr von 60 KH und 150 Einheiten Insulin noch ca. 30 *g* Zucker und gegen 3 *g* Ammoniak ausgeschieden wurden, konnte der Kranke 8 Wochen später voll arbeitsfähig, ohne Furunkulose, bei Zufuhr von 24 KH und 65 Einheiten Insulin zucker- und acidosefrei mit 11 *kg* Gewichtszunahme entlassen werden. Er spritzt sich seitdem sein Insulin selber und ist weiter zucker- und beschwerdefrei und schließlich von seinem Infekt völlig geheilt entlassen worden.

Die Behandlung des kindlichen Diabetes mit Insulindiättherapie ist ungemein dankbar. Ein relativ insulinrefraktäres Kind habe ich unter meinen zahlreichen Fällen bisher niemals erlebt, und es erweckt den Eindruck, als ob diabetische Kinder der Insulinwirkung in ganz besonderem Maße zugänglich seien. Es hat mich oft überrascht, wie Kinder mit hoher Hyperglykämie und stärkster Acidose schon nach wenigen Stunden der drohenden Comagefahr durch die Insulinbehandlung entrückt wurden, um in 2–3 Tagen dann völlig zucker- und acidosefrei zu sein und von geradezu überraschender Frische! Das weitere Schicksal dieser kleinen Patienten ist dann allein abhängig von ihrer Disziplinierbarkeit hinsichtlich Diät-Insulinbehandlung und dem Verständnis ihrer Umgebung hierfür. Ob sie ein ganzes Leben lang in so guter Verfassung gehalten werden können, wie seit Beginn der Insulinära bis zum heutigen Tag, muß die Zukunft zeigen.

Die Technik der Insulinierung und diabetischen Einstellung unterscheidet sich im Prinzip von dem Verfahren bei Erwachsenen lediglich dadurch, daß dem Kinde größere Eiweißmengen, bis zu 2–3 *g* Eiweiß pro 1 *kg* Körpergewicht, und höhere Calorienmengen im Interesse der Wachstumsvorgänge je nach Lebensalter und Konstitution zugebilligt werden müssen, wie wir das bereits oben erläutert haben.

VI. Seltenere Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel.

Außer dem rechtsdrehenden, reduzierenden, vergärenden Monosaccharid, dem Traubenzucker, können im Harn seltenerweise auch noch andere Kohlenhydrate eine gewisse Bedeutung gewinnen. Die spontane **Laktosurie,** wie wir sie bei Schwangeren am Ende der Gravidität sowie bei Wöchnerinnen beobachten können, also die Ausscheidung von rechtsdrehendem, reduzierendem, aber nicht vergärendem Milchzucker, der aus der Brustdrüse stammt und sogar bis zu 4% im Harne vorkommt, ist ein physiologisches Vorkommnis und nicht zu verwechseln mit dem Diabetes der Schwangeren (s. S. 204).

Eine gewisse pathologische und vor allem auch differentialdiagnostische Bedeutung gegenüber dem Diabetes kommt dagegen der spontanen Ausscheidung von Pentose und Lävulose zu.

A. Die Pentosurie.

Diese Stoffwechselanomalie wurde 1892 von Salkowski[1]) bei einem morphiumsüchtigen Neurastheniker im Harn entdeckt, an dem M. Jastrowitz die auffällige Beobachtung gemacht hatte, daß er stark reduzierte, aber nicht vergärte und optisch inaktiv war. Salkowski vermochte den Nachweis zu erbringen, daß es sich dabei um ein Monosaccharid mit 5 Kohlenstoffatomen handelte, der zwar mit den Hexosen die reduzierende Eigenschaft gemeinsam hat, sich sonst aber in chemischer und physiologischer Hinsicht wesentlich von ihnen unterscheidet. Pentosen kommen in der Natur vor als Arabinose, Xylose, Ribose und Lyxose, u. zw. in der Regel als hochmolekulare Polysaccharide oder Pentosane im Pflanzenreich und in lockererer Bindung an Nucleoproteide im Tierreich[2]). Die als Pentosurie be-

[1]) Salkowski u. Jastrowitz, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1892, Nr. 19 und 32. — [2]) Siehe darüber das Referat von F. W. Bach über Pentosen und Pentosane. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 4.

zeichnete Ausscheidung von Pentosen im Harn ist eine recht seltene Stoffwechselanomalie und Klercker[1]) konnte bis 1912 aus der gesamten Literatur nur 37 Fälle zusammenstellen: 9 davon traten familiär auf und verteilen sich auf 4 Familien. Die späteren Beobachtungen flossen gleichfalls spärlich. Auffallend ist die Häufung von 7 Fällen in einem Jahr in der Beobachtung von Cammidge u. Howard[2]), den ersten in England überhaupt bekannt gewordenen Fällen von Pentosurie. 2 von diesen 7 Pentosurikern waren Griechen (Vater und Sohn), 3 Juden (darunter Onkel und Neffe, in deren Familie Diabetiker wiederholt vorgekommen waren), 2 waren Engländer.

Die Erkennung dieser Stoffwechselanomalie geschieht lediglich durch die chemische Untersuchung des Harnes, welche durch die Identifizierung der Pentose zu ergänzen ist.

Der Harn fällt zunächst dadurch auf, daß er beim Kochen mit Fehlingscher Lösung anfänglich klar bleibt, dann aber nach längerem Sieden plötzlich eine schußweise Reduktion erkennen läßt (Salkowski). Der Harn vergärt nicht, wenigstens nicht mit reinem Saccharomyces apiculatus, bildet mit Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung schöne citronengelbe Osazonnadeln, deren Schmelzpunkt bei 159—160° liegt und nicht wie beim Traubenzucker erst bei 204°, die in heißem Wasser löslich sind und erst beim Erkalten ausfallen, während sich die Osazonnadeln des Traubenzuckers schon in der heißen Lösung abscheiden. Ihr N-Gehalt beträgt 17·02%. Der pentosenhaltige Harn ist inaktiv, da die Harnpentose nach den schönen Untersuchungen von C. Neuberg[3]) eine optisch-inaktive, racemische Arabinose darstellt. Diese Tatsache hat insofern ein ganz besonderes wissenschaftliches Interesse, als hier eine bisher ganz einzige Ausnahme von der für alle Lebewesen gültigen Erscheinung vorliegt, daß sie nur optisch-aktive Körper bilden und racemische Substanzen, das sind solche, die aus rechts- und linksdrehenden Komponenten zusammengesetzt sind, in optisch-aktive zerlegen. Das Vorkommen der d-Xylosegruppe im Pentosurikerharn (E. Zerner u. Waltuch[4]) ist umstritten. In den Geweben unseres Körpers, nämlich in den Nucleoproteiden der Zellkerne, kommen ebenfalls Pentosen vor, aber das sind offenbar Pentosen anderer Art als die Harnpentose, nämlich l-Xylose (C. Neuberg[5], J. Wohlgemuth[6]).

---

[1]) Klercker, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 108, S. 277. — [2]) Cammidge u. Howard, Brit. med. Journ. 1920, Nr. 3125, S. 777. — [3]) C. Neuberg, Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1900, Bd. 33, S. 2243. — [4]) E. Zerner u. R. Waltuch, Bioch. Z. 1913, Bd. 58, S. 410. — [5]) C. Neuberg, Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1902, Bd. 35, S. 1467. — [6]) J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. phys. Chem. 1903, Bd. 37, S. 475.

Klercker hat auf Grund seiner Studien an zwei pentosurischen Geschwistern gezeigt, daß die Neubergsche Erfahrung nicht ohne weiteres verallgemeinert werden darf. Die beiden Isomeren der d- und l-Arabinose können offenbar von verschiedenen Pentosurikern in verschiedenem Verhältnis zu einander ausgeschieden werden. So schied z. B. einer seiner Fälle ein Gemisch der beiden d- und l-Komponenten mit der l-Komponente im Überschuß aus, während die Pentose im Harne des zweiten Falles zur l-Arabinosegruppe gehörte. Die aus dem Harne isolierten Osazone waren in beiden Fällen rechtsdrehend. Im Gegensatz zu Neuberg ist Klercker der Meinung, daß die Guanylsäure des Pankreas nicht l-Xylose ist, sondern der d-Arabinose zugehört, und daß eine Umlagerung derselben zur l-Arabinose im Pentosenharn nicht außer dem Bereich der Möglichkeit liegt. Cammidge u. Howard konnten bei drei von ihren Fällen eine racemische Arabinose mit dem Schmelzpunkt von 164° rein darstellen. Die von ihnen beobachteten Tagesmengen betrugen 1·6—3·9 *g*.

Auch die in den Pflanzen vorkommenden Pentosane sind von der Harnpentose verschieden. Inaktive Arabinosen kommen in unserer Nahrung nicht vor. Wenn einem Gesunden inaktive Arabinose, also die Harnpentose in der Nahrung dargeboten wird, so wird sie im Stoffwechsel zerlegt und die optisch-aktive d-Arabinose erscheint im Harn (Neuberg u. Wohlgemuth[1]); die l-Arabinose wird sowohl im Tierversuch (Salkowski), als auch vom Pentosuriker (Bial u. Blumenthal[2]) als gewöhnliches Glykogen angesetzt. Diese letzteren Autoren konnten zeigen, daß die Pentosurie überhaupt gänzlich unabhängig von der Nahrung und den in ihr enthaltenen optisch-aktiven Pentosenverbindungen ist. Cammidge u. Howard vermochten durch Beschränkung der Eiweißzufuhr die Pentosenausscheidung von 3·2 *g* Tagesmenge auf 0·5 *g* herabzusetzen und beobachteten ein Wiederansteigen auf den Ausgangswert bei Erhöhung der Eiweißzufuhr. Der Pentosuriker baut offenbar seine Harnpentose auf synthetischem Wege im intermediären Stoffwechsel auf (Neuberg[3], Umber[4]).

Einen weiteren brauchbaren Anhaltspunkt für das Vorhandensein von Pentose im Harn gibt die Tollenssche Orcinprobe (s. Methodik am Schluß des Buches).

Die Identifizierung der Pentose kann als Phenylosazon nach Neuberg[5]) geschehen.

---

[1]) Neuberg u. Wohlgemuth, Zeitschr. f. phys. Chem. 1902, Bd. 35, S. 41. — [2]) Bial u. Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr. 1901, S. 349. — [3]) Neuberg, Verhandl. d. phys. Ges. 1901, 1902. — [4]) F. Umber, Ther. d. Gegenw. 1902, S. 20. — [5]) Neuberg, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1900, Bd. 33, II, S. 2243.

Die Pentosurie ist eine Stoffwechselanomalie aber keine Krankheit. Die praktische Hauptbedeutung ihrer Erkenntnis liegt in der differential-diagnostischen Abgrenzung dieser 5-Zuckerausscheidung vom Diabetes.

Fast alle Pentosuriker wurden zunächst für Diabetiker angesehen, und erst genauere chemische Untersuchung des Urins ergab, daß der ausgeschiedene Zucker ein solcher mit 5 Kohlenstoffatomen war. Die einzige Ähnlichkeit aber, die der Pentosuriker mit dem Diabetiker hat, ist die, daß sein Harn reduziert und mit Phenylhydrazin Osazone bildet. Es besteht jedoch keinerlei Beziehung zwischen den beiden Erkrankungen, wie das besonders die Beobachtungen von Blumenthal u. Bial ergeben haben. So zeigt der Pentosuriker, sofern er reiner Pentosuriker ist und nicht gleichzeitiger Diabetiker, in keiner Weise das normale Oxydationsvermögen für Kohlenhydrate irgend welcher Gattung herabgesetzt. Seine Niere ist nicht durchlässig für Traubenzucker, wird es aber unter dem Einfluß von Phlorizin, so daß dann beide Zucker nebeneinander ausgeschieden werden. Sein Blut enthält Traubenzucker im selben Maße wie das normale Blut und bildet mit seinem diastatischen Blut- und Lymphfermente aus dem Leberglykogen in normalen Grenzen Traubenzucker. Blumenthal u. Bial fanden im kreisenden Blute des Pentosurikers nach der Vergärung noch unvergärbare reduzierende Substanz, die Orcinreaktion gab. Es handelt sich dabei, auf Arabinose berechnet, um 0·08%. Da aber das normale Blut nach der Vergärung ebenfalls reduziert und Phloroglucin-, resp. Orcinprobe gibt, infolge seines Gehaltes als Glykuronsäure (P. Mayer), so genügt die vorerwähnte Angabe der beiden Autoren wohl noch nicht zum Beweise, daß im Blute des Pentosurikers Pentose kreist, so wahrscheinlich das an sich auch ist, Dextrose und Pentose kann gleichzeitig im Harn vorkommen (Salkowski u. Jastrowitz, Kaplan, Klercker, Cammidge u. Howard). Auch ein familiäres Alternieren von diabetischer Glykosurie und Pentosurie kann vorkommen (Klercker, Cammidge u. Howard).

Im übrigen unterscheidet sich der Harn des Pentosurikers weder der Zusammensetzung noch der Menge nach in irgend einer Weise vom normalen Harn. Die Anomalie im Stoffwechsel besteht lediglich in der Ausscheidung geringer Mengen einer Pentose; auch die klinische Symptomatologie bei der vorliegenden Anomalie ist keineswegs eine charakteristische. Es hat den Anschein, als ob neuropathische Anlage eine gewisse Rolle spiele; wenigstens waren die von Jastrowitz, Blumenthal und F. Meyer beobachteten Pentosuriker mehr minder ausgesprochen neurasthenisch veranlagt. Kreuzschmerzen, Mattigkeit, Kopfschmerz, Schwindel

und sogar ausgesprochene Neuralgien spielen vornehmlich in dem Meyerschen Fall eine recht hervorstechende Rolle. Dabei trat allemal eine Verringerung des Körpergewichts auf, die mit dem Aufhören der Pentosenausscheidung gleichzeitig mit den nervösen Symptomen wieder verschwanden, um nach einer schweren psychischen Erregung, zugleich mit Wiedererscheinen der Pentosurie, wieder von neuem aufzutreten. Daß diese Symptome jedoch nicht untrennbar mit der in Rede stehenden Stoffwechselanomalie zusammengehören, beweisen die Fälle von Bial, die beide überhaupt ohne jede krankhaften Symptome waren. Von einer eigentlichen klinischen „Symptomatologie" kann füglich bei der vorliegenden Stoffwechselanomalie nicht gut die Rede sein. A. Alexander ist der Meinung, daß unter Umständen Darmstörungen auf bakterieller Grundlage Pentosurie hervorrufen könne.

Die **Diagnose** der Erkrankung ist nur durch die Urinuntersuchung möglich und eigentlich nicht zu verfehlen, wenn man bei jedem reduzierenden Harn zugleich an die Möglichkeit einer Pentosurie denkt. Der Verdacht wird bestärkt, wenn nach Vergärung des Harnes noch stark reduzierende Eigenschaften bestehen bleiben und der Harn optisch inaktiv ist. Geringe Mengen von Pentosen können freilich bei Diabetikern und Verwendung von Bierhefe, wie wir gesehen haben, mitvergären.

Die Osazonbildung mit Phenylhydrazin kommt, wie erwähnt, sowohl den Pentosen als auch den Hexosen zu, gibt also an sich kein Unterscheidungsmerkmal. Erst genauere Prüfungen der entstandenen Osazone auf ihre Löslichkeit, ihren Schmelzpunkt und ihren N-Gehalt können zur Entscheidung über die vorliegende Zuckerart beitragen. Die erwähnte Tollensche Orcinprobe in der Salkowskischen Modifikation, bzw. die Neumannsche Probe (s. Methodik am Schluß), sichern die Diagnose. Die Differentialdiagnose zwischen Pentosurie und Glykosurie ist bedeutungsvoll und wenn der behandelnde Arzt sie nicht kennt, kann es ihm passieren, daß er einen Pentosuriker als Diabetiker lange Zeit mit unnützen Diätvorschriften und Kuren quält und ihn, wie das tatsächlich vorgekommen ist, ungerechtfertigterweise von der Aufnahme in Lebensversicherungen ausschließt.

Die **Prognose** einer Pentosurie quoad vitam ist nach allem, was wir bis heute darüber wissen, günstig. Diese Stoffwechselanomalie bringt weder, wie der Diabetes mellitus, eine Entwertung so kostbaren Nährmaterials, wie es die Kohlenhydrate sind, mit sich, noch scheinen irgendwie schädliche gleichzeitige Stoffwechselprodukte zu entstehen, die Leben oder Gesundheit gefährden. Ob ein Verschwinden der Anomalie möglich ist, läßt sich noch nicht sagen. Die Beobachtungen sind noch von zu kurzer Dauer und zu spärlich, um daraufhin irgend etwas Bestimmtes

behaupten zu können. Die Affektion scheint jedenfalls durchaus chronischer Natur zu sein, Klercker hat sie z. B. in seinen beiden Fällen neun Jahre hindurch verfolgen können. Sie kann aber auch, wie z. B. in dem Meyerschen Fall, vorübergehend wieder zum Verschwinden gebracht werden; ob dauernd, darüber fehlt uns, wie gesagt, die Erfahrung.

Die **Therapie** steht dieser Stoffwechselanomalie an sich machtlos gegenüber, und die Erfahrungen aller Beobachter haben nur erwiesen, daß irgendwelche Diätvorschriften, die Entziehung bestimmter Kohlenhydrate oder der Kohlenhydrate überhaupt, gänzlich zwecklos sind. Nach den Erfahrungen von Cammidge u. Howard kann durch Beschränkung der Eiweißzufuhr eine Beeinflussung der Pentosurie versucht werden. Im übrigen empfiehlt es sich, den Allgemeinzustand des Pentosurikers in möglichst günstige Bedingungen der Ernährung und Hygiene zu versetzen und somit auch den Ablauf der Verdauungs- und Stoffwechselvorgänge zu heben. Wenn es uns damit gelingt, auf den Ernährungszustand, das Körpergewicht und die neurasthenischen Beschwerden erfolgreich einzuwirken, scheint auch die Pentosurie abzunehmen, wenigstens ist das in dem Meyerschen Fall beobachtet worden. Wo überhaupt keine Störung des Allgemeinbefindens vorhanden ist, ist jede therapeutische Bestrebung von vornherein überflüssig.

B. Lävulosurie (Fructosurie).

Der Nachweis einer Lävulosurie, die als spontane Lävulosurie, als alimentäre und endlich diabetische Lävulosurie auftreten kann, wird geführt durch den Nachweis von Lävulose oder Fructose im Harn, eines 6-kohlenstoffhaltigen Monosaccharids, das sich dadurch vom Traubenzucker unterscheidet, daß es die Ebene des polarisierten Lichtes nach links dreht, und das im Pflanzenreich in freiem wie in gebundenem Zustand sehr verbreitet ist, zumal in gewissen Wurzelknollen (z. B. Topinambur) sowie in Früchten, ferner im Honig.

Der Urin eines Lävulosurikers reduziert also, vergärt und dreht links. Es ist also die Anwesenheit der Lävulose erwiesen, wenn die Linksdrehung eines Urins mit den durch Gärung und Reduktion erhaltenen Werten übereinstimmt und nach der Vergärung verschwunden ist. Dabei ist zu bemerken, daß infolge des stärkeren Drehungsvermögens der Lävulose gegenüber der Dextrose die Werte, die man bei der polarimetrischen Bestimmung für Traubenzucker erhält, durch Multiplikation mit dem Faktor 0·57 auf Lävulose umzurechnen sind. Der Reduktionswert, für Traubenzucker berechnet, ist mit 0·924 zu multiplizieren.

In solchen Fällen aber, wo neben dem Fruchtzucker Traubenzucker im Harn ausgeschieden wird, ist die Feststellung der Lävulose bedeutend erschwert. Hier kann eine Farbenprobe, die sog. Seliwanoffsche Reaktion, bei richtiger Ausführung brauchbare Anhaltspunkte geben für die Beurteilung der Frage, ob eine Differenz in Polarisation und Titration, bzw. Gärungswerten im Sinne einer Subrotation auf die Anwesenheit von Lävulose zu beziehen ist oder aber durch andere linksdrehende Substanzen (wie β-Oxybuttersäure, gepaarte Glykuronsäuren, Aminosäuren u. dgl.) verursacht wird.

Die **spontane reine Lävulosurie ist** offenbar eine höchst seltene Anomalie, und völlig einwandfrei nachgewiesen ist sie meiner Meinung nach nur in den Fällen von Schlesinger, Lépine u. Boulud, Neubauer, v. Moraczewski[1]) und Barrenschen[2]) aus der v. Noordenschen Klinik.

Diese Fälle von reiner spontaner Fruchtzuckerausscheidung haben auch eine weitgehende Ähnlichkeit miteinander. Sie litten ähnlich wie die echten Diabetiker an Durst und z. T. an infolge reichlicheren Trinkens vermehrter Harnmenge, waren aber sonst organisch gesund und hereditär mit Stoffwechselerkrankungen nicht belastet. Nur in dem Barrenschen Fall bestand gleichzeitig Fettsucht und starke hereditäre Belastung mit Diabetes, Fettsucht und Gicht. Dabei wies der Bruder gleichfalls eine Lävulosurie auf. Bei dem Lépine-Bouludschen Fall scheint sich die Störung im Puerperium entwickelt zu haben. Nur im Schlesingerschen Fall wird von einer gewissen Mattigkeit und gesteigerten Erregbarkeit berichtet, bei den anderen ist offenbar das Allgemeinbefinden wenig beeinflußt. Gemeinsam ist diesen Fällen, daß die an sich nicht sehr hochgradige Lävulosurie — die höchsten Werte hat Lépine mit 124 *g* Lävulose pro die beobachtet — vollkommen verschwindet bei kohlenhydratfreier Kost, daß sie ferner von der Traubenzuckerzufuhr unabhängig ist, hingegen nicht von der Lävulosezufuhr. Nur der eine von v. Moraczewski genauer beobachtete Fall scheint sich etwas abweichend zu verhalten. Besonders in dem von Neubauer sorgsam studierten Fall trat mit aller Deutlichkeit hervor, daß ein konstanter Bruchteil des genossenen Fruchtzuckers — mochten die Gaben groß oder klein sein, 15—17% — in den Harn überging; in dem Barrenschen Fall erschienen von 5—50 *g* Lävulose etwa 10% wieder im Urin. Eine Assimilationsgrenze in dem Sinne, wie sie gewöhnlich beim Diabetischen für

[1]) Schlesinger, Arch. f. exp. Path. 1903, Bd. 50, S. 273. Lépine u. Boulud, Revue de médicine 1904, S. 185. Neubauer, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1525. v. Moraczewski, Zeitschr. f. klin. Med. 1907, Bd. 64, S. 503. — [2]) H. K. Barrenschen, Bioch. Zeitschr. 1922, Bd. 127.

Traubenzucker zu erkennen ist, existiert offenbar nicht. Überhaupt lassen die bisher beobachteten Fälle von Lävulosurie eine engere Beziehung zum Diabetes mellitus nicht erkennen. Das Wesen der Störung ist noch keineswegs geklärt. Ob die Annahme Neubauers zu Recht besteht, daß schon unter normalen Verhältnissen immer ein gewisser Bruchteil des eingeführten Fruchtzuckers der Umwandlung in Glykogen entgeht und direkt zerstört wird und daß diese Fähigkeit des Organismus dem Lävulosuriker verloren gegangen sei, bleibt dahingestellt. Daß der Tierkörper in der Leber Lävulose restlos in Dextrose verwandelt, hat S. Isaac[1]) durch Durchblutungsversuche der künstlich überlebenden Leber erwiesen. Der Durchblutungsversuch des Hundemuskels machte ihm den Übergang der Lävulose in Lactacidogen (Lävulosediphosphorsäure, Embden) als Durchgangsstufe zur Glykogenbildung wahrscheinlich.

Diejenigen Fälle von Lävulosurie, in denen neben der vorherrschenden Lävulose noch Traubenzucker ausgeschieden wurde, man könnte sie zweckmäßig als **Fructo-Glykosurie** bezeichnen, und hierher gehören offenbar die von Seegen-Külz, May, Rosin u. Laband, Leo Schwarz, Lion beschriebenen Fälle[2]), scheinen sich auch symptomatologisch von der reinen Lävulosurie zu unterscheiden. Sie lassen z. T. hereditäre Beziehungen zum Diabetes mellitus erkennen, wie z. B. der Seegen-Külzsche, der Maysche und der Rosinsche Fall. Letzterer hatte außerdem rein diabetische Symptome: brennenden Durst, Kopfschmerz, Mattigkeit. Diese Fälle von Fructo-Glykosurie unterscheiden sich offenbar dadurch auch grundsätzlich von jenen reinen Fällen, daß die Zufuhr von Lävulose die Lävuloseausscheidung nicht steigert, wenigstens tritt das in den Fällen von May und von Rosin-Laband sehr evident hervor. Die Dextrose ist offenbar auch hier ohne Einwirkung auf die Fruchtzuckerausscheidung. Daß die kohlenhydratfreie Kost die Fruchtzuckerausscheidung zum Verschwinden bringt, gilt für alle Fälle und gibt die Richtschnur für die Therapie. Bei Diabetikern kann man verhältnismäßig häufig die Ausscheidung von Lävulose in geringen Mengen neben dem Traubenzucker konstatieren (Rosin u. Laband, L. Schwarz, Umber[3] u. a. mehr). Hier handelt es sich offenbar um alimentäre Lävulosurie, die unter

[1]) Isaac, s. Zeitschr. f. phys. Chemie 1914, S. 78. Med. Klin. 1920, Nr. 47. — [2]) Seegen, Zbl. f. med. Wissensch. 1884, S. 756. Külz, Zeitschr. f. Biolog. 1890, Bd. 27, S. 228. R. May, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1896, Bd. 57, S. 279. Rosin u. Laband, Zeitschr. f. klin. Med. 1902, Bd. 47, S. 182. L. Schwarz, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 76, S. 233. Diesen Fall rechne ich deshalb zu den Fructo-Glykosurien, weil die auf Traubenzucker berechnete Zuckerausscheidung 0·3% betrug, also die Lävuloseausfuhr demnach 0·17%, die Vergärung aber 0·25—0·30%! Lion, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1105. — [3]) Umber. Salkowski-Festschrift 1904.

Umständen eine ganz ansehnliche Höhe erreichen kann, vielleicht auch um Umlagerung des Traubenzuckers und Fruchtzuckers erst im alkalischen Harn. Bei einem meiner schweren Diabetiker betrug z. B. die Lävuloseausfuhr 25·17 *g*, bei einem Anstieg der Gesamtzuckerausscheidung auf 377·55 *g* nach einer Zulage von 100 *g* Lävulose. Es sind vorzugsweise die schweren Diabetiker, die Lävulose mit ausscheiden, wenn ihre Kohlenhydratzufuhr nicht geregelt ist (Umber). Daß die Inselinsuffizienz in einer ursächlichen Beziehung zur Lävulosurie stehen kann, beweist der im Kapitel Diabetes von mir geschilderte Fall eigener Beobachtung, in welchem eine Patientin, die durch eine ausgedehnte Pankreasnekrose des größten Teiles ihres Inselapparates beraubt war, weitere Inselstörungen zunächst mit Lävulosurie, dann mit insulärer Glykosurie beantwortete. Das Lävulosepolysaccharid, das Inulin, kann bei Diabetischen assimiliert werden oder dextrosuriesteigernd wirken, ohne Lävulosurie zu verursachen.

Die Beobachtungen von Neuberg u. Strauß, Lépine u. Boulud, Rosin u. Laband[1]), denen zufolge auch im Blutserum nachweisbare Mengen von Lävulose gefunden wurden, lassen sich vielleicht z. T. dadurch erklären, daß im Sinne der Entdeckungen von Lobry de Bruyn u. Alberda van Eckenstein aus dem physiologischen Traubenzucker der Gewebe durch die schwachalkalischen Einwirkungen der Gewebsflüssigkeiten bei Körpertemperatur auf den Traubenzucker durch molekuläre Umlagerung Lävulose entsteht.

Strauß[2]) hat zuerst die Beobachtung gemacht, daß eine mangelhafte Assimilation von Fruchtzucker direkt als Ausdruck einer gestörten Leberfunktion betrachtet werden kann und daß wir in der **alimentären Lävulosurie** ein Mittel zur Funktionsprüfung der Leber besitzen, eine Tatsache, die von einer Reihe von Nachuntersuchungen bestätigt wurde. Auch ich[3]) selbst habe in einer Reihe von Fällen alimentäre Fructosurie (nach Genuß von 100 *g* Lävulose 2 Stunden nach dem ersten Frühstück) bei Lebererkrankungen auftreten sehen, und halte dieselben für einen im Zusammenhang mit anderen klinischen Symptomen ganz brauchbaren Maßstab zur Beurteilung des Grades — nicht der Art — der gestörten Leberfunktion.

Diese alimentäre Lävulosurie kommt da am deutlichsten zum Ausdruck, wo entweder das Leberparenchym anatomisch entartet oder wenigstens — durch hochgradige Gallenstauung — erheblich geschädigt ist. Nach beseitigter Störung erlangt die Leberzelle offenbar ihre frühere

[1]) Neuberg u. Strauß, Fortschr. d. Medizin 1902; Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 36. Lépine u. Boulud, Compt. rend. 1901. Rosin u. Laband, l. c. — [2]) Strauß, Deutsche med. Wochenschr. 1901, Nr. 44, 45. — [3]) F. Umber, l. c.

Assimilationskraft wieder. Auch der Gesunde vermag übrigens nach Lävuloseverabreichung per os 0·1—0·7 *g* Lävulose im Harn wieder auszuscheiden (Wörner u. Reiß[1]), und Isaac vermochte beim Gesunden eine halbe Stunde nach Lävulosedarreichung noch relativ beträchtliche Mengen im Blut nachzuweisen. Er betont daher mit Recht den beschränkten diagnostischen Wert der Lävulosurie.

C. Heptosurie

ist von F. Rosenberger[2]) zeitweise in einem Fall, zusammen mit Traubenzuckerausscheidung, beobachtet worden. Auf die Heptosennatur des ausgeschiedenen Zuckers schloß er aus der Elementaranalyse und dem Schmelzpunkt der Osazone. Es handelte sich um einen reduzierenden, optisch inaktiven Zucker, der möglicherweise die racemische Form der von Leo seinerzeit in einem Diabetikerharn nachgewiesenen linksdrehenden Laiose darstellt. Die Kranke Rosenbergers hatte normale Harnmengen, keine Polydipsie und litt an Furunkulose nebst einer auffallenden milchkaffeebraunen Färbung der Haut. Die Zuckerausscheidung war auffällig schwankend, zeitweise wurde Dextrose, zeitweise Gemische von Dextrose und Heptose nachgewiesen. Bestimmte Wechselbeziehungen zwischen Kost, Zuckerausscheidung, Allgemeinbefinden bestanden nicht. Rosenberger hielt die Anwesenheit von Pankreassteinen mit daraus hervorgehender Schädigung des Organs für möglich.

---

[1]) Wörner u. Reiß, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 18. — [2]) F. Rosenberger, Zeitschr. f. phys. Chem. 1906, Bd. 49, S. 202; Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 88, S. 603.

VII. Diabetes insipidus.

I. Pathologie.

Der Diabetes insipidus beruht in einer Störung des Wasser- und Mineralstoffwechsels, die klinisch gekennzeichnet wird durch eine längerdauernde, krankhaft gesteigerte Harnflut bei gesunder Niere und konsekutivem quälenden Durst mit gesteigerter Wasseraufnahme. Der dünne, wasserhelle Urin, der sich in seinem specifischen Gewicht zwischen 1000 und 1004 zu bewegen pflegt, ist in der Regel zuckerfrei, also für die prüfende Zunge, das Zuckerreagens der alten Ärzte, im Gegensatz zum Zuckerharn geschmacklos = insipidus. Das führende Symptom ist die primäre Polyurie. Sie hat ihre Ursache in einer gesteigerten Wasserausschwemmung aus den Geweben und führt zu ihrer Wasserverarmung mit dadurch hervorgerufenem unersättlichen Durst, der Hauptbeschwerde des Kranken. Die Harnmengen können 5, 7, 16 *l* und mehr im Tag betragen. Trousseau sah sogar einen Kranken mit 43 *l* Urin! Der Harn stellt eine im Verhältnis zum Blut erhebliche hypotonische Lösung dar, und dementsprechend bewegt sich auch die Gesamtkonzentration der Moleküle im Harn, speziell diejenigen der Chloride, in der Regel unter der des Blutes. Diese Harnflut ist von der Wasserzufuhr ziemlich unabhängig, selbst bei erheblicher Flüssigkeitsbeschränkung bleibt die Polyurie bestehen. Das ausgeschwemmte Wasser wird bei fehlender Wasserzufuhr — im sog. Durstversuch — den Geweben des Körpers entnommen und führt hierbei zu einer erheblichen Wasserverarmung desselben sowie zur Eindickung des Blutes, dessen specifisches Gewicht bis um 17 %, dessen Eiweißgehalt bis auf 10·36 % und dessen Kochsalzgehalt im Serum bis auf 1·03 %[1]) ansteigen kann (Strubell, Veil, Socin), bei schnell absteigendem Körpergewicht. Die Folgen sind un-

[1]) Normaler Kochsalzgehalt des Serums 0·57 – 0·63 % bei gemischter Kost, also im Durchschnitt 0·60; nach Veil, Bioch. Zeitschr. 1918, Bd. 91, S. 270.

sägliche Durstqualen, Austrocknung aller Gewebe und Schleimhäute bei völlig versiegender Speichelsekretion und sinkender Perspiratio insensibilis, Übelkeit, Herzklopfen, selbst Delirien mit Temperaturerhöhung, Störungen, die die Fortsetzung der Wasserbeschränkung verbieten, die aber für den Diabetes insipidus geradezu pathognomonisch sind. Die Polyurie pflegt häufig einen nykturischen Charakter zu tragen. Sekundäre Störungen des Kreislaufapparates, Herzhypertrophie, Blutdruckveränderungen, pflegen durch die Erkrankung an sich, selbst nach jahrelangem Bestehen derselben, nicht ausgelöst zu werden, trotz der abundanten Flüssigkeitsbewegung. Wohl aber Unbehagen, Arbeitsunlust, Schlafstörungen, schon infolge der häufigen nächtlichen Miktionen, Übelkeiten, Brechreiz, Kopfschmerzen.

Die Gesamtausscheidung harnfähiger Substanzen beim Diabetes insipidus zeigt keine wesentliche Abweichung vom normalen Stoffwechsel. Der Konzentrationsgrad der einzelnen Salze in derartigen polyurischen Harnen sinkt bei beträchtlichen Graden der Erkrankung unter denjenigen den Blutes herab. Dagegen ist die Konzentration des Harnstoffes höher als im Blute. Schon daraus geht hervor, daß der Harn des Insipiduskranken nicht etwa nur ein einfaches passives Glomerulusfiltrat darstellt, dem die normale Eindickung durch Rückresorption in den Harnkanälchen fehlt (E. Meyer). Albuminurie gehört nicht zum Krankheitsbilde. Der Diabetes insipidus ist nicht zu verwechseln mit der primären Polydipsie gewisser Psychopathen, die gleichfalls zu abundanten Polyurien mit niedrigem specifischen Gewicht führen kann, ähnlich wie beim Diabetes insipidus, von dem sie differentialdiagnostisch manchmal nicht leicht abzugrenzen ist. Am zweckmäßigsten dient hierzu der Durstversuch, dessen Ergebnis beim Diabetes insipidus wir erwähnten. Bei der primären Polydipsie nimmt hierbei die Menge des Harns sofort ab, sein specifisches Gewicht steigt an, sogar bis zur Norm, das Körpergewicht sinkt dabei nur unbedeutend, die molekuläre Konzentration des Kochsalzes im Serum steigt nur wenig an.

Prüft man die Harnmengen und Urinkonzentrationen eines nierengesunden, normalen Menschen bei freigewählter Kost und Flüssigkeitszufuhr, so findet man Schwankungen der Harnmenge und der Gesamtkonzentration seines Urins. Wenn man den nierengesunden Normalen auf eine in bezug auf Stickstoff und Salze gleichmäßig zusammengesetzte Standardkost einstellt, so zeigt er schon innerhalb weniger Tage eine Konstanz der Menge und Gesamtkonzentration des Harnes mit nur sehr geringen Schwankungen. Legt man zu einer derartigen Standardkost Eiweiß oder Kochsalz zu, so verhält sich der Gesunde zwar verschieden je nach der Zusammensetzung der Standardkost und entledigt sich mehr

oder weniger schnell der Zulagen unter Anstrebung seines Gleichgewichts, aber er variiert immer bei der Ausscheidung der genannten Zulagen die Harnkonzentration, in geringerem Maße die Harnmenge. Das Kochsalz wirkt beim Gesunden innerhalb weiter Grenzen nicht diuretisch. Der Diabetes insipidus dagegen verhält sich ganz anders: Eine erhöhte Kochsalzzufuhr vermehrt die Wasserdiurese stark. Dabei steigt aber die Gesamtkonzentration des Urins nur in geringem Maße, und die Eliminierung der Stoffe geschieht im wesentlichen durch eine vermehrte Wasserausscheidung.

Die Herabminderung der Harnkonzentration, die E. Meyer[1]), welcher diese Verhältnisse zuerst in eingehenden funktionellen Prüfungen geprüft hat, auf eine Konzentrationsschwäche der Niere bezieht, und zu deren Erklärung Lichtwitz[2]) eine Schädigung der Partiarfunktion der Kochsalzkonzentrierung in der Niere annimmt, kann im Fieber völlig verschwinden und kann durch Narkotica sowie durch erhebliche Belastung wieder bis zu einem erheblichen Grad erhöht werden. Forschbach[3]) ist daher geneigt, die mangelhafte Harnkonzentration beim Diabetes insipidus lediglich durch die Ausscheidung abnorm großer Wassermengen zu erklären, die die unter einem pathologischen Reizzustand stehenden wassersecernierenden Elemente der Niere absondern, nicht aber mit einer verminderten Konzentrierfähigkeit des Organs, und Grote[4]) drückt einen ähnlichen Gedanken aus, wenn er sagt: Die Niere kommt nicht dazu, ihre Konzentrationsfähigkeit auszunützen, weil sie immer unter einem überschießenden Wasserangebot steht.

Indessen darf man, auch nach meiner Uberzeugung, die Konzentrationsverminderung im Urin als wesentliches Symptom beim Diabetes insipidus neben den geweblichen Störungen im Wasser- und Salzhaushalt nicht unterschätzen. Wir werden bei unseren klinischen Beobachtungen immer wieder auf das Bestehen eines herabgesetzten Konzentrationsvermögens gestoßen, als auf ein wichtiges konstantes, wenn auch, wie Veil richtig hervorhebt, in seiner Ausgeprägtheit schwankendes Symptom.

Der Vorgang der gesteigerten Wasserflut bei Diabetes insipidus ist aber ein komplizierter und spielt sich nicht nur in der Niere ab. Das Gewebe hat dabei eine sehr wichtige Rolle und retiniert offenbar

[1]) Erich Meyer, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905, Bd. 83. Fortschr. d. Deutschen Klinik 1912, Bd. 2, S. 271. Med. Klin. 1912, Nr. 45. Zeitschr. f. klin. Med. 1912, Bd. 74, S. 352. – [2]) Lichtwitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 65, S. 128. – Lichtwitz u. Stromeyer, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 116, S. 127. – [3]) Forschbach, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 77, Heft 3 u. 4. – [4]) L. R. Grote, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 122, S. 223.

Wasser schneller und leichter als normaler Weise, hält es aber auch offenbar weniger fest (W. H. Veil[1]).

W. H. Veil unterscheidet je nach dem Erhaltensein der Kochsalz-Eliminationsfähigkeit beim Diabetes insipidus zwei Erscheinungsformen desselben. Die häufigste ist nach seiner Meinung die hyperchlorämisch-hypochlorurische, die seltenere die hypochlorämisch-hyperchlorurische Form. Der Gesunde erfährt durch Zufuhr von 10 bis 20 *g* Kochsalz eine Hydrämie durch Wasserzufuhr aus den Geweben ins Blut (physiologische Kochsalzreaktion Veils), der hyperchlorämisch-hypochlorurische Diabetes insipidus-Kranke dagegen eine Wasserverarmung des Blutes (pathologische Kochsalzreaktion Veils). Ursache hierfür ist die mangelhafte Regulierung pes gesamten Wasser—Salz-Austausches im Sinne einer Störung des normalen Wasserstromes aus den Geweben ins Blut. Wir wissen, daß die Insipiduspolyurie durch kochsalzarme Kost sinkt (Talquist[2]) und mit der Kochsalzzufuhr steigt (E. Meyer), und wir wissen, daß eine specifische Störung der Elimination der Chlorions durch den Urin beim Insipiduskranken bestehen kann, in Form einer relativen Ausscheidungsinsuffizienz der Nieren dem Chlor gegenüber (Lichtwitz). Es kann sich also schon im Hinblick auf die Kochsalz- und Chloreliminationsstörungen beim Diabetes insipidus nicht um einen einfachen Diuresereiz als Ursache der Polyurie handeln, sondern um eine allgemeinere Störung des Austausches zwischen Blut und Geweben, um Veränderungen der Bindung von Wasser und Kochsalz in den Geweben, die zur Hydrurie und zur Erhöhung der molekulären Konzentration und Kochsalzanreicherung im Blute führen. Kochsalzfreie Kost sowie Hypophysenextrakte beschränken in solchen Fällen die Hydrurie. Nach den Studien von Erich Meyer u. Meyer-Bisch[3]) besteht bei hyperchlorämischen Fällen von Diabetes insipidus offenbar dieselbe Konzentrationsstörung zwischen Blut und Nieren, wie zwischen Blut und Gewebe. Da aber nach ihren Beobachtungen durch verschiedene Eingriffe, so z. B. durch Hypophysininjektionen, die Erhöhung des Blutkochsalzspiegels dauernd beseitigt werden kann, und die übrigen Krankheitssymptome trotzdem unverändert weiterbestehen können, kann man der so häufigen Hyperchlorämie nicht gut eine primäre Rolle zuerkennen. Als hypochlorämisch-hyperchlorurische

---

[1]) W. H. Veil, Bioch. Zeitschr. 1918, Bd. 91,S. 317; Pysiol. u. Pathol. d. Wasserhaushalts. Ergebn. d. Inn. Med. u. Kinderh. 1923, Bd. 23. — [2]) Talquist, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 49. — [3]) Erich Meyer u. R. Meyer-Bisch, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 137. S. 225; Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 96, S. 469; Deutsche med. Wochenschr. 1924, Nr. 20, 22, 23.

Form des Diabetes insipidus faßt Veil die Fälle zusammen, die von jenem typischen, gewöhnlicheren Bilde durch die Art ihres Chlorwechsels abweichen, die sich auf Kochsalz- und Harnstoffzulagen wie normale verhalten. Auch Finkelenburg sowie Lichtwitz waren bereits auf solche Fälle aufmerksam geworden. Veil hat sogar eine besonders reichliche Kochsalzausscheidung im Harn solcher atypischer Fälle gesehen und spricht darum direkt von einer Hyperchlorurie. Solche Fälle sind nach seiner Auffassung durch Wirkungslosigkeit von kochsalzfreier Kost und Hypophysenextrakt gekennzeichnet. Im Durstversuch kommt es in solchen Fällen nicht zur Wasserverarmung des Blutes, dessen Eiweißgehalt hierbei nur etwa um 1% ansteigt, dementsprechend fehlt hierbei die Steigerung der Molen- und Kochsalzkonzentration im Blut, sowie die Gewichtsabnahme. Nach E. Meyer u. Meyer-Bisch handelt es sich in solchen Fällen nicht um eine primäre Wasserstörung in den Geweben, sondern um eine isolierte, ohne Gewebsstörung einhergehende, specifisch-sekretorische Nierenfunktionsstörung im Sinne einer verminderten Konzentrierungsfähigkeit der Niere gegenüber dem Kochsalz. Darum verhalten sie sich auch, ihrer Meinung nach, refraktär gegenüber den Hypophysenextrakten, deren Hauptangriffspunkt in den Geweben liegt.

Ich glaube, man muß sich in allen diesen Fragen vor Schematismus hüten. Es gibt Fälle, die ihrer ganzen Natur nach zweifellos zum Diabetes insipidus zu rechnen sind, die selbst bei kochsalzarmer Kost eine erhöhte Kochsalzelimination bei Hypochlorämie erkennen lassen, und bei denen trotzdem eine gute Pituitrinwirkung hervortritt. Ein weiter unten mitgeteilter Fall eigener Erfahrung legt davon Zeugnis ab. Wenn derselbe in längeren Perioden kochsalzarmer Ernährung durchschnittlich ca. 40 *g* Kochsalz im Harn ausscheidet und dabei eine Kochsalzkonzentration von 0·69% im Urin erreicht, so kann man gewiß nicht von mangelhafter Kochsalzelimination sprechen. Trotzdem gelingt es hier jedesmal — auch in mehrmonatigen Abständen — durch Pituitrin die Harnmenge und sogar die Kochsalzausscheidung ganz gewaltig herabzudrücken! Ich bin überzeugt, daß hier der Kochsalzstoffwechsel nur eine sekundäre Rolle spielt und passiv dem von Pituitrin beeinflußten histiogenen Wasserwechsel folgt.

Nach meinen persönlichen Erfahrungen sind diese hyperchlorurischen Fälle häufiger als Veil annimmt.

Die Beobachtungen von Jungmann[1]), Czépai[2]) und Wagner[3])

[1]) Jungmann, Klin. Wochenschr. 1923. — [2]) Czépai, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1989. — [3]) Wagner, Klin. Wochenschr. 1924, S. 444.

weisen darauf hin, daß auch latente Fälle von Diabetes insipidus vorkommen, bei denen zwar keine exzessiven Urinmengen vorhanden sind, wohl aber eine dauernde Konzentrierungsunfähigkeit hinsichtlich der Kochsalz- und Chlorausscheidung, sowohl bei Kochsalzbelastung als bei Hypophysentherapie; Polyurie und sekundäre Polydipsie wird in solchen Fällen erst manifest, wenn die Konzentrationsunfähigkeit gegenüber Kochsalz so erheblich wird, daß eine Verhütung der Kochsalzanreicherung im Blut nur durch abundantere Wasserausscheidung kompensiert werden kann.

Vor allem die klinische Beobachtung deutet nun auf einen Zusammenhang dieser eigenartigen Störungen des Wasser- und Salzaustausches in den Geweben und Nieren beim Diabetes insipidus mit Schädigungen der Hypophysengegend. So zunächst die Beobachtung von E. Frank[1]) im Jahre 1910 an einem 39jährigen Patienten, der sich zwei Jahre zuvor in selbstmörderischer Absicht zwei Kugeln in die rechte Schläfe geschossen hatte, und bei dem sich dann ein echter, dauernder Diabetes insipidus entwickelte. Die Röntgenbilder zeigten ein Projektil in der Medianlinie, von oben her in den hinteren Teil des Eingangs der Sella turcica hineinragend. Dabei entwickelte sich bei dem Patienten eine zunehmende Adipositas mit Rückbildung des Genitales.

Ein ähnlicher Fall ist 1916 von Marañon u. Pintos[2]) klinisch und anatomisch untersucht worden. Ferner hat Simmonds[3]) bald darauf in einem Fall von Diabetes insipidus in besonders schöner Weise den Zusammenhang mit einer Hypophysenerkrankung autoptisch klargelegt.

Bei einer 37jährigen Frau trat etwa zwei Monate nach Entfernung einer krebsigen Brustdrüse, gleichzeitig mit der Bildung von Carcinommetastasen in verschiedenen Körperregionen, darunter auch in der Hypophysis, eine hartnäckige, hochgradige, vorher sicher fehlende Polyurie auf. Die anatomische Untersuchung der Hypophysis ergab, daß der Hinterlappen derselben durch die Krebsmetastase völlig zerstört war. Die Neubildung reichte bis unmittelbar an die Pars intermedia heran, welche selbst, ebenso wie der Vorderlappen, völlig intakt geblieben ist. Daß das Hypophysensekret sich hier durch das Infundibulum in die Ventrikel ergossen haben könnte, ist deshalb unmöglich, weil die Neubildung den Zugang zum Infundibulum völlig abgesperrt hatte.

In der neueren Literatur finden sich weitere ähnliche Beobachtungen, die z. T. auch durch die gleichzeitig entwickelte Dystrophia adiposo-

---

[1]) E. Frank, Berl. klin. Wochenschr. 1910, 1912; Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 19, 20. – [2]) Marañon et Pintos, Nouvelle iconographie de la Salpetrière. 1916, 28. – [3]) M. Simmonds, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 127.

genitalis oder durch bitemporale Hemianopsie, seltener durch Akromegalie die Lokalisation der Erkrankung in die Hypophysengegend ermöglichen. Solche Beobachtungen sind von H. Oppenheim[1]), Nonne[2]), Benario[3]) und mir[4]) selbst u. a. in der Literatur niedergelegt worden.

Meine beiden eigenen, besonders charakteristischen Beobachtungen mögen zur Illustration dienen:

1. Diabetes insipidus mit gleichzeitig entwickelter regionärer (hypophysärer) Fettsucht und Amenorrhoe.

31jährige Schneiderin, Frl. B., die aus gesunder Familie stammt und früher nie krank war, erkrankte vor 5 Jahren an starkem Durst. Wenn sie denselben nicht sofort löschte, trat quälende Trockenheit im Halse auf und Luftbeklemmung. Der Durst ist in den letzten Jahren noch gestiegen, so daß sie durchschnittlich in 24 Stunden 7 *l* Flüssigkeit aufnehmen muß, besonders in der Nacht. Der Appetit dagegen ist seit 4 Jahren unverhältnismäßig schlecht geworden gegen früher, dabei hat Patientin zu ihrer Verwunderung an Gewicht erheblich zugenommen (50 Pfund in 5 Jahren). Der starke Fettansatz machte sich zuerst an den Brüsten, später auch am Leibe bemerklich, nicht an den Extremitäten. Mit dem Beginne des Leidens setzten die Menses 2 Jahre völlig aus, dann traten sie schwach, in 2–3monatigen Pausen wieder auf.

Allgemeine nervöse Störungen sind insofern beobachtet, als Patientin aufbrausend, launisch und unruhig geworden ist, so daß ihr z. B. das Stillesitzen sehr schwer wird. Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen waren nie vorhanden. Kein vermehrtes Schwitzen, im Gegenteil, trockene, heiße Hände.

Auffallender Haarausfall in den letzten Jahren.

Seit 2 Jahren besteht morgendliches Würgen und Aufstoßen, das in der letzten Zeit zu Schleimerbrechen geführt hat, das meist gallig und sehr bitter war. Auch nach dem Essen von festen oder heißen Speisen seit 1 Jahr Erbrechen nach voraufgehendem, durch Essen ausgelösten Hustenreiz. Dabei Sodbrennen, saures Aufstoßen, Magenschmerz, auch ohne Brechen, besonders spät abends und nachts. Seit 5 Wochen täglich 5 dünne Stühle und mehr.

Untersuchung ergibt hochgradige Fettansammlungen der Brüste und des Bauches. Arme und Beine sind im Gegensatz dazu mager. Schlaffe Muskulatur, phlegmatisches Wesen. Mammae und Bauchdecken palpationsempfindlich. Von seiten der Hirnnerven keinerlei Störungen. Völlig normales Gesichtsfeld, normale Sehschärfe.

Circulationsorgane völlig normal, Herzmasse (auch orthodiagraphisch) normal, Aktion regelmäßig, Töne rein, Puls weich; Blutdruck $\frac{100 \text{ syst.}}{75 \text{ diast.}}$ (Riva-Rocci).

Digestionsorgane ohne pathologischen Befund, abgesehen von abnormer Trockenheit der Zunge, dabei Speichelfluß, der durch Atropin beeinflußbar.

Nieren: Die tägliche Harnmenge ca. 8 *l*. Specifisches Gewicht übersteigt nicht 1004. Wasserhelle Farbe, frei von Eiweiß, Zucker und pathologischen Bestandteilen.

---

[1]) H. Oppenheim, Die syphilitischen Erkrankungen des Gehirns. Wien 1903. – [2]) Nonne, Syphilis und Nervensystem. Berlin 1909. – [3]) Benario, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 32. – [4]) Umber, 2. Auflage dieses Buches, 1914. Berl. klin. Wochenschr. 1921.

Zufuhr				Ausfuhr							
Ges.-Calor.	Cal. pro *kg*	N	Medikation	Urinmenge	spec. Gew.	Acidität	Ges.-N	Formol-N	NaCl	Kot-N	Bemerk.
1642	21·7	13·45	0·5 Carmin 3×tägl. $^1/_2$ *mg* Atropin	8800	1003	8·8	6·3	0·46	5·1		Kein Zucker ausgeschieden
1640	21·66	13·5	„	8600	1003	17·2	8·1	0·66	5·0		
1707	23	13·5	+ 100 Dextrose	8280	1003		6·5	0·45	5·0		
1633	21·41	12·8		8000	1003	6·0	8·9	0·67	4·7	5·3 *g* N (Kontrolle 5·2 *g*)	
1078	14·1	4·4	50 *g* Lävulose +0·015 Phlorizin	8670	1003	17.3	6·4	0·60	7·2		
2103	27·6	12·01		9400	1003	14·1	9·5	0·72	8.8		
1818	24·39	11·39	+ 10 *g* **NaCl** Durchfälle!	8600	1002		8·3		9·1		
1764	22·5	9·93	=	8100	1003	32·4	9·6	0·54	7·5		
Summe		90·98	0·5 Carmin				63·6			5·3	
							Summe 68·8 N				

N-Retention = 22·2 *g* in 8 Tagen!

Die Röntgenplatte der Schädelbasis ergibt eine deutlich verbreiterte Sella turcica, nichts von Usurierungen des Knochens.

Wassermannsche Reaktion im Blut negativ.

Daß die Konzentrationsfähigkeit der Nieren herabgemindert ist, zeigt der Kochsalzstundenversuch:

$^1/_2$7 Uhr	10 *g* NaCl in 300 *g* Schleim, dann stündlich 200 *g* Wasser getrunken!			
		absolut	relative Conc.	Gefrierpunkt
7–8 Uhr	300 *cm*³ Urin	0·4563 NaCl	0·1521 %	–0·358
8–10 „	600 „ „	1·3057 „	0·2176 %	–0·313
10–12 „	650 „ „	1·3232 „	0·2035 %	–0·333
12–2 „	900 „ „	1·8322 „	0·2040 %	–0·333
2–4 „	700 „ „	0·9828 „	0·1404 %	–0·263
4–8 „	3350 „ „	1·802 „	0·0538 %	

Durch subcutane Pituitringaben von 0·5 *g* sinkt die Harnmenge durch 3 Stunden hindurch prompt auf ca. $^1/_{10}$ der vorherigen Menge herunter, die Kochsalzkonzentration steigt dementsprechend in die Höhe und gleichfalls die N-Konzentration. Der Durst verschwindet dabei völlig und die seit Wochen leicht subfebrilen Temperaturen sinken zur Norm. Am Tage darauf setzen die Menses, 5 Wochen nach der letzten Periode ein, die sonst nur alle 2–3 Monate erfolgte! Durch 5 alle vier Stunden wiederholte Pituitrininjektionen an einem einzigen Tage gelang es, während 2 Wochen, die Patentin noch in unserer Beobachtung stand, völlig von ihren Krankheitssymptomen freizuhalten.

Fälle dieser Art sind wiederholt beschrieben worden (H. Strauß, Erich Meyer, Redslob-Seiler, Kahlmeter, Kleeblatt, Hoppe-Seyler, K. Motzfeld, G. Marañon u. a.).

Solche Beobachtungen weisen darauf hin, daß die dem Diabetes insipidus eigentümlichen Störungen nicht, wie man früher mit D. Gerhardt[1]) glaubte, letzten Endes in den Nieren, sondern in dem Centralnervensystem ihren ursächlichen Sitz haben, u. zw. offenbar in der Hypophysengegend, von wo aus der Wasser- und Salzaustausch in den Geweben gesteuert wird.

Ob hierbei die Hypophyse selbst, bzw. die Pars tuberalis der Infundibulargegend, d. h. die Epithelüberkleidung der ventralen Flächen des Hypophysenstiels, des Infundibulums und des Tuber cinereums den eigentlichen Ausgangspunkt der Störung darstellt, und zu einem Versiegen des Infundibularinkretes führt, in welchem E. Frank geneigt ist, das Wesen der Krankheit zu suchen, oder ob die Ursache hierfür in einer Läsion des Tuber cinereum der Regio subthalamica im Zwischenhirn zu suchen ist (Leschke[2], Lewy[3]), Camus u. Roussy[4]) ist heute noch Kontroverse. Manches läßt sich zu gunsten der ersten Auffassung anführen, manches zu gunsten der zweiten, besonders die Beobachtung von Camur u. Roussy, denen es gelang, durch eine „Piqûre hypothalamique" im Tierexperiment Polyurie zu erzeugen. Aber die Erfahrung (Houssay u. Carulla[5]), Bailey u. Bremer[6]), daß die durch Einstich in den Hypothalamus erzeugte Polyurie in unveränderter Stärke und Dauer auch dann beobachtet wird, wenn zuvor oder nachher die Nieren völlig entnervt wurden, sprechen jedoch dafür, daß die Läsion des Nervencentrums erst auf dem Umweg über ein von ihm gesteuertes Inkretorgan (Hypophyse?), also auf humoralem und nicht auf nervösem Weg wirke. E. Frank ist der Ansicht, daß der bei der Piqûre hypothalamique gesetzte Stich auch den epithelialen Überzug des Infundibulums und des Tuber mitverletzen müsse, den er als Bestandteil der inkretorisch wirksamen „Infundibulardrüse" ansieht, deren Unterfunktion den Symptomenkomplex des Diabetes insipidus auslöse. Mehr für den hormonalen, inkretorischen Mechanismus sprechen auch die auffälligen hemmenden Wirkungen des Hypophysenextrakts auf die Wasserausscheidung bei Gesunden und beim Diabetes insipidus-Kranken, wie wir sie seit v. d. Veldens Beobachtungen kennen.

[1]) D. Gerhardt, Der Diabetes insipidus. Nothnagels spec. Path. u. Ther., Wien 1899, Bd. 7. – [2]) E. Leschke, Zeitschr. f. klin. Med. 1919, Bd. 87, H. 3/4. – [3]) F. H. Lewy, Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 45. — [4]) Camus u. Roussy, Compt. rend. d. l. soc. d. biol. 1913, 75, 76; 1922, 86; Presse méd. 1914; Soc. d. neurol. Juni 1922. – [5]) Houssay u. Carulla, Compt. rend. d. séances d. l. soc. de biol. 1920, 83. – [6]) Barley u. Bremer, Arch. of internat. méd. 1921, 28.

Eine weitere Stütze für die hormonale Auffassung scheint mir ferner eine experimentelle Beobachtung von Cushing u. Schäfer. Sie konnten bei einem Hunde durch Transplantation seiner eignen Hypophyse ins Gehirn oder in den Musculus rectus abdominis eine Polyurie erzeugen, die bis zur Wiederentfernung, bzw. spontanen Resorption des Transplantates anhielt. Hier muß also gleichfalls eine hormonale Wirkung von dem Transplantat ausgegangen sein, allerdings mit entgegengesetztem Effekt infolge — wie man annimmt — des falschen Sekretionsweges.

Geht die gesamte Infundibulardrüse zu grunde, so kann gleichfalls eine Insipidus-Polyurie entstehen. In den 3 von Simmonds[1]) zuerst beschriebenen Fällen von Kachexia hypophyseopriva bestand in einem Falle eine auffällig hartnäckige Polyurie, und in den von Lichtwitz-Wagner[2]) mitgeteilten Fällen von Simmondsscher Krankheit entwickelte sich gleichfalls ein Diabetes insipidus.

Die gegenseitigen Beziehungen des Infundibularinkrets und der hypothalamischen Centren des benachbarten Zwischenhirns sind aber noch keineswegs restlos aufgeklärt, und es ist fraglich, ob es sich beim Insipidus nicht vielmehr um ein Zusammenwirken beider Ursachen, also um mit Lichtwitz-Wager zu sprechen, um einen neuro-endokrinen Mechanismus handelt, der die Partialfunktion der Niere und den Wasser- und Mineralstoffwechsel in den Geweben steuert.

Die Wirkungsweisen des Hypophysenextraktes auf den Wasser- und Salzstoffwechsel beim Gesunden und beim Diabetes insipidus-Kranken beanspruchen in diesem Zusammenhang besondere Bedeutung. Seit den ersten Beobachtungen von v. d. Velden[4]) am Menschen wissen wir aus zahllosen Erfahrungen der Klinik, daß wirksame Hypophysenextrakte (Pituitrin [Park, Davis & Co.], Hypophysin [Höchst], Pituglandol-Roche [Laroche]), die vor allem der Pars intermedia entstammen, die Harnflut bei gewissen Diabetes insipidus-Kranken aufheben können, so daß Polyurien von 10 *l* und mehr vorübergehend in Normalurien übergeführt werden. Damit verschwinden dann alle Beschwerden des Kranken, vor allem der Durst und die Trockenheit, die Perspiratio insensibilis stellt sich wieder ein, die Kranken vermögen wieder zu schwitzen, specifisches Gewicht und Kochsalzgehalt des Harns können dabei völlig wieder normal werden, ja sogar letzterer über 1 % steigen. Dabei können osmotischer Druck und Kochsalzgehalt des Blutes wieder völlig zur Norm absinken, infolge der durch die Injektion erzielten Hemmung der pathologisch gesteigerten Wasserabgabe.

[1]) M. Simmonds, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 180. — [2]) Lichtwitz, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1877. Wagner, Klin. Wochenschr. 1924, S. 444. — [4]) v. d. Velden, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 45.

Auch beim gesunden Menschen wird die Wasserdiurese durch die Injektion von Hypophysenpräparaten gehemmt, bei unverändert maximaler Konzentrationsfähigkeit der Nieren. Das gilt auch für die Wasser- und Salzausscheidungsverhältnisse im Volhardschen Wasserversuch beim Gesunden (Veil, Leschke, Saxl u. Brunn, Frank u. Steuding), und für die Euphyllin- und Novasuroldiurese (Frank). Es zeigte sich bei allen diesen Versuchen immer wieder eine durch gesteigerte Hormonzufuhr erzielte erhöhte Wasserbindung in den Geweben, bei ungestörter Salzelimination, also eine direkte Umkehr der Vorgänge beim Diabetes insipidus.

Die Hemmung der Diurese wird durch subcutane und langsame intravenöse Injektion der Hypophysenextrakte erzielt. Durch schnelle intravenöse Injektion kann die Diurese vorübergehend sogar gesteigert (Schäfer, Magnus, Herring), also eine Wirkungsumkehr des Inkretes erzielt werden („Parasekretion" Franks), die dann einzutreten scheint, wenn Hypophyseninkretmengen auf unphysiologische Weise in die Blutbahn einströmen, wie auch in den oben erwähnten Transplantationsversuchen von Cushing u. Schäfer.

Die Wirkung der Hypophysenextrakte erstreckt sich vermutlich auf Nieren (v. d. Velden, Frank, Fromherz) und auf Gewebe (Veil, Boenheim, Pehme, E. Meyer u. R. Meyer-Bisch[1]), deren gestörter Wasserregulationsmechanismus und die erhöhte Wasserbindung beim Zustandekommen des Diabetes insipidus eine wesentliche Rolle neben einer Austauschstörung zwischen Blut und Nieren spielen muß.

Alle diese Erfahrungen, die man mit der Injektion von Hypophysenextrakten am Gesunden und Kranken gemacht hat, weisen darauf hin, daß eine Hyposekretion des Inkrets der Hypophyse beim Zustandekommen dieser eigentümlichen, als Diabetes insipidus bezeichneten Störung des Wasser- und Salzaustausches in den Geweben, vielleicht kombiniert mit Konzentrierungsstörung der Nieren, eine wesentliche pathogenetische Rolle spielen muß. Dabei scheinen die Zwischenhirncentren von Bedeutung, sei es nun primär als Regulatoren des Infundibulumsekrets, sei es sekundär als Steuerung der Wasser- und Salzbewegung in Geweben und Nieren.

Die klinische Beobachtung muß daher in jedem Fall von Diabetes insipidus besondere Aufmerksamkeit auf die Hypophysen- und Zwischenhirngegend richten. Sorgsame neurologische und ophthalmologische Untersuchungen, Röntgenaufnahmen der Schädelbasis mit besonderer Berücksichtigung der Gegend der Sella turcica müssen mit der klinischen und Stoffwechselbeobachtung Hand in Hand gehen.

[1]) Robert Meyer-Bisch, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 25.

Man muß sich aber bewußt sein, daß in einer Reihe von Fällen bei Diabetes insipidus Veränderungen der Centralnervenorgane in keiner Weise zu ermitteln sind. Natürlich bleibt dann die Frage offen, ob rein funktionelle Störungen das Krankheitsbild hervorgerufen haben, oder ob neben centralen auch rein periphere Angriffspunkte eine Störung des Mechanismus, der Wasser- und Salzstoffwechsel in Geweben und Nieren beherrscht, möglich sind.

Die **Erblichkeit** des Diabetes insipidus, sowie sein Vorkommen in Familien, die mit Stoffwechselkrankheiten belastet sind, sprechen für die konstitutionelle Natur der Erkrankung.

So haben Weil, Vater und Sohn,[1]) das Schicksal einer solchen Familie durch 5 Generationen hindurch genau verfolgen können. Von 220 Familienmitgliedern dieser Familie litten nicht weniger als 35 an Diabetes insipidus, u. zw. nahm die Intensität der Vererbung in den Generationen zu. Die Erkrankungen der einzelnen Familienmitglieder begannen z. T. im Säuglingsalter und dauerten bis ins hohe Alter. Die längste nachweisliche Krankheitsdauer betrug 92 Jahre, ferner 87 und 83 Jahre. Abgesehen von der Polydipsie und Polyurie, die in 3 Fällen durch fieberhafte Erkrankungen vorübergehend verschwanden, bestand völlige Gesundheit. In einem Fall prüfte Weil jun. an einem 5jährigen Knaben dieser Familie die Konzentrationsfähigkeit der Nieren. Es stellte sich heraus, daß dieselbe bedeutend herabgesetzt war, wenn auch nicht aufgehoben, und es kann wohl nicht zweifelhaft sein, daß die Einreihung dieser Fälle unter die echten Formen des Diabetes insipidus gerechtfertigt ist, nur handelt es sich bei dem 5jährigen Kinde wohl noch nicht um eine vollentwickelte Störung.

Was das **Vorkommen** des Diabetes insipidus betrifft, so ist derselbe sowohl bei Säuglingen (Weil, Lichtwitz[2] u. a.) wie bei hochbetagten Greisen beobachtet und kann das ganze Leben hindurch bestehen. Am häufigsten tritt er bei Männern zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr auf. Speziell das akute Einsetzen der Erkrankung im Kindesalter scheint den Verlauf ungünstig gestalten zu können (Vierordt[3]). Ich selbst habe einen Fall von echtem Diabetes insipidus bei einem 10jährigen Mädchen in der früheren Auflage dieses Buches mitgeteilt, der unaufhaltsam tödlich verlaufen ist, unter dem Bilde schwerer Kachexie. Da, wo die Erkrankung bei geschlechtsreifen Individuen auftritt, pflegt in der Regel eine beträchtliche Herabsetzung der Potenz, auch Aufhören der Menstruation einzutreten. In einem meiner Fälle entwickelte sich die

[1]) Weil sen., Virchows Arch. 1883, Bd. 85. Weil jun., Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 93, S. 180. – [2]) Lichtwitz, Münch. med. Wochensch., 1902, Nr. 45. – [3]) H. Vierordt, Jahrb. f. Kinderheilk. 1888, S. 95.

Störung gleichzeitig mit dem Auftreten doppelseitiger Ovarialtumoren und verschwand nach der operativen Entfernung derselben (s. Fall 3, S. 372). Endokrine Einflüsse können also offenbar auch vorübergehend den Symptomenkomplex auslösen. Das erklärt auch eine gewisse Beziehung der Erkrankung zur Schwangerschaft, derart, daß sie mit ihr auftrat und wieder verschwand, oder aber in ihrem Verlauf erheblich dadurch beeinträchtigt wurde. Die Beziehung zu andern gleichzeitig bestehenden hypophysären Störungen (Dystrophia adiposo-genitalis, Akromegalie, cerebralen Störungen) haben wir bereits erörtert.

Auslösende oder das Auftreten der Erkrankung begünstigende Momente sind Infektionskrankheiten, wie Diphtherie, Scharlach, Masern, Influenza, Malaria, Meningitis epidemica, infektiöse Darmerkrankungen, Parotitis, Gelenkrheumatismus, Tuberkulose, Geschwulstbildungen der Hypophysengegend.

Daß die Lues das ursächliche Moment für das Auftreten des Diabetes insipidus werden kann, ist bereits erwähnt. Es scheint sich da ausschließlich um solche Fälle zu handeln, in denen eine basale Meningitis syphilitica oder cerebrale gummöse Neubildungen die Hypophysengegend in Mitleidenschaft gezogen haben. Solche Fälle geben auch bezüglich der Heilung eine besonders günstige Prognose, wenn sie richtig erkannt und energisch specifisch behandelt werden, wie das weiter unten mitgeteilte Beispiel eigener Erfahrung zeigt.

Auch Traumen gehören zu den ursächlichen Momenten des Diabetes insipidus. Ich erinnere an die beiden bereits erwähnten Fälle (Frank, Marañon), in welchen Schußverletzungen der Hypophysengegend eine Wasserharnruhr zur Folge hatten. Auch körperliche Traumen, die nicht unmittelbar die Zwischenhirngegend betrafen, sind als auslösende Momente beobachtet worden (Marañon[1], Motzfeld[2] u. a.). Wiederholt ist mir in meinen Fällen ein auffällig plötzliches Einsetzen der Erkrankung aufgefallen. Die Kranken konnten dann auf die Stunde am Tage oder auch in der Nacht den Beginn der Harnflut und des unerträglichen Durstes angeben.

Die **Prognose** des echten Diabetes insipidus ist quoad vitam nicht ungünstig, sofern keine organische unheilbare Erkrankung der Infundibulargegend zu grunde liegt. Ich erinnere nur an die erwähnten Beobachtungen von Weil jun., der 83jährige, 87jährige, sogar in einem Falle 92jährige Dauer der Erkrankung nachzuweisen vermochte, ohne weitere Störung des Allgemeinbefindens. Diejenigen Fälle, die mit Glykosurie einhergehen, sind oft solche, bei denen ein Kopftrauma die Stoffwechselcentren in der Zwischenhirngegend getroffen hatte. Aber auch in nichttraumatischen

[1]) G. Marañon, Diabetes insipidus. Madrid 1920. – [2]) K. Motzfeld, Norske magaz. f. large videnshaben 1924, **85**, Beiheft 9.

Fällen habe ich Kombinationen von Diabetes insipidus mit (extrainsulärer) Glykosurie wiederholt erlebt. Indessen kommen auch, besonders bei Kindern, sehr bösartig verlaufende Fälle mit letalem Ausgang vor, die wohl in der Regel centralen Ursprungs sein dürften.

Der Diabetes insipidus kann jahrzehntelang bestehen, ohne daß dem Träger daraus ernstliche Gefahren erwachsen. Besserungen sind nicht ausgeschlossen, Heilungen selten. Da, wo die Krankheit sich im Anschluß an Traumen entwickelt und wo es sich nicht um organische cerebrale Läsionen handelt, können wesentliche Besserungen oder auch Heilungen unter Umständen beobachtet werden. Organische Erkrankungen der Zwischenhirngegend mit consecutivem Diabetes insipidus haben nur dann Aussicht auf Heilung, wenn sie luetischer Natur sind.

Das möge folgende Beobachtung eines geheilten Falles von Diabetes insipidus mit bitemporaler Hemianopsia durch syphilitische Basilarmeningitis illustrieren:

40jähr. Kellner R. M., verheiratet, 6 Kinder. Keine Frühgeburten der Frau. 1903 Gonorrhoe, bald darnach „weicher Schanker" mit Bubonen. Specifische Behandlung ärztlicherseits als unnötig abgelehnt! 1915 bis 1918 im Felde. 1916 bei Armierungsarbeit bewußtlos. Lazarett; keine Hirnsymptome, Wa.-R. = 0; „Erschöpfung"! Oktober 1918: 30 Granatsplitter in die Beckengegend, keine Kopfverletzung.

Jetzige Krankheit: Anfang März 1921 plötzliche heftige Kopfschmerzen, dadurch schlaflos. Gleichzeitig Polyurie: tags stündliches Urinieren, nachts 2 Nachtgeschirre voll. Durst, mehrfaches Erbrechen, appetitlos, Gewichtsabnahme von 4 Pfund in einer Woche; Ende März Nachlassen der Kopfschmerzen bei plötzlicher Sehverschlechterung: im Laufe einer Woche Lesen und Schreiben unmöglich.

30. März Untersuchung durch den Augenarzt (Prof. Wirths): Komplette absolute bitemporale Hemianopsie für Rot und Grün, inkomplette für Weiß, l. alte Schielamblyopie. S. r. = $^{5}/_{15}$, l. = Finger 2 *m*. Augenhintergrund normal.

Am 6. April als Hypophysentumor meiner I. inneren Abt. i. Krankenhaus Westend überwiesen. Unregelmäßiges Fieber (bis 38·6), schwerer andauernder Kopfschmerz, Polyurie, Sehstörung, die im Laufe der nächsten 8 Tage zu kompletter absoluter Hemianopsie führt. Intakte Pupilleninnervation, intakter Augenhintergrund. Die Hemianopsia überschreitet die vertikalen Trennungslinien der beiden Gesichtsfeldhälften (Druckwirkung auf Chiasma von unten nach beiden Seiten!). Hochgradige allgemeine Erschöpfung, Merkfähigkeit und Gedächtnis erheblich verschlechtert. Sonst kein neurologischer Befund, Brust- und Kreislauforgane intakt. Blutdruck $^{110}/_{65}$ *mm* Hg. Ausgesprochener, aber nicht sehr hochgradiger Diabetes insipidus: Urinmengen durchschnittlich 3000 bis 4000 cm^3, spec. Gew. schwankt um 1005. Flüssigkeitsaufnahme (Polydipsie!) $2^1/_2 - 3^1/_2$ *l*. Am Konzentrationstag: 800 cm^3 Flüssigkeitszufuhr: 1800 cm^3 Urin, spec. Gew. 1004 bis 1005, nur am Schluß der 24 Std.: 1010. Gewichtsabnahme 1300 *g*. – Kochsalzzulage von 15 *g* wird quantitativ ausgeschieden, bei Erhöhung der Urinmenge von 2900 cm^3 am Vortag auf 5400, dabei spec. Gew. nicht über 1008, bei 700 *g* Gewichtsabnahme keine Azoturie, kein Zucker, kein Albumen. Blutharnstoff = 0·10 ‰, Blutzucker = 0·103 %. Constante d'Ambard: 0·022! Also mangelnde Konzentrationsfähigkeit völlig intakter Nieren (echter Diabetes insipidus). Pituitrininjektionen (2 × 0·5 an einem Tag): Gesamturinmenge in 24 Std. sinkt auf 1080, spec. Gew. 20 Std. lang 1013 – 1015.

Röntgenplatten: intakte Sella turcica. Wa.-R. im Blut: ++++. Liquor: 60 *mm* Druck, wasserhell, Lymphozytose, Wa.-R. = 0.

Diagnose: Gummöse Basilarmeningitis mit Schädigung des Chiasmas und der Hypophyse, bzw. Zwischenhirnbasis.

Ab 13. April energische antiluetische Behandlung (Neosalvarsan, Jod, Ungt. ciner.). Vom 5. Tag der Behandlung an Kopfschmerzen dauernd verschwunden, ebenso Temperaturerhöhungen (Temperaturregulierungscentrum im Zwischenhirn!). Vom 14. Tage ab Lesen und Schreiben möglich, und schneller völliger Rückgang der bitemporalen Hemianopsie. Merkfähigkeit, Gedächtnis wieder völlig normal, aufblühende Frische und Gesundheit. Diabetes insipidus wesentlich gebessert, aber noch nicht völlig beseitigt: K. V.: 600 Flüssigkeitszufuhr: 1080 cm^3 Urin, spec. Gew. bis 1009, dabei 900 *g* Gewichtsabnahme. 20 *g* NaCl-Belastung: Urinmenge 3435, spec. Gew. bis 1006. Langsamere NaCl-Ausscheidung! Der Diabetes insipidus ist später abgeheilt und die Hemianopsie restlos verschwunden, ähnlich dem einzigen Parallelfall, den ich in der Literatur gefunden habe (Spanbrock u. Steinhaus, Warschau 1898).

II. Therapie.

Die **Therapie** des Diabetes insipidus ist leider keine sehr erfolgreiche, so zahlreich auch die Heilversuche sind, die gegen diese Erkrankung unternommen wurden. Die nervösen Polydipsien, die streng vom Diabetes insipidus zu trennen sind, können natürlich durch Behandlung der primären nervösen Störung und systematische Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr unter Umständen beseitigt werden. Anders beim Diabetes insipidus. Er setzt der therapeutischen Beeinflussung den größten Widerstand entgegen. Vor allen Dingen sei betont, daß es durchaus unerlaubt ist, die Flüssigkeitszufuhr erheblich zu beschränken, denn sie stellt die einzige Möglichkeit dar, die harnfähigen Substanzen aus dem Körper zu eliminieren, und eine Flüsssigkeitsbeschränkung hat eine Aufstapelung der Harnschlacken im Körper und eine Wasserverarmung der Gewebe mit all ihren konsekutiven Schädigungen zur unweigerlichen Folge. Die Kranken erdulden hierbei die größten Qualen, wie sie in dem berühmt gewordenen Fall von Strubell[1]) geschildert sind: quälenden Durst, abnormes Trockenheitsgefühl, Unruhe, Pulsbeschleunigung, Hitzegefühl, Kopfschmerzen, Erbrechen, Erscheinungen, die mit der Wasserzufuhr sofort wieder verschwinden. Eine mäßige Flüssigkeitsbeschränkung vermindert zwar die Harnmengen auch beim echten Diabetes insipidus etwas, ohne die Beschwerden dadurch wesentlich zu ändern. Es ist zweckmäßig, dafür zu sorgen, daß die Harnschlacken einen möglichst niedrigen Wert erreichen, vor allem durch salzarme Diätvorschrift. Der N-Gehalt der Diät ist dabei offenbar von geringerer Bedeutung, soll aber auch berücksichtigt werden. Also vorzugsweise vegetabilische, salzarme Ernährung,

[1]) Strubell, Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 62, S. 89.

ähnlich wie bei den Nephritischen! Dann wird das Bedürfnis zur Flüssigkeitsaufnahme schon ganz von selbst ein geringeres werden.

Ein therapeutischer Versuch mit Hypophysenextrakt, dessen Wirkung wir bereits oben erörterten, ist in allen Fällen angezeigt. Daß demselben im besten Fall eine leider nur vorübergehende günstige Wirkung auf die abundante Wasserausscheidung aus den Geweben und die Konzentrationsschwäche der Nieren zukommt, ist in manchen Fällen nachweisbar, besonders wenn es sich um hyperchlorämische Typen handelt. Es empfiehlt sich nach unseren eigenen Erfahrungen, an einem Tage bis zu 5 mal 0·5 Pituitrin zu injizieren, in regelmäßigen Abständen, und das später eventuell zu wiederholen. Daß man den therapeutischen Effekt beim Diabetes insipidus nicht als specifischen oder gar diagnostisch verwertbaren betrachten kann, habe ich bereits früher betont. Von den Hypophysenextrakten hat sich mir ausnahmslos das Pituitrin (Parke, Davis & Co.) als am wirksamsten erwiesen. Hypophysin (Höchst) und Pituglandol (Laroche) stehen in der Wirkung oft ganz erheblich nach, ebenso Präphyson und Hyphon. Die Präparate werden am besten nur subcutan verwandt. Peroral sind sie völlig wirkungslos. Man kann natürlich einen Diabetes insipidus nicht Jahre oder gar Jahrzehnte lang dauernd mit derartigen Injektionen behandeln und muß sich in der Regel auf eine Intervalltherapie beschränken. Außerdem habe ich in genau eingestellten Fällen meiner Stoffwechselabteilung erlebt, daß Insipidusfälle mit normalem oder erhöhtem Kochsalzgehalt des Blutes gegen wirksame Hypophysenpräparate völlig oder so gut wie völlig refraktär waren, und anderseits hypochlorämische Fälle mit erhöhter Kochsalzausscheidung auch erfolgreich reagiert haben, sogar unter Verminderung der abnormen Kochsalzausfuhr: Es muß also hier das Hypophyseinkret einen regulierenden Einfluß auf den cellulären Kochsalzstoffwechsel gehabt haben.

Ich kann dies durch folgende eigene Beobachtung illustrieren:

44jährige Frau O. Schm. Familie mütterlicherseits stark nervös und Neigung zur Fettsucht. Sonst keinerlei hereditäre Belastung.

1894 Beginn der Polyurie mit Aussetzen der bis dahin regelmäßigen Menses, derart, daß sie $^3/_4$ Jahre hindurch nur alle 3 Monate, dann 1 Jahr lang überhaupt nicht, dann wieder regelmäßig auftraten. Die durchschnittliche Harnmenge betrug seitdem ca. 14 *l* täglich, bei etwa gleicher Flüssigkeitszufuhr. Im Beginn der Erkrankung mehrfach nächtliches Erbrechen. Seit 1920 besonders schlechtes Allgemeinbefinden, Energielosigkeit, Erschöpfung. Vom Juli bis September 1921 heftige Kopfschmerzen in der Scheitelgegend. Geringe Appetenz. Obstipation seit Beginn der Erkrankung. Vasomotorische Störungen, kalte Hände und Füße, zeitweise quälende Trockenheit der Nasen- und Augenhöhlen.

Bei der 1. Aufnahme am 23. November 1921 war der organische, neurologische, röntgenologische und ophthalmologische Status völlig o. B., und die täglichen Urinmengen schwankten zwischen 7·6 und 10·8 *l*, das specifische Gewicht des Harns zwischen

1000 und 1003. Bei salzarmer Kost bestand dauernd eine hohe Kochsalzausscheidung im Harn, die sich um 40 *g* pro die bewegte und bis zu **45·4** *g* anstieg, im Laufe der 14tägigen Bilanzbeobachtung. Dabei Körpergewichtskonstanz! Die NaCl-Konzentration im Harn schwankte zwischen 0·37–0·69%! Also eine ausgesprochene Hyperchlorurie. Blutzucker = 0·112%. Am 6. Beobachtungstag Zufuhr von 12 *g* Kochsalz per os. Sie bewirkte eine Vermehrung der Urinmenge von 8250 *cm*³ des Vortags auf 10.850 *cm*³, wobei die Kochsalzzulage komplett ausgeschieden wurde, unter Anstieg der Kochsalzausfuhr bis auf **54·6** *g*, bei einer NaCl-Konzentration des Harns von 0·50% und unverändertem specifischen Gewicht des Harns zwischen 1000 und 1002. N-Gleichgewicht mit einer N-Ausscheidung, die zwischen 7·2 und 7·4 *g* pro die schwankte, bei einer N-Konzentration von 0·07 bis 0·12%. Bei Zulage von 20 *g* Harnstoff stieg der Ges.-N im Harn von 7·3 auf 17·6, die N-Konzentration stieg auf 0·17%, bei einer Harnmenge von 10.500 *cm*³, die am Nachtag wieder auf 6500 *cm*³ herabsank.

Bemerkenswert ist die Wirkung von Pituitrin- und Hypophysininjektionen:

Urin.

Zeit	Flüssigkeitszufuhr *cm*³	Menge *cm*³	spec. Gew.	N-Konz. %	N-Menge *g*	Na Cl-Konz. %	Na Cl-Menge *g*	
2. Dez. 1921								
7–10	1060	1150	1003	0·098	1·1	0·34	3·9	
10–1	1610	1750	1001	0·03	0·6	0·41	7·2	
1–4	1310	1100	1002	0·11	1·2	0·36	4·0	
4–7	1250	1350	1001	0·11	1·5	0·34	4·6	
7–7	4680	4000	1001	0·13	5·3	0·33	13·1	
	9910	9350			Sa 9·7		32·8!	
3. Dez. 1921								
7–10	880	500	1002	0·03	0·14	**0·77**	3·9	9 Uhr
10–1	205	250	1005	**0·26**	0·65	0·41	1·0	Vorm.
1–4	440	270	**1008**	**0·43**	1·15	**0·75**	2·0	Injektion
4–7	700	480	1005	0·25	1·21	0·45	2·2	von 0·5
7–7	2690	2650	1002	0·03	0·9	0·35	9·3	Pituitrin
	4915	4150			4·05		18·4	
4. Dez. 1921								
7–10	700	500	1001	0·11	0·5	0·22	1·1	9h, 5h je 1 *cm*³ Hypophysin
10–1	1080	800	1002	0·04	0·3	0·35	2·8	
1–4	1600	650	**1003**	0·11	0·7	0·26	1·7	
4–7	560	750	1001	0·15	1·13	0·35	2·6	
7–7	3590	3000	1002	**0·16**	4·8	0·24	7·4	
	7530	5700			7·43		15·6	

Nach 5 Wochen Wiederaufnahme, vom 16. bis 28. Januar 1922, da die Pituitrinwirkung von 3mal wöchentlich 1 Ampulle à 0·5 *g* subcutan allmählich versagt hatte.

Die klinische Beobachtung ergab bei 2mal täglicher Applikation von je 0·5 Pituitrin wiederum eine volle Wirkung und wiederum eine Verminderung der Kochsalzausfuhr auf $^1/_2$ bis $^1/_3$ des Vortages.

Die einmalige Injektion von 0·5 Pituitrin eine entsprechend geringere Wirkung:

Urin.

Zeit Januar 1922	Flüssigkeitszufuhr	Menge	spec. Gewicht	N-Konz. %	N-Menge g	NaCl-Konz. %	NaCl-Menge g	
17.	8350	8270	1002	0·10	7·4	0·56	**41·8**	Vortag
18.	2625	2560	1005	0·25	5·1	**0·91**	**17·3**	2×0·5 Pituitrin
19.	8525	8450	1004	0·08	4·11	0·57	**34·3**	
20.	6250	6150	1002	0·12	5·5	0·50	**17·7**	1×0·5 Pituitrin
21.	7950	8900	1002	0·10	6·7	0·35	27·9	

Im Juni 1922 dritte klinische Beobachtung, die völlig unveränderte Resultate ergab. Der Kochsalzgehalt des Blutserums = 0·50 %, also gegen der Norm erniedrigt.

Es handelt sich also in diesem eigenartigen Fall um eine Hypochlorämie bei erstaunlich hochgradiger Hyperchlorurie, die Hyperchlorurie wird durch Pituitringaben wesentlich herabgemindert, mit entsprechender Verminderung der Wasserausscheidung. Das normale Kochsalzkonzentrationsvermögen, welches bis 0·91 %, also auf erheblich übernormale Werte, erhöht werden konnte, kann demnach hier nicht als geschädigt angesehen werden, trotzdem es sich um eine seit 28 Jahren bestehende Erkrankung im Sinne eines Diabetes insipidus handelt. Die Kochsalzzulage wird bei erhöhter Wasserdiurese quantitativ ausgeschieden, die Kochsalzelimination ist also völlig ungestört!

Man hat hier durchaus den Eindruck, daß es sich in erster Linie um einen vermehrten geweblichen Wasserwechsel handelt, der durch Pituitrin gut beeinflußbar ist, wobei das Kochsalz eine passive Rolle (Ausschwemmung) spielt.

Handelt es sich um eine syphilitische Erkrankung, die die Infundibulumgegend in Mitleidenschaft gezogen hat, so wird man mit antiluetischer Behandlung eventuell Erfolg erzielen, wie in dem oben S. 367 mitgeteilten Fall meiner eigenen Beobachtung.

Ein operativer Eingriff an der Hypophyse kommt nur dann in Frage, wenn auch cerebrale, auf einen Tumor der Hypophysengegend zu beziehende Symptome vorliegen.

Medikamentöse Beeinflussung ist nach allen Richtungen versucht. Wo die Valeriana, nach Trousseauscher Vorschrift, wirksam war, dürfte es sich wohl mehr um nervöse Polydipsien gehandelt haben, ebenso da, wo mit Bädern, Elektrizität u. dgl. Erfolge erzielt werden. Opium, Atropin, Antipyrin, Secale cornutum sind empfohlen worden und können versucht werden, sind jedoch gewöhnlich wenig erfolgreich.

Die Strychnintherapie, die Feilchenfeld[1]) empfohlen hat, kann eventuell angesichts der mehrfach berichteten günstigen Erfolge versucht werden. Sie besteht in der subcutanen Injektion von Strychninum nitricum-Lösung, beginnend in täglichen Dosen von 0·005 *g*, steigend bis 0·01 *g* pro Injektion und in dieser Höhe 10 Tage lang fortgeführt. Ich selbst habe Erfolge der Strychninbehandlung in meinen Fällen nicht gesehen.

Auch Cesol und Neucesol, die sonst bei Durstzuständen in der Klinik oft sehr günstige Erfolge aufweisen, haben mich beim Diabetes insipidus stets völlig im Stich gelassen, bei oraler wie subcutaner Darreichung.

Es liegt nahe, angesichts der ausgesprochenen histiogenen Wasserretention, die bei polyurischen Diabetikern mit der Insulintherapie erreicht wird, diese auch in der Behandlung des Diabetes insipidus zu verwerten. Ich habe aber davon keinen praktischen Erfolg gesehen, was folgende Beobachtungen bezeugen mögen:

1. 52jähr. Patientin M. K., die seit einem halben Jahr an den ausgesprochenen Symptomen eines Diabetes insipidus litt, mit einer Polyurie von 5–6 *l* Urin mit spec. Gew. zwischen 1000 und 1003, einer NaCl-Konzentration im Harn, die sich durchschnittlich um 0·20% bewegte, 0·49% NaCl im Serum bei salzarmer Kost. Positiver Durstversuch! Durch Insulingaben, die 4 Tage lang in Mengen von 20–30 Einheiten (Hollandicum Tetewop) pro Tag injiziert wurden, haben wir weder auf die ausgeschiedene Urinmenge noch auf die Kochsalzkonzentration im Harn, noch auf den Durst den geringsten Einfluß erzielen können, bei gleicher Flüssigkeitszufuhr und gleicher, salzarmer Kost. Das Gewicht blieb dabei konstant (56·4–56·6 *kg*).

2. 22jähr. Kaufmann A. B., mit Harnmengen von 9–12 *l* pro Tag, von spec. Gew. zwischen 1000 und 1002. Die Kochsalzausscheidung im Harn betrug bei gewöhnlicher Kost 20–25 *g*, bei kochsalzarmer Kost 10 *g* pro Tag, die prozentuale Ausscheidung bewegt sich zwischen 0·15 und 0·35%. Die Krankheit hatte sich akut im Laufe von 4 Wochen entwickelt, im Anschluß an einen fieberhaften, grippalen Infekt, mit gleichzeitiger allgemeiner Erschöpfung, unstillbarem Durst und auffälligem allgemeinem Fettschwunde (hypophysär?). Die Schädelbasisaufnahme zeigte eine erheblich erweiterte, abgeflachte Sella turcica mit auffällig verdicktem, steil nach oben gerichtetem Proc. clin. post. Verdacht auf organische Erkrankung der Infundibulargegend! Nüchternblutzucker = 0·106. Serum-NaCl = 0·45%. Wa.-R. neg. Positiver Durstversuch! Auch hier war eine Insulininjektion von 40 Einheiten (Hollandicum Tetewop) ohne jeden Einfluß auf Durst, Urinmenge, Kochsalzausscheidung, Kochsalzkonzentration, sowie N-Ausscheidung und -Konzentration, nach Analysen jeder einzelnen Harnprobe. Auch Pituitrin erwies sich übrigens hier als vollkommen wirkungslos.

3. 28jähr. Mädchen M. W., mit leichtem Diabetes insipidus: Urinmenge von 2–3 *l* spec. Gew. 1003–1004, Serum-NaCl (0·45%), leichte Hyperglykämie (0·168% Blutzucker), leichte extrainsuläre Glykosurie, mangelhaftes Konzentrierungsvermögen für Kochsalz, positiver Durstversuch. Ein zweimal zu verschiedenen Zeiten mit je 2 × 20 Einheiten pro Tag ausgeführter Insulinversuch hat nicht den geringsten Effekt

[1]) Feilchenfeld, Deutsche med. Wochenschr. 1903, Nr. 31.

auf Wasser- oder Molenausscheidung im Harn. Dagegen wurde durch $2 \times {}^1/_2\ cm^3$ Pituitrin ein Ansteigen des spec. Gew. im Harn auf 1020 erzielt!

Bei der Patientin bestanden beiderseitige Ovarialtumoren, die operativ (im März 1924) entfernt wurden: rechtsseitiges faustgroßes Ovarialcystom, links 3 faustgroße Dermoidcysten. Nach Abheilung Zurückverlegung von der chirurgischen Abteilung auf die Stoffwechselabteilung. Die Patientin war seitdem bei gewöhnlicher Kost völlig zuckerfrei, bei einem Blutzuckergehalt von 0·132%, einer Spontankonzentration des Harns bis 1010 und 0·43% NaCl, die durch Pituitrin nicht mehr verändert wurde, herabgesetzter Serum-Kochsalzgehalt (0·43%)! Man darf hier wohl den Diabetes insipidus als eine funktionelle infundibuläre, bzw. hypothalamische Störung betrachten, die ihren endokrinen Anstoß durch die Erkrankung der Keimdrüsen erhalten hat.

4. Typischer Fall von Diabetes insipidus bei 26jähr. Kontoristin (0·49% Serum-NaCl), Harnmenge von 5–10 *l* täglich vom spec. Gew. 1001–1004, von einer NaCl-Konzentration im Harn von 0·1–0·2%, positivem Durstversuch, waren 40 Einheiten Insulin gleichfalls ohne jeden Effekt.

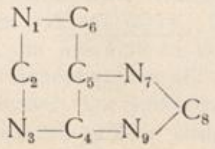
Wenn dagegen Villa in der Zojaschen Klinik (Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 43) kürzlich in einem Fall, der noch dazu völlig ungenügend als Diabetes insipidus charakterisiert ist, durch Insulingaben die Polyurie von 11·8 *l* am ersten Tag der Beobachtung sogleich am zweiten Tag auf etwa normale Harnmengen und etwa normales spec. Gew. gebracht und dauernd gehalten hat, auch nach Absetzen des Insulins, so kann das meine Auffassung von der Wirkungslosigkeit der Insulintherapie beim Diabetes insipidus auf Grund obiger eigenen Erfahrungen nicht erschüttern!

VIII. Die Gicht.

Das Wesen der Gicht.

Die Ablagerung von Uraten, von saurem harnsaurem Natron, in den Geweben der Gichtischen, die von kleinsten, nicht einmal sichtbaren Anfängen zu jenen enormen Uratherden in allen Mesenchymgeweben führen können, die jedem unvergeßlich in Erinnerung bleiben, der je Obduktionen von Schwergichtischen beigewohnt hat, beweist, daß im Körper des Gichtischen die Aufstapelung von Harnsäure in den kranken Geweben eine wesentliche Rolle spielen muß. Die Bezeichnung als Rentention von Harnsäure in den Geweben ist also durchaus am Platze, wenn auch die Vorstellung, die Garrod[1]) seinerzeit mit dem von ihm geschaffenen Begriff der Rentention verband, daß nämlich ihre Ursache in einer mangelhaften Ausscheidung durch die Nieren zu suchen sei, nicht mehr anerkannt werden kann.

Die Harnsäure und ihre Muttersubstanzen gehören in eine den Nucleoproteiden, d. i. den Kerneiweißen entstammende, gemeinsame chemische Gruppe, der nach E. Fischers bahnbrechenden Forschungen der Purinkern



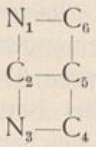
zu grunde liegt.

Als Purinkörper im engeren Sinne gelten:

Adenin = (6)-Aminopurin Guanin = 2·Amino-6-Oxypurin	primär vorgebildet in der Nucleinsäure.
Hypoxanthin = (6)-Oxypurin Xanthin = (2·6)-Dioxypurin Harnsäure = (2·6·8)-Trioxypurin	sekundäre Oxydationsprodukte.

[1]) Garrod, Die Gicht, übersetzt von Eisenmann. Würzburg 1861.

Neben dem Purinring wurden als Spaltprodukte der Nucleinsäure Thymin, Cytosin und Uracil entdeckt (Kossel), als deren konstitutionelle Grundlage E. Fischer den Pyrimidinring erkannte, welcher auch im Purinring enthalten ist, wie die Formel schon zeigt:



Als Pyrimidinbasen gelten:

Uracil = 2-6-Dioxypyrimidin,
Cytosin = 6-Amino-2-Oxypyrimidin,
Thymin = 5-Methyl-2·6-Dioxypyrimidin.

Außer den Purin- und Pyrimidinbasen gehören zu den wesentlichsten Bestandteilen der Nucleinsäure die Phosphorsäure und eine Kohlenhydratgruppe.

Die Harnsäure im normalen menschlichen Stoffwechsel stammt vorzugsweise aus zwei Quellen, nämlich aus den purinhaltigen Kernsubstanzen der Nahrung und des Körpers.

Burian u. Schur[1]) bezeichneten diejenige Harnsäure, die aus körpereignen Purinsubstanzen im intermediären Stoffwechsel gebildet wird, als endogene, die aus den Nahrungsmitteln entstandene als exogene. Auch im langausgedehnten Hunger versiegt die endogene Harnsäureausscheidung nicht. So schied z. B. der Hungerkünstler Succi nach Untersuchungen in meinem Laboratorium (Brugsch[2]) an den letzten 8 Tagen seiner 30tägigen Hungerperiode aus:

am 23. Tag	.....	0·146 *g*	Purin-N
„ 24. „	.....	0·149 „	„
„ 25. „	.....	0·138 „	„
„ 26. „	.....	0·134 „	„
„ 27. „	.....	0·135 „	„
„ 28. „	.....	0·104 „	„
„ 29. „	.....	0·112 „	„
„ 30. „	.....	0·127 „	„

Diese Reihe – und in ähnlicher Weise die von O. u. E. Freund[3]) an demselben Hungerer gewonnene Purinkurve – lehrt uns, daß die endogene Purinausscheidung im Hunger die Tendenz hat, nach und

[1]) Burian u. Schur, Pflügers Arch. 1900, Bd. 80; 1902, Bd. 94. – [2]) Brugsch, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1905, Bd. 1, S. 419. – [3]) O. u. E. Freund, Wiener klin. Rundschau 1901.

nach zu sinken und kleiner ist als bei purinfreier Nahrung, wie auch Hirschstein[1]) in genauen Vergleichsreihen in meinem Laboratorium festgestellt hat. So schied ein stoffwechselgesunder junger Mann, der an sechs aufeinanderfolgenden Tagen in völlig gleicher Weise purinfrei ernährt wurde (900 *g* Weißbrot, 360 *g* Butter, 1200 cm^3 Milch, 3 Eier, 3 Äpfel pro Tag), an Harnsäuremengen aus:

am 2. und 3. Tag bei Bettruhe (Durchschnittswert) je 0·370 *g*;

am 6. Tage (im Hunger bei Bettruhe) = 0·181 *g* Harnsäure, also im Hunger unter sonst völlig gleichen äußeren Verhältnissen gerade halb so viel als bei purinfreier Ernährung.

Die durchschnittliche Höhe der Purinausscheidung bei purinfreier Ernährung ist eine individuelle (Burian u. Schur), aber bei dem einzelnen ziemlich konstante, eine Tatsache, auf die mehrfach hingewiesen worden ist. Der endogene Purinwert, d. h. der Purinwert bei purinfreier Nahrung, kein Hungerwert. Die täglichen endogenen Harnsäurewerte bei purinfreier Ernährung betragen durchschnittlich 0·3—0·6 *g* (= 0·1—0·2 *g* Harnsäure-N), das sind nicht unbeträchtliche Mengen. Unsere eignen Beobachtungen, die Hirschstein[2]) mitgeteilt hat, sprechen dafür, daß ein beträchtlicher Anteil der endogenen Harnsäure aus dem während des Verdauungsaktes sich in den Digestionstrakt ergießenden Sekret der Verdauungsdrüsen entstammt, aus dem Hirschstein vornehmlich Guanin, Adenin, Xanthin darstellen konnte. Dieser von Hirschstein auf 70% der endogenen Harnsäure berechnete Anteil hat seine Quellen in dem purinhaltigen Sekret der Verdauungsdrüsen. Das zeigte vor allem jener Tierversuch, in welchem der Magen-Dünndarminhalt eines nach zwei Karenztagen purinfrei ernährten Hundes nach mehrstündiger Verdauung nicht unbedeutende Mengen von Purinbasen enthielt. In dem vorher purinfreien Verdauungsgemisch fand Hirschstein Guanin, Adenin, Xanthin, Körper, die also nur durch das Verdauungssekret geliefert sein können. Auf diese Weise wird dann bereits die purinfreie Nahrung im Magendarmkanal mit Purinkörpern durchsetzt und verhält sich dann also wie eine von Anfang an purinhaltige Nahrung. Marés, Lichtwitz, Joël u. a. haben übrigens später gleichfalls durch purinfreie Eiweißzufuhr eine Erhöhung der endogenen Harnsäure erzeugen können. Inwieweit eine intermediäre Harnsäuresynthese an der endogenen Harnsäurebildung mitwirkt, ist heute nicht zu sagen. Im Lichte der experimentellen Nucleosidsynthesen scheint sie jedenfalls auch vom theoretischen Standpunkt möglich.

Die endogene Harnsäurekurve des Gesunden macht im Laufe von

[1]) Hirschstein, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57. — [2]) Hirschstein, ebenda 1907, Bd. 57, S. 229.

24 Stunden bei völlig gleichbleibenden äußern und Ernährungsbedingungen eigentümliche Schwankungen, die Hirschstein in meinem Laboratorium sorgfältig studiert hat. Während der Nachtruhe sinkt die Harnsäureausscheidung, ihre höchsten Werte erreicht sie in den Morgenstunden, eine auch bereits von Soetbeer[1]) ermittelte Tatsache. Offenbar besteht im Schlafe eine physiologische Retention der endogenen und sogar auch der exogenen Harnsäure, und die Kurve zeigt diese charakteristischen Schwankungen unabhängig von der Zeit der Nahrungsaufnahme.

Der endogene Purinwert, der, wie erwähnt, zwar einen individuell verschiedenen, aber beim Einzelnen einen einigermaßen konstanten Wert darstellt, läßt sich herabdrücken durch reichliche Kohlenhydrat- oder Fettzufuhr. Die Überschwemmung des Organismus mit purinfreiem Eiweiß erhöht auch nach unseren eignen Erfahrungen die endogene Harnsäurekurve, dadurch, daß ein vermehrter purinhaltiger Saftstrom aus den Verdauungsdrüsen in den Intestinaltraktus erfolgt: Hirschstein[2]) nahm im Selbstversuch an drei Tagen bei ausreichender und gleichbleibender Calorienzufuhr völlig purinfreie Nahrung, am vierten Tage wurden die Calorienwerte fast ausschließlich durch purinfreies Eiweiß, am fünften Tag durch Fett, am sechsten durch Kohlenhydrat ersetzt; die Tageswerte der Harnsäurekurve verhielten sich dabei folgendermaßen:

am 3. purinfreien Tag	0·104 *g*	Harnsäure
„ 4. Eiweißtag	0·450 „	„
„ 5. Fetttag	0·221 „	„
„ 6. Kohlenhydrattag	0·155 „	„

Eine direkte Entstehung von Harnsäure aus purinfreien Eiweißkörpern kann nicht stattfinden. Bei Zufuhr von purinhaltiger Nahrung summiert sich der endogenen Harnsäure die dieser purinhaltigen Nahrung entstammende sog. exogene Harnsäure direkt hinzu. Die Nahrungsbestandteile, welche als Quellen der exogenen Harnsäure in Frage kommen, sind in erster Linie die Nucleoproteide, d. h. die Kerneiweiße der animalischen und in weit geringerem Maße auch der pflanzlichen Nahrung. Seit den bekannten Versuchen von Weintraud[3]), die die enorme Steigerung der Harnsäureausfuhr beim Menschen durch Darreichung von Kalbsmilch bewiesen, hat man den Nucleoproteiden der Nahrung als harnsäurebildendes Material Beachtung geschenkt, zumal Horbaczewski in experimentellen Untersuchungen zu ähnlichen

[1]) Soetbeer, Zeitschr. f. phys. Chem. 1903, Bd. 40. — [2]) Hirschstein, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 229. — [3]) Weintraud, Berl. klin. Wochenschr. 1895.

Resultaten gelangt war. Ich selbst[1]) konnte im Anschluß an die Weintraudsche Entdeckung nachweisen, daß auch andere nucleoproteidhaltige Ogane, wie Leber, Niere, Milz, Gehirn, in ähnlichem wenn auch schwächerem Maße die Harnsäureausfuhr steigern, und zahlreiche andere Autoren haben später durch ähnliche Erfahrungen die Weintraudschen Beobachtungen bestätigt.

Das Schicksal der Nucleoproteide im Stoffwechsel hat durch die neueren chemischen Forschungen auf dem Gebiet der Nucleinverbindungen und ihrer Synthesen, an denen vor allem Kossel, Levene u. Emil Fischer mit ihren Mitarbeitern das größte Verdienst haben, eine erhebliche Klärung erfahren, die das Verständnis des Harnsäurestoffwechsels beim Menschen sehr gefördert hat. Wir haben darnach[2]) heute zwei Formen von natürlich vorkommenden Nucleinsäuren zu unterscheiden: Die Mononucleotide und die Polynucleotide. Die Mononucleotide bestehen aus je einem Molekül Phosphorsäure, Kohlenhydrat und Base. Die Base kann sein entweder eine Purinbase (Adenin, Guanin, Hypoxanthin, Xanthin) oder eine Pyrimidinbase (Thymin, Cytosin, Uracil). Darum unterscheidet Levene auch je nach der im Mononucleotid vorhandenen Base Purin- oder Pyrimidinmononucleotide. Inosinsäure, Guanylsäure sind Purinmononucleotide, Cytidinnucleotide, Uridinnucleotide sind Pyrimidinmononucleotide. Die zweite Form von Nucleinsäuren, die Polynucleotide, sind aus mehreren Bruchstücken der Mononucleotide aufgebaut und enthalten also Phosphorsäure, Kohlenhydrate, Purinbasen und Pyrimidinbasen (Thymonucleinsäure, Hefenucleinsäure, Triticonucleinsäure). Durch fermentative Spaltung (Nucleotidasen) werden die Poly-, resp. Mononucleotide in Phosphorsäure und glykosidartige Komplexe, Nucleoside, abgebaut, die aus Kohlenhydraten und Basen bestehen (Purinnucleoside und Pyrimidinnucleoside). In chemisch reinen krystallinischen Zustand sind bisher 4 Purinnucleoside isoliert worden: Inosin, Guanosin und dessen Derivat Xanthosin, Adenosin und ein Guaninhexosid, sowie 2 Pyrimidinnucleoside, das Cytidin und Uridin. Die Nucleoside werden wiederum durch fermentative Spaltung (Nucleosidase) in ihre ursprünglichen Bausteine abgebaut, unter denen Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Xanthin genau bekannt sind.

Emil Fischer und seinen Schülern Helferich, v. Fodor, v. Kühle-

---

[1]) Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 1895, Bd. 29. — [2]) Neuere Literaturangaben: Severin, Zur Chemie, Physiol. u. Pathol. des Nucleinstoffwechsels. Hab.-Schrift, Breslau 1916. Thannhauser, Über den chem. Aufbau des Nucleinsäuremoleküls u. seine Veränderungen im Stoffw. des Menschen. Hab.-Schrift, München 1917. Arbeiten von Schittenhelm u. Harpuder, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 27, Heft 1/2. Abderhalden, Lehrb. d. phys. Chem. 1923, 5. Aufl., 1. Teil.

wein ist sogar die synthetische Darstellung der Purin- und Pyrimidinglykoside, ja selbst der Nucleinsäuren gelungen, so z. B. des Adenins, Guanins, Xanthins und Hypoxanthins, so daß an dem inneren Auf- und Abbau derselben in dem oben angedeuteten Sinn auch im intermediären Stoffwechsel kein Zweifel mehr bestehen kann.

Die Kerneiweiße, die Nucleoproteide, die den tierischen und pflanzlichen Zellen entstammen, werden vermutlich im Verdauungskanal sowie beim Zellabbau in den Organen durch Abspaltung der Eiweißkomponente in die erwähnten leicht löslichen Poly- und Mononucleotide verwandelt, die also einen Purin-Phosphorsäure-Zucker-Komplex enthalten, und es ist mehr als wahrscheinlich, daß die Purinkörper in dieser vollständig intakten Nucleotidbindung in den intermediären Stoffwechsel eintreten. Sie sind auch im Blute nachweisbar, u. zw. ist der Nucleoitid-N im Serum des Gesunden ca. 2mal größer als der N der freien Purine (Thannhauser u. Czoniczer). Alle bisher vorliegenden experimentellen Prüfungen am Menschen, sowohl mit Verfütterung von Nucleotiden, Nucleosiden und freien Basen (Severin), als mit parenteraler Einverleibung derselben (Thannhauser, Schittenhelm u. Harpuder) sprechen dafür, daß zunächst durch Desamidierung des Nucleotids vor der Spaltung die Aminogruppe abgebaut wird, und dann erst die Oxydation des desamidierten Nucleotids, bzw. Nucleosids zu Oxynucleotiden und Oxynucleosiden, also nicht an den Spaltprodukten sondern in intakter Purinzuckerverbindung erfolgt. Diese sind offenbar die intermediäre Vorstufe der Harnsäure, welche als Trioxypurin das aus den desamidierten und oxydierten Nucleosiden gebildete Endprodukt des Nucleinstoffwechsels beim Menschen darstellt. Vielleicht kann sie selbst noch in einer glukosidartigen Harnsäure-Zucker-Bindung im intermediären Stoffwechsel vorhanden sein, wie sie Minkowski schon 1900 vorausahnte und wie sie auch Emil Fischer u. Helferich auf Grund ihrer synthetischen Erfahrungen für wahrscheinlich hielten.

Die Streitfrage, ob die Harnsäure beim Menschen ein nicht mehr weiter abbaubares Stoffwechselprodukt des Purinstoffwechsels darstellt (Wiechowski, Umber, Severin, Thannhauser, Gudzent) oder aber ob sie durch ein uricolytisches Ferment normalerweise noch weiter zerstört werden kann (Schittenhelm, Brugsch), ist auch heute noch nicht endgültig entschieden. Jedenfalls scheint mir die Summe aller Erfahrungen mehr dafür zu sprechen, daß eine intermediäre Uricolyse beim Menschen nicht nennenswert in Frage kommen kann. Man hat versucht, das Wesen der Gicht durch eine fermentative Störung des Nucleinstoffwechsels zu erklären und in einer verschlechterten Uricolyse. Diese Auffassung ist aber auch bis heute unbewiesen. Die Harnsäure-

bildung aus ihren Nucleosidvorstufen scheint beim Gichtischen vielmehr nicht anders vor sich zu gehen wie beim Gesunden, so daß man also von einer Störung im Purinkörperabbau nicht mehr sprechen kann. Nur die Harnsäureelimination ist beim Gichtischen gestört. Der Gichtkranke scheidet in der Regel zu wenig Harnsäure aus und erfährt so allmählich eine Anreicherung von Harnsäure im Blut und in den Geweben.

Daß die Zurückhaltung von Harnsäure in der Pathogenese der Gicht eine Rolle spielt, hat Garrod zuerst erkannt. Er hat nämlich 1848 in den Transactions der Medico-surgical Society auf Grund seiner Beobachtungen behauptet, „daß das Blut von Gichtkranken immer Harnsäure in der Form von Sodaurat enthält (und zwar — so fügte er etwas später hinzu — in abnormen Mengen) und daß diese Säure aus dem Blute im krystallinischen Zustand gewonnen werden kann". Es war ihm gelungen, die Harnsäure des Blutes durch Extraktion des im Wasserbade getrockneten pulverisierten Blutrückstandes mit kochendem Wasser, Einengen des Extraktes bis zur Sirupkonsistenz und Stehenlassen mit Salzsäure, krystallinisch zu gewinnen und durch die Murexidprobe zu identifizieren.

Die einfache Fadenprobe Garrods wird heute wegen ihrer Unsicherheit nicht mehr zum qualitativen Harnsäurenachweis im Blute angewandt. 4—8 cm^3 Blutserum wurden im Uhrglas mit 6—12 Tropfen 30%iger Essigsäure gut durchgemischt, ein feiner Leinenfaden in die Mischung eingelegt und dieselbe 24—48 Stunden am warmen Orte aufgestellt, bis das Serum beinahe eingetrocknet war. Dann zeigte die schwache Vergrößerung des Mikroskops den Faden mit Harnsäurekrystallen wie mit Kandiszucker besetzt.

Garrod stellte damals fest, „daß zu den im gesunden Blut vorhandenen Spuren von Harnsäure wenigstens noch 0·025‰ dieser Säure kommen müssen, wenn ihre Gegenwart durch das Fadenexperiment sich kundgeben soll. Das Erscheinen von Harnsäure an dem Faden ist somit ein vollkommener Beweis, daß die Harnsäure in abnormer Quantität im Blut vorhanden ist". An einer großen Zahl von Gichtkranken vermochte Garrod auf diese Weise die Vermehrung der Harnsäure im Blute nachzuweisen!

So hat Garrod damals mit ganz einfachen Mitteln das nachgewiesen, was uns die mit modernen analytischen Verfahren vorgenommenen neueren Nachprüfungen bestätigt haben: daß nämlich das Blut des Gichtikers oft reicher ist an Harnsäure als das normale Blut (Normalwerte 2—4 *mg* in 100 cm^3 Blut). Auch der längere Zeit hindurch purinfrei ernährte Gichtiker zeigt meist höhere Werte der Blutharnsäure wie der Gesunde (Bloch, Brugsch-Schittenhelm). Nach Brugsch zeichnet sich der Gichtiker durch eine konstante endogene Hyperurikämie

(6—10 *mg* Mononatriumurat in 100 cm^3 Blut und mehr) aus, die im akuten Gichtanfall sinkt, nach seinen Beobachtungen entsprechend der Harnsäureflut im Urin, und unmittelbar vor dem Anfall, bzw. im Beginn desselben steigt (bis auf 10—20 *mg*). Magnus-Levy hatte seinerzeit konstante Schwankungen des Harnsäuregehaltes im Sinne einer Vermehrung im Anfall vermißt, und Ehrmann u. Wolff z. B. fanden quantitativ bestimmbare Harnsäuremengen im Blut purinfrei ernährter normaler Menschen, die sogar diejenigen typischer purinfrei ernährter Gichtiker übertrafen. Meine eignen Erfahrungen haben mich belehrt, daß zwar in der Regel beim Gichtkranken eine endogene Hyperurikämie nachweisbar wird, insofern Werte oberhalb 4 *mg* Harnsäure in 100 *g* Blut nicht selten erheblich überschritten werden. Die höchste von mir beobachtete endogene Hyperurikämie betrug sogar **59** *mg* in 100 *g* Blut bei einem azotämischen Gichtiker! Indessen kann man auch bei Nichtgichtischen gar nicht selten Hyperurikämien finden, und anderseits bei Gichtikern normale Werte. So fanden wir bei einem schweren Gichtiker nur 4·4 *mg%* Harnsäure im Blut, trotzdem bei der einige Tage später erfolgten Obduktion gewaltige Massen retinierter Harnsäure in allen Gelenken, sogar den Wirbelgelenken, den Sehnenscheiden, den Nieren gefunden wurden! Auch Gudzent erkennt aus ähnlichen Erfahrungen heraus der Hyperurikämie nur einen sehr beschränkten diagnostischen Wert zu.

Es bedarf dabei unbedingt des Hinweises darauf, daß alle Harnsäurebestimmungen im Blut bis auf den heutigen Tag in methodischer Hinsicht mangelhaft sind, was auch Schittenhelm zugibt. Ihre Resultate sind daher nur mit Vorbehalt zu verwerten. Eine Gichtdiagnose, wie das heute vielfach geschieht, lediglich auf eine aus irgend einem Laboratorium bezogene Blutharnsäureziffer bei einem 3 Tage lang purinfrei ernährten Kranken zu gründen, ist jedenfalls unzulässig!

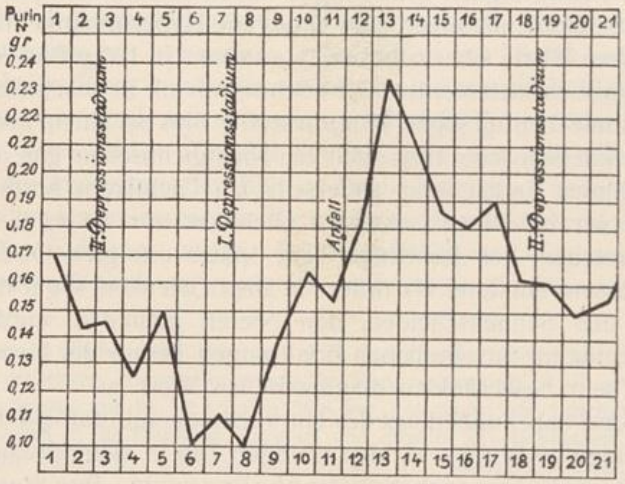
Daß die Gewebe des Gichtischen eine erhebliche Anreicherung von Harnsäure erfahren, lehren Beobachtungen an lebenden Kranken mit Tophusgicht, sowie die Obduktionen an Gichtkranken. Es ist in solchen Fällen oft erstaunlich, zu sehen, in welchen gewaltigen Mengen dauernd Harnsäure aus fistelnden Tophi, besonders an den Händen, entleert werden können, und bis zu welchem Grade vor allem in den mesenchymalen Geweben des gichtkranken Körpers Harnsäure gestapelt werden kann.

Eine zu geringe Ausscheidung von Harnsäure ist beim Gichtkranken in der anfallsfreien Zeit außer Zweifel gestellt. Ich selbst habe mich mit meinen Mitarbeitern seit nunmehr über 20 Jahre bemüht, bei Gichtischen, bei denen ich Gelegenheit zu klinischen, durch längere Wochen durchgeführten täglichen, quantitativen Purinstoffwechselbeobachtungen hatte — und die Zahl derselben ist eine sehr große — die Verhältnisse der

endogenen Harnsäureausscheidungen nach allen Richtungen hin kennen zu lernen, und wir haben wiederholt darauf hingewiesen, daß der Gichtische in der Regel zu wenig Harnsäure ausscheidet im Vergleich zum Gesunden, eine Vorstellung, die ja von einer Reihe von Forschern vertreten wird (v. Noorden, Pollak, Brugsch, Schittenhelm, Lüthje u. a.).

Die Kurve der Harnsäureausscheidung beim purinfrei ernährten Gichtiker in Anfallszeiten ist so charakteristisch, daß sie hohen patho-

Abb 19.



gnomonischen Wert hat. Die an und für sich schon tiefliegende endogene Kurve der Harnsäure sinkt — worauf bereits His[1]) hingewiesen hat — unmittelbar vor dem Gichtanfall noch tiefer hinab — „anakritisches Depressionsstadium" habe ich das genannt —, schnellt dann unmittelbar nach dem Auftreten des Anfalles in die Höhe — „Harnsäureflut" nach E. Pfeiffer[2]), der diese Tatsache zuerst konstatierte —, erreicht am 2. oder 3. Tag ihren Höhepunkt, um dann wieder nach Abklingen des Anfalles in zweites, dem Anfall nachfolgendes „postkritisches Depressionsstadium" herunterzusinken. Ich veranschauliche dies am besten durch vorstehende Kurve der endogenen Purin-N-Ausscheidung, die ich seinerzeit mit Brugsch an einem der Gichtkranken meiner Abteilung ermittelte (s. Umber, Ther. d. Gegenw., Febr. 1909).

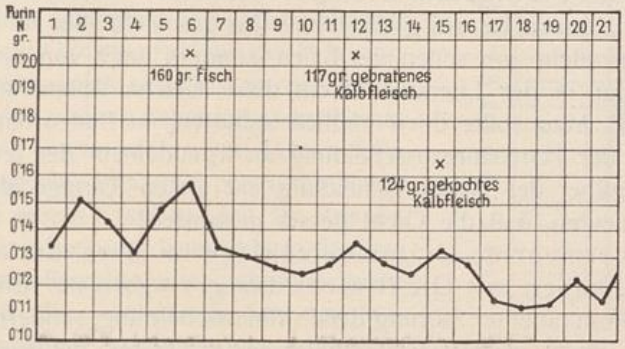
Diese Form der endogenen Purinkurve kann zwar nach meinen Erfahrungen durch häufige aufeinanderfolgende Anfälle entstellt werden,

[1]) His, Wiener med. Blätter. 1896. Arch. f. klin. Med., Bd. 65, Bd. 67. — [2]) E. Pfeiffer, Die Gicht. Wiesbaden 1891. Berl. klin. Wochenschr. 1896.

ist aber sonst so charakteristisch, daß sie größte differentialdiagnostische Bedeutung hat. Im Gegensatz hierzu verweise ich z. B. auf folgende, gleichmäßig verlaufende Kurve einer nichtgichtischen Kranken mit schwerer chronischer Infektarthritis, die von häufigen schweren Schmerzanfällen gequält war, und bei der die endogene Harnsäurekurve nicht die geringsten Schwankungen — abgesehen von den Tagen mit alimentärer Purinzulage — merken ließ.

Ein allgemein gültiges Normalniveau für die endogene Harnsäurekurve gibt es nicht, der endogene Purinwert ist ein individueller. Wenn

Abb. 20.



ich als vergleichbaren Wert den Durchschnittswert des Purin-N nehme. den der Hungerer Succi nach unseren, von Brugsch seinerzeit mitgeteilten Beobachtungen in den letzten 8 Tagen seiner 30tägigen Hungerperiode aufwies = 0·130 pro die, so befinde ich mich damit sicherlich unterhalb des normalen endogenen Purinwertes, der beim selben Menschen auch bei dauernd purinfreier Ernährung nie so tief sinken kann wie im extremen Hunger. Meine Beobachtungen haben mich immer wieder belehrt, daß die endogene Kurve der anfallsfreien Zeit beim Gichtischen diesem Hungerwert nahe zu kommen oder ihn noch nach unten zu überschreiten pflegt.

Eine Gichtkranke, die ich $2^1/_2$ Jahre unter völlig purinfreier Ernährung beobachten konnte und die dadurch erhebliche Besserung ihrer seit 15 Jahren progressiv verlaufenden hereditären Gicht erfuhr, schied in der ersten Zeit der purinfreien Ernährung 0·162 *g* Purin-N im Durchschnitt aus, bei 9·38 *g* Gesamt-N, nach 2monatiger purinfreier Ernährung 0·146 *g* Purin-N, bei 8·61 *g* Gesamt-N (Durchschnitt von 5 Tagem!). Nach $1^1/_2$jähriger purinfreier Kost 0·122 *g* Purin-N, bei 7·88 *g* Gesamt-N (6tägiger Durchschnitt), bei einer calorisch ausreichenden Nahrung. Vielleicht darf man hierin den Ausdruck zunehmender Retentionsbestrebung der Gichtkranken sehen.

Weil jeder sozusagen seine eigne endogene Kurve hat, kann auch aus der absoluten Höhe der einzelnen endogenen Harnsäureausscheidung an sich kein diagnostischer Schluß gezogen werden. Nur die fortlaufende endogene Kurve, in welche Anfallszeiten hineinfallen, ist pathognomonisch!

Dazu kommt, daß nicht allein der Gichtische eine niedrige endogene Kurve aufweist, sondern auch der Alkoholiker (Pollak[1]) sowie der chronisch Bleivergiftete (Garrod[2], Brugsch u. Schittenhelm[3]).

Man sieht daraus, wie grundverkehrt es ist, aus einer reichlichen Uratabscheidung im Harn eines Kranken, der nicht etwa gerade im Stadium des akuten Anfalles steht, den Schluß zu ziehen, derselbe sei gichtisch! Das geschieht aber zurzeit immer noch, nicht allein von seiten der Laien, sondern auch von seiten vieler Ärzte. Sogar in der Literatur taucht diese falsche Vorstellung immer wieder auf! Man sollte doch endlich aufhören, in Badeorten die Verringerung der Harnsäureausscheidung an irgendeinem der letzten Kurtage gegenüber der Harnausscheidung am ersten Kurtage als Zeichen dafür zu deuten, daß die Gicht besser geworden!

Die vermehrten Uratniederschläge im Harn, die uratische Diathese, haben mit Gicht nicht das geringste zu tun. Sie sind nicht das Resultat einer Störung der Purinausscheidung, sondern kommen zu stande infolge verminderter Alkaleszenz des Harns, bei vermindertem Gehalt desselben an Harnfarbstoff (Urochrom, Klemperer[4]), zumal bei purinreicher Ernährungsweise. Sie geben die Bedingungen ab für die Bildung von Uratkonkrementen in den Harnwegen, die mit der Gicht pathogenetisch keinen Zusammenhang haben.

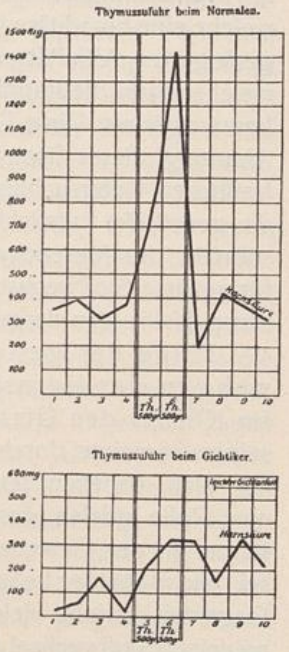
Von besonderer diagnostischer und therapeutischer Bedeutung ist die von Vogt, Reach, Soetbeer, Kaufmann u. Mohr[5]) und auf meiner Abteilung (von mir und meinen früheren Mitarbeitern: Brugsch, Hirschstein, Besser, Unna, Bürger u. Schweriner[6]) wiederholt gemachte Beobachtung, daß der Gichtische auf Zufuhr von purinhaltiger Nahrung (z. B. Thymus) nicht mit derselben Harnsäureausscheidung reagiert wie der Gesunde, sondern mit einer zu niedrigen und verschleppten Harnsäureausfuhr.

[1]) Pollak, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 88, H. 3 u. 4. – [2]) Garrod, Die Gicht. S. 175. – [3]) Brugsch u. Schittenhelm, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1908, Bd. 5. – [4]) G. Klemperer, Kongr. f. inn. Med. 1902. – [5]) Vogt, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 71. Reach, Münch. med. Wochenschr. 1902. Soetbeer, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 40. Kaufmann u. Mohr, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 74. – [6]) Umber, Ther. d. Gegenw. 1909. Brugsch, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906, Bd. 2, S. 619. Hirschstein, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907, Bd. 4, S. 132. Besser, Ther. d. Gegenw. 1909, H. 7. Unna, Dissert. 1907. Bürger u. Schweriner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74.

Zur Illustration dessen führe ich die seinerzeit von Hirschstein auf meiner Abteilung durchgeführten Beobachtungen hier an (Abb. 21).

Wir haben häufig festgestellt, daß vornehmlich in den postkritischen Depressionsperioden die exogene Harnsäureausscheidung besonders mangelhaft ist, welche praktisch wichtige Tatsache auch von v. Noorden u. Schliep[2]) sowie von Brugsch u. Schittenhelm betont wurde.

Abb. 21.



Es ist mehrfach beobachtet worden — ich selbst verfüge über eine ganze Reihe derartiger Beobachtungen, die teilweise von mir und meinen Mitarbeitern mitgeteilt worden sind — daß durch die Verabreichung von purinreichen Zulagen, vor allen Dingen Thymus, ein Gichtanfall mit der Präzision eines Experimentes ausgelöst werden kann, wie man das auch an nebenstehender Kurve beobachtet. Sogar infolge von Leberzufuhr beobachtete ich einmal einen prompten Gichtanfall bei einem Kranken, den Dr. Besser auf meiner Abteilung dauernd in fortlaufenden Purinstoffwechseluntersuchungen hielt. Angesichts der nachgerade sehr großen Reihen derartiger Purinbelastungsprüfungen bei Gichtkranken, die ich im Laufe von nunmehr über 20 Jahren stets in gleicher Weise auf meinen Stoffwechselabteilungen durchführen ließ, und die uns immer wieder und wieder auf die Tatsache zu niedriger endogener Harnsäurewerte und mangelhafter Harnsäurausscheidung nach Purinzulagen bei der Gicht hinwiesen, kann ich den Widerspruch einzelner Autoren gegen die Giltigkeit dieser Regel nicht anerkennen. Meist sind ihre Beobachtungsreihen zu klein und zu kurzfristig, oder aber die Harnsäurebestimmungsmethoden nicht einwandfrei, nicht selten auch die diagnostische Deutung der vorliegenden Gelenkleiden nicht einwandfrei, und darum ihre ablehnenden Schlußfolgerungen zurückzuweisen. Natürlich sieht man zuweilen auch einmal Prüfungsergebnisse, die sich anscheinend nicht in diesen Rahmen einfügen. Aber welche klinische Regel erfährt denn nicht hie und da Ausnahmen, ohne daß darum ihr genereller Wert gemindert wird!

Was ist nun die Ursache dieser mangelhaften Purinaus-

[2]) v. Noorden, Handb. d. Stoffw., 2. Aufl., Bd. 2, S. 157.

scheidung bei der Gicht? Ich verfechte seit 16 Jahren die Ansicht, daß sie in einer gesteigerten Affinität der Gewebe zur Harnsäure zu suchen ist. Wir wissen ja, daß die Absorption der Harnsäure durch die verschiedenen Gewebe eine keineswegs gleichmäßige ist. Der Knorpel z. B. besitzt schon normalerweise ein besonderes begieriges Absorptionsvermögen gegenüber der Harnsäure, wie Almagia[1]) gezeigt und auch Brugsch u. Citron[2]) bestätigt haben. Es sind offenbar die dem Mesenchym entstammenden Gewebe (Knorpel, Knochen, periartikuläres Gewebe), welche eine hereditäre konstitutionelle Disposition im Sinne einer abnorm gesteigerten Affinität zur Harnsäure beim Gichtiker besitzen, auf Grund welcher dann die Imprägnierung dieser Gewebe mit Harnsäure zu stande kommen kann. Diese Disposition muß in einer chemisch-physikalischen Abartung dieses Syncytiums gelegen sein. Ich weise hier auf die vortrefflichen Untersuchungen von Hueck[3]) über das Mesenchym hin, der die genetische Entwicklung und Bedeutung der schwammartigen Grundsubstanz des Mesenchyms mit seiner selektiven Imprägnierungsfähigkeit für gewisse Stoffwechselprodukte (Collagen, Elastin, Chondroitinschwefelsäure, Kalk) klar dargestellt hat.

Folge der gesteigerten Affinität der mesenchymalen Gewebe zu der Harnsäure ist also die Retention der Harnsäure im Körper der Gichtischen. Sie erklärt sich aber nicht, wie Garrod seinerzeit meinte, durch mangelhafte renale Ausscheidung der Harnsäure.

Daß daneben fermentative Prozesse, die im Nucleinstoffwechsel eine Rolle spielen, geschädigt seien und deshalb der Abbau der Purinkörper in den Geweben bis zu einem gewissen Grade ein mangelhafter sei, wie Schittenhelm annimmt, ist bis heute nicht zu beweisen. Im Gegenteil spricht vieles dafür, daß der Nucleotidabbau auch im intermediären Stoffwechsel des Gichtischen ungestört vor sich geht (Severin, Thannhauser). Wenn man die Annahme der Retention in den Geweben ablehnt, wäre nicht zu verstehen, warum die Gichtischen nicht einfach die infolge der angeblichen „verschlechterten Uricolyse" sich anhäufende Harnsäure durch Mehrausscheidung wieder entfernen, genau so wie der Leukämische seinen Überschuß an Harnsäure, der sich durch gesteigerten Purinzerfall im Körper ansammelt, einfach durch vermehrte Ausfuhr kompensiert. Es muß beim Gichtischen ein Moment vorhanden sein, das eine kompensatorische Harnsäureausscheidung unmöglich macht, und das ist eben die histiogene Retentionsbestrebung, durch die die Harnsäure in die Gewebe, vor allem in die Mesenchymgewebe, hineingezwungen wird.

[1]) Almagia u. Pfeiffer, Hofm. Beiträge 1906, Bd. 7. – [2]) Brugsch u. Citron, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 6. – [3]) Hueck, Zieglers Beiträge, Bd. 66, S. 130.

Einen weiteren Beweis für die von uns stets vertretene Vorstellung der Harnsäureretention bei der Gicht habe ich zusammen mit Retzlaff[1]) erbringen können: nämlich das Verhalten des purinfrei ernährten Gichtkranken gegenüber intravenös einverleibter Harnsäure im Vergleich zum Gesunden. Wir hatten diesen bis dahin noch nicht beschrittenen Weg zur Klärung der Retentionsfrage gewählt, nachdem wir uns durch Tierversuche und vorsichtige Vorversuche am Menschen vergewissert hatten, daß er in der von uns gewählten Form unschädlich ist. (Die Lösung von Harnsäure 0·5, Piperazin 1·0, Aqua 30·0 muß völlig klar, steril und körperwarm sein und richtig intravenös injiziert werden.) Hierbei treten abgesehen von einigen auffallend vertieften Atemzügen im Moment der Injektion keinerlei Störungen des Befindens und keinerlei Reizerscheinungen, weder lokale noch allgemeine, auf, im Gegensatz zu den subcutanen und intramuskulären Injektionsversuchen (Ibrahim u. Soetbeer, Burian u. Schur, Wiechowski, v. Benczur), deren Deutung angesichts der fieberhaften Begleiterscheinungen und lokalen Reizsymptome recht anfechtbar war, wenigstens wenn sie am Gichtkranken vorgenommen werden. Unsere Methode ergab eine klare Antwort: Der purinfrei ernährte Gesunde scheidet die intravenös einverleibte Harnsäure in der Regel größtenteils völlig, oder sogar im Überschuß in den beiden auf die Injektion folgenden Tagen wieder aus. Eine praktisch bedeutsame intermediäre „Uricolyse" scheint mir auch aus diesen Gründen nicht gut in Frage zu kommen. Ich befinde mich hierin mit Wiechowski in Übereinstimmung, der nachweisen konnte, daß auch überlebende menschliche Organe Harnsäure nicht zu zersetzen vermögen, im Gegensatz zum Stoffwechsel der Säugetiere, in welchem Allantoin als Endprodukt ausgiebiger Harnsäurezersetzung auftritt. Die Allantoinausscheidung beim Menschen ist dagegen so minimal, daß ihr eine praktische Bedeutung für den menschlichen Harnsäurestoffwechsel gar nicht zuzukommen scheint.

Der Gichtische retiniert im Gegensatz zum Gesunden, je nach dem Grade seiner Stoffwechselstörung, die intravenös einverleibte Harnsäure völlig oder zum weitaus größten Teil. Und zwar kommen als Retentionsstätten offenbar in erster Linie die mesenchymalen Gewebe in Frage. Gichtische mit gesunden Nieren können unter Umständen die intravenöse Harnsäure völlig retinieren, wohingegen selbst schwer Nierenkranke, sofern sie nicht gichtisch sind, nur geringfügige Retention erkennen lassen, was nicht für renale Ursachen der Retention spricht. Verhältnismäßig intensiv ist die Retention der intravenös applizierten Harnsäure bei Bleikranken, geringer bei Potatoren. Diese Tat-

[1]) Umber u. Retzlaff, XXVII. Kongreß f. inn. Med., Wiesbaden 1910, S. 436.

sache ist uns immer wieder bei zahlreichen intravenösen Harnsäureinjektionen, die wir seit nunmehr über 16 Jahren auf meinen Abteilungen bei Gichtischen und Nichtgichtischen ausführen, klar zutage getreten und steht ja auch im Einklang mit unseren Erfahrungen über die nahen Beziehungen der chronischen Bleiintoxikation sowie des chronischen Alkoholismus zum Harnsäurestoffwechsel. Sie steht auch in Übereinstimmung mit den später von Gudzent gemachten Beobachtungen, der bei Gichtischen eine Haftung intravenös injizierten Monourats im Gewebe nachweisen konnte, während beim Gesunden das injizierte Urat so gut wie völlig wieder ausgeschieden wurde. Die von uns supponierte histiogene Retention der Harnsäure beim Gichtischen bezeichnet Gudzent als „Uratohistechie". Sie führt nach seiner Auffassung zur Bildung übersättigter Lösungen im Gewebe, besonders an gewissen Prädilektionsstellen, und kann so in Beziehung zum Gichtanfall treten.

Bei anscheinend Gesunden kann übrigens auch nach meinen Beobachtungen zuweilen nach der intravenösen Harnsäureinjektion ein Ausscheidungsdefizit im Harn beobachtet werden (Dohrn, Frank und Bauch, Bass, Griesbach, Schittenhelm u. Harpuder, Folin-Berglund and Derick). Dasselbe pflegt aber den Grad des Defizits beim ausgesprochenen Gichtkranken nicht zu erreichen. In solchen Fällen muß man besonders sorgsam nach der Möglichkeit einer gichtischen, latenten Diathese fahnden. Es ist aber natürlich auch denkbar, daß das Ausscheidungsvermögen für Harnsäure bei verschiedenen scheinbar Stoffwechselnormalen nicht absolut gleichwertig ist. Aus der Retention auf eine Zerstörung der Harnsäure zu schließen, scheint mir beim Gesunden ebensowenig erlaubt als beim Gichtkranken. Wahrscheinlich spielt bei der Harnsäurebewegung in den Geweben eine Regulierung von den vegetativen Centren der Medulla oblongata her (Harnsäurestich von Brugsch!) eine gewisse Rolle.

Das Harnsäuredefizit, bzw. die Harnsäureretention mit einer Harnsäureelimination durch die Galle nach dem Darm hin erklären zu wollen (Brugsch-Rother), erscheint mir angesichts der unzulänglichen Methodik des Harnsäurenachweises in der Galle noch verfrüht.

Thannhauser hat in seinen erwähnten Studien über den Nucleotidabbau im intermediären Stoffwechsel festgestellt, daß der Gesunde nach intravenöser Injektion der Nucleoside Adenosin und Guanosin 75—100% der injizierten Substanz als entsprechende Menge von Harnsäure im Urin wieder ausscheidet, bei gleichbleibendem Harnsäuregehalt des Blutes. Leichtgichtkranke zeigten eine verzögerte Ausscheidung, schwer Gichtische schieden selbst nach Injektion von 1 *g* Adenosin oder

Guanosin nicht mehr Harnsäure aus als an den Vortagen. Dagegen war der Harnsäuregehalt des Blutes bei ihnen nach der Injektion höher als vor der Injektion, während die Vorstufen, die Nucleotide, in normaler Menge im Blute vorhanden waren. Gichtanfälle wurden dabei wiederholt durch die Nucleosidinjektionen ausgelöst.

Thannhauser schließt aus seinen Beobachtungen, daß das Harnsäurebildungsvermögen des Gichtkranken erhalten ist und nicht verzögert, und lehnt überhaupt jede krankhafte Störung des Purinstoffwechsels an sich bei der Gicht völlig ab. Er verlegt vielmehr die Krankheitsursache der Gicht in die Nieren selbst, aber nicht in dem Sinne der alten Garrodschen Vorstellung, die mit einer nephritischen Erkrankung als Ursache der Harnsäureretention rechnet. Er glaubt bei der primären konstitutionellen Gicht an eine isolierte Funktionsschwäche der Niere als Ausscheidungsorgan für die Harnsäure, die mit der Nephritis nichts zu tun hat, sich aber als funktionelle Organminderwertigkeit vererben kann. Daher nach seiner Meinung der konstitutionelle Charakter der Gicht. Diese konstitutionelle Funktionsschwäche der Niere — die Harnsäureausscheidung stellt die empfindlichste Partiarfunktion des Organs dar — pflegt erst dann, so folgert Thannhauser, zu gichtischen Erscheinungen zu führen, wenn durch alimentäre Zufuhr nucleinhaltiger Nahrungsstoffe oder durch endogenen Kernzerfall größere Harnsäuremengen ausgeschieden werden müssen. Die Harnsäureretention bei der Gicht tritt also auch in diesen Beobachtungen klar hervor. Nur der Thannhauserschen Begründung derselben in einer isolierten Funktionsschwäche des Ausscheidungsorgans, der Niere, vermag ich nicht zu folgen. Sie steht meines Erachtens im Widerspruch mit der Tatsache, daß der Gichtische sehr wohl im stande ist, harnsäurekonzentrierte Urine zu liefern, wofür mein Mitarbeiter Loewenhardt Belege erbracht hat (Klin. Wochenschr. 1922, Nr, 47, S. 2319), und daß die Niere im Gichtanfall sogar einer mächtigen Harnsäureflut fähig ist; außerdem ist die elektive Beteiligung gewisser Gewebe (Gelenke, Sehnenscheiden, Schleimbeutel) schwer mit der Thannhauserschen Auffassung vereinbar. Die ausgesprochen elektiv retinierende Eigenschaft der Gewebe überhaupt gegenüber gewissen intermediären Abbauprodukten haben uns auch unsere Beobachtungen (M. Rosenberg) über die Retentionsverteilung der Schlacken des N-Stoffwechsels bei retinierenden Nierenkranken klar gezeigt.

Die Form, in welcher sich die Harnsäure im Blut und in den Geweben vorfindet, ist noch nicht völlig eindeutig. Im allgemeinen wird heute angenommen, daß sie sich in salzartiger Monouratalkalibindung darin befindet, u. zw. in Form eines leicht löslichen

labilen Lactamurats, das durch intramolekuläre Umlagerung in das schwer lösliche Lactimurat übergehen kann (Gudzent[1]). Anderseits gewinnt die ältere Minkowskische[2]) Vorstellung von dem Vorhandensein einer organischen Bindung der Harnsäure mit Nucleinsäuren im Blut durch die neueren Levene-Severin-Thannhauserschen Nucleotidforschungen eine gewichtige Stütze.

Höchst interessant und bedeutungsvoll für die weitere Aufklärung des Harnsäureproblems sind die Forschungen von Schade[3]) über die kolloiden Eigenschaften der Harnsäure. Durch die Arbeiten von His u. Paul[4]) sowie von Gudzent u. a. haben wir zwar die uns bis dahin unbekannten Bedingungen für die Lösung der Harnsäure und die harnsauren Alkalien in rein wäßrigen Lösungen kennen gelernt. Dabei wurde aber bereits die Beobachtung gemacht, daß unter besonderen Bedingungen Lösungen entstehen können, die abnorme Mengen von Harnsäure oder harnsauren Salzen — weit über ihre Löslichkeitsgrenze hinaus — enthalten, die also übersättigt sind und dennoch ihren Übersättigungszustand festhalten, ohne auszufallen. Die Ursachen dieser ausgesprochenen Neigung der Harnsäure und ihrer Salze zur Bildung solcher übersättigten Lösungen hat Schade in sorgsamen kolloid-chemischen Studien aufgeklärt. Er hat zeigen können, daß die Harnsäure die Fähigkeit hat, in neutral gehaltenem Wasser durch Vermittlung von Alkali in solcher Menge in Lösung zu gehen, daß eine starke Übersättigung der Lösung durch Harnsäure, weit über ihre Löslichkeitsgrenze hinaus, entsteht. Ehe sich die Harnsäure aus derartigen übersättigten klaren Lösungen als feste krystallinische Masse abscheidet, tritt sie in ein Zwischenstadium der tropfigen kolloiden Entmischung. Diese Kolloidform der Harnsäure stellt eine intermediäre lösliche, ziemlich stabile, gallertartige Zwischenstufe zwischen dem Lösungszustand und der späteren unlöslichen, krystallinischen Ausscheidung dar. Die Fähigkeit der Harnsäure, in einen einigermaßen beständigen kolloiden, leichtlöslichen Zustand überzugehen, bleibt selbst nachweisbar bei völliger nachträglicher Entfernung des Alkalis aus der Lösung. Es läßt sich sogar zeigen, daß die Harnsäure in ihrer kolloiden Phase nicht mehr durch Säure fällbar ist! Sie ist ganz ausnahmslos als Zwischenstufe dann vorhanden, wenn Ausfällungen entstehen. Diese kolloide Phase kann unter gewissen Umständen nur ein ganz vorüber-

---

[1]) Gudzent, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 60 u. 63; Zbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw. 1910, Bd. 5, S. 289. — [2]) Minkowski, Kongreß f. inn. Med. 1900. — [3]) Schade u. Boden, Zeitschr. f. phys. Chem. 1913, Bd. 83, S. 347; ebenda Bd. 86, S. 238. Schade, Zeitschr. f. klin. Med. 1922, Bd. 93. — [4]) His u. Paul, Zeitschr. f. phys. Chem. 1900, Bd. 31, S. 1—42.

gehender flüchtiger Intermediärzustand sein, der der eigentlichen Ausfällung der Harnsäure vorausgeht. Sie kann aber auch unter Bedingungen, die der Erhaltung des kolloiden Zustandes günstig sind, sich so anreichern, daß gewissermaßen eine Stabilisierung des Harnsäurekolloids und somit die Verhinderung des Ausfällens der Harnsäure auf lange Zeit erreicht wird. Als kolloidstabilisierende Schutzstoffe, die der Harnsäurefällung entgegenarbeiten, sind bisher bekannt Glykogen, Caseïn, Harnstoff, vor allem die Eiweißsubstanzen des Serums, nucleinsaures Natron sowie Thyminsäure. Kolloidbefördernde Schutzstoffe besitzt der Harn, besitzt das Serum und der intermediäre Stoffwechsel.

Seitdem Ignatowski[1]) an der Fr. Müllerschen Klinik als erster die Beobachtung gemacht hat, daß bei 7 Gichtikern regelmäßig Glykokoll im Harn isoliert werden konnte, wurde die Frage erwogen, ob das ein pathognomonisches Vorkommen bei der Gicht sei, aus dem man zuverlässige diagnostische Schlüsse ziehen könne. Forßner hat in einem Fall bei typischer chronischer Gicht bei einmaliger Untersuchung kein Glykokoll gefunden, in einem anderen, ebenfalls chronischen Fall Glykokoll zeitweilig nachgewiesen. Embden u. Reese, Plaut u. Reese, Lipstein, Samuely[2]) sind der Meinung, daß jeder normale Harn glykokollhaltig sei. Auch Abderhalden u. Schittenhelm[3]) schließen aus ihren Analysen, daß unter normalen Umständen geringe Mengen von Glykokoll in freiem Zustand im Harn auftreten können.

Im normalen Harn ist unter normalen Ernährungsverhältnissen indessen nach unseren eigenen Erfahrungen (Hirschstein[4], Bürger u. Schweriner[5]) präformiertes Glykokoll nicht vorhanden. Es tritt höchstens dann auf, wenn man den Stoffwechsel mit Purinen überschwemmt. Wenn man die Harnsäure des normalen Urins jedoch mit langdauernder Alkaliwirkung von gewisser Konzentration behandelt, so wird dabei künstlich Glykokoll gewonnen, welches dann präformiertes Glykokoll vortäuscht. Das erklärt jene Befunde von vermeintlich präformiertem Glykokoll im normalen Harn!

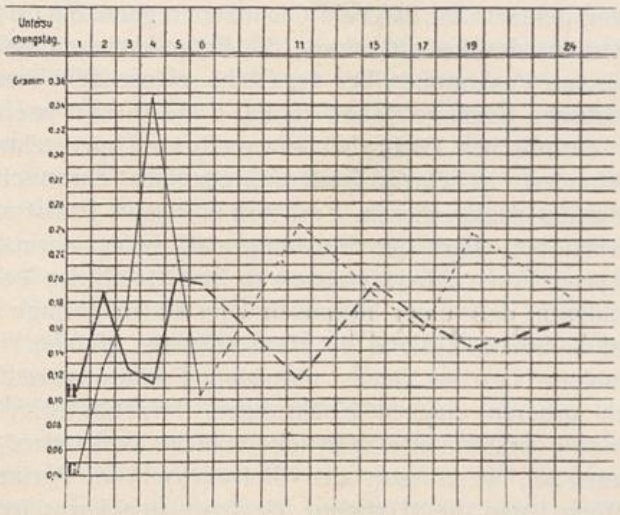
Die Untersuchungen meiner Mitarbeiter haben weiterhin die Rolle aufgeklärt, welche die Glykokollausscheidung bei der Gicht spielt. Sie steht hier in ganz eigentümlicher Relation zur Harnsäureausscheidung,

[1]) Ignatowski, Zeitschr. f. phys. Chem. 1904, Bd. 42, S. 371. – [2]) Embden u. Reese, Hofm. Beitr. 1906, Bd. 7, S. 411. Plaut u. Reese, Hofm. Beitr. 1906, Bd. 7, S. 425. Lipstein, Hofm. Beitr. 1906, Bd. 7, S. 527. Samuely, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 47, S. 376. – [3]) Abderhalden u. Schittenhelm, Zeitschr. f. phys. Chem. 1906, Bd. 47, S. 339. – [4]) Hirschstein, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 19; Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907, Bd. 4, S. 118; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59, Heft 6, S. 401. – [5]) Bürger u. Schweriner, ebenda 1913, Bd. 74, S. 353; Schweriner, Diss. Berlin 1913.

derart, daß die Kurve der Glykokollausscheidung ein genau entgegengesetztes Verhalten zur Harnsäurekurve zeigt: Während der Harnsäureretentionsperioden ist die Glykokollausscheidung eine hohe, während der Harnsäureflut im Anfall kann sie sogar ganz verschwinden. Dieses wechselnde Verhalten der Glykokollausscheidung erklärt auch, daß man beim Gichtischen, wenn man den Glykokollnachweis durch Stichproben erbringen will, unter Umständen Glykokoll vermissen kann.

Um dieses gegensätzliche Verhalten der Glykokoll- und Harn-

Abb. 22.



Gegensätzliches Verhalten von Glykokoll- und endogener Harnsäurekurve bei Gicht.

säurekurve zu demonstrieren, führe ich hier eine, an einem Gichtischen meiner Abteilung gewonnene Kurve vor, die aus der bei mir gefertigten Dissertation von Unna jun. (Leipzig 1907) stammt.

Später haben Bürger u. Schweriner diese Fragen in meinem Laboratorium nochmals mit verbesserter Methode aufgenommen und haben dabei bei 4 Gichtischen, die nicht im Anfall standen, wiederum dauernde Glykokollausscheidung nachweisen können. Ein weiterer Gichtiker ließ dieselbe nur während der Tage des Anfalls vermissen, hatte aber vor und nach demselben stets Glykokoll im Harn. Die Glykokollausscheidung stieg etwa auf das Doppelte regelmäßig dann, wenn die Gichtiker unter unsere intravenöse Harnsäureinjektion gestellt wurden, auf die sie mit beträchtlicher Harnsäureretention reagierten. Der Stoff-

wechselgesunde, der intravenös zugeführte Harnsäure prompt ausscheidet, reagiert auf letztere nicht mit Glykokollausscheidung, auch intravenös zugeführtes Glykokoll (1—2 *g*) verbrennt er vollkommen, wohingegen die Glykokollausscheidung des Gichtikers durch intravenöse Glykokollzufuhr um ein Vielfaches gesteigert werden kann.

Zwar ist diese Toleranzverminderung gegenüber intravenöser Glykokollzufuhr keine specifisch gichtische Störung, sondern wird nach unseren Erfahrungen auch bei Kranken mit Aminacidurie, z. B. bei destruktiven Leberprozessen beobachtet, aber sie ist doch ein interessantes Beispiel dafür, daß die Stoffwechselstörung bei der Gicht sich nicht ausschließlich auf die Purinkörper erstreckt, sondern auch auf andere Eiweißabbauderivate, speziell Aminosäuren.

Offenbar begünstigt Überschwemmung mit Purinen beim Gesunden sowie Retention von Harnsäure in den Geweben des Gichtischen eine reichlichere Glykokollausscheidung. Wenn sich der Gichtische in einer Periode befindet, in welcher er seine Harnsäure ausschwemmt, also im Anfall, so ist die Gelegenheit zur Entstehung von Glykokoll in den Geweben offenbar weniger günstig. Bei der von uns festgestellten Toleranzverminderung des Gichtikers gegenüber dem Glykokoll im Blute kommt es dann naturgemäß während der Harnsäure-Retentionsperiode bei der Gicht zu vermehrter Glykokollurie. Eine direkte Entstehung von Glykokoll aus der Eiweißkomponente der Nucleoproteide im intermediären Stoffwechsel dürfte möglich sein, wenn auch wohl nicht aus der unzerstörbaren Harnsäure. Wir kennen ja aber auch nucleinfreie Eiweißkörper, die glykokollhaltig sind, wie Globulin, Elastin, Collagen, und deren intermediärer Abbau also unter gewissen Umständen zur Glykokollquelle werden könnte, bei denen vielleicht die Anreicherung der Gewebe mit Purinen eine gewisse Rolle spielt. Mit dem Zustandekommen des Gichtanfalles und dem Ausfallen der Urate im Körper hat dieses Glykokoll nichts zu tun. Dagegen spricht schon die von uns ermittelte Tatsache, daß das Glykokoll gerade in der anfallsfreien Zeit relativ am reichlichsten vorhanden ist.

Wenn wir also die pathologischen Vorgänge im Purinstoffwechsel bei der Gicht bis zu einem gewissen Grade zu beurteilen vermögen, so ist doch nicht zu verhehlen, daß wir die Frage, warum und auf welchem Wege nun beim Gichtischen ein **akuter Anfall** zu stande kommt, noch nicht beantworten können. An Hypothesen darüber fehlt es nicht. So sieht z. B. Ebstein die Ursache des Anfalls in einer Nekrotisierung der Gewebspartien durch die in flüssiger Form einwirkenden neutralen Urate und sekundäres Auskrystallisieren von sauren harnsauren Salzen in die nekrotischen Herde, während His u. Minkowski die primäre

Nekrose bestreiten und das primäre Ausfallen der Urate in den Gichtherd für wahrscheinlich halten. Solche Harnsäuredepots, die His u. Freudweiler[1]) auch experimentell erzeugen konnten, werden dann eventuell durch Phagocyten wieder verändert, resp. gelöst (His u. Freudweiler, Riehl[2]) u. Rindfleisch[3]), v. Loghem[4]). Uratherde können wieder völlig verschwinden, oder aber die Uratherde werden als Fremdkörper durch einen reaktiven Granulationswall abgekapselt, der sich allmählich in fibröses Gewebe verwandelt, oder sie wachsen weiter zu großen Tophis.

Warum gerade die Harnsäureaufstapelung in den Geweben ausgesucht an dieser oder jener Stelle zur Ablagerung von Depots führen soll, ist vorläufig nicht zu sagen; darüber helfen auch andere unbewiesene Vorstellungen nicht hinweg, die allgemeinere toxische Ursachen (v. Noorden) oder einen besonderen hypothetischen Gichtstoff (G. Klemperer) als primäres Übel hinstellen.

Ob das zeitliche Auftreten und die Lokalisation des Gichtanfalls mit histogenen Einflüssen im Zusammenhang steht, die die Bildung oder Existenz der löslichen Schadeschen Harnsäure-Kolloidphase ungünstig beeinflussen und auf diesem Wege das lokale Ausfallen der Harnsäure am Ort des Gichtanfalls provozieren, ist eine Frage, die meines Erachtens nahe liegt, deren positive Beantwortung aber vorläufig noch nicht möglich ist.

Ich[5]) habe die Frage aufgeworfen, ob nicht die durch die nervösen Stoffwechselcentren (Harnsäurecentrum in der Medulla oblongata — Brugsch) beeinflußbaren Verdauungsdrüsen im Splanchnicusgebiet vielleicht in Beziehung stehen können zum Auftreten des akuten Gichtanfalls, über dessen Zustandekommen wir bisher noch so wenig klar sahen? Wir wissen ja, welche wichtige Rolle die nervösen Symptome in der Klinik der Gicht spielen, wir wissen, wie jeder Gichtiker in anfallsfreier Zeit und erst recht vor dem Anfall und in demselben eine Reihe von Stigmata eines labilen vegetativen Nervensystems aufweisen kann, und daß anderseits der Gichtanfall mit bestimmten gesetzmäßigen Schwankungen (Pfeiffer, His, Umber) der endogenen Harnsäurekurve einhergeht, wie sie offenbar auch rein splanchnogen ausgelöst werden können. Ich möchte in diesem Zusammenhang besonders auf das Alternieren von vagotonischen Symptomkomplexen mit echten Gichtanfällen hinweisen, so daß man erstere nicht gut anders als gichtische Manifesta-

---

[1]) Freudweiler, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 63. — [2]) Riehl, Wiener klin. Wochenschr. 1897. — [3]) Rindfleisch, Virchows Archiv, Bd. 171. — [4]) v. Loghem, Zbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2. — [5]) Umber, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 8 u. 9.

tionen deuten kann; daß jene auch mit den charakteristischen pathognomonischen Schwankungen der endogenen Harnsäure einhergehen können, dafür habe ich den Beweis erbracht bei einem in Stoffwechselbeobachtung befindlichen Gichtiker meiner Abteilung, bei welchem ein Urticariaanfall mit der für den Gichtanfall charakteristischen Exacerbation der endogenen Harnsäurekurve einherging und bei welchem dann 3 Tage später mit erneuter endogener Harnsäureflut ein Gichtanfall in beiden Knieen einsetzte. Was liegt also näher, als in diesem Fall sowohl die Urticariaattacke als den darauffolgenden Gichtanfall auf die gleiche Ursache, nämlich einen Erregungszustand im vegetativen System zurückzuführen! Ich halte es für sehr wohl möglich, daß überhaupt die auslösenden Momente für diese pathognomonischen Schwankungen der endogenen Purinausscheidung im Anfall und die plötzliche Retention von Harnsäure vor dem Anfall, und somit der Anfall selbst durch Schwankungen im Splanchnikustonus hervorgerufen sind, die zunächst ihrerseits Überproduktion, Retention und Ausschüttung der enterogenen Purine auslösen. Darum gelingt es auch, durch Pharmaka, die der Splanchnicuserregung pharmakodynamisch entgegenarbeiten, den Gichtanfall günstig zu beeinflussen. Es sei an diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß von jeher hervorragende klinische Beobachter der Gicht, zum Teil auf Grund von Erfahrungen am eigenen Leibe, den nervösen Ursachen beim Zustandekommen des Gichtanfalls das Wort geredet haben, wie z. B. Sydenham, Cullen, Duckworth, Trousseau, Minkowski, Lanceraux u. a. Hierauf hat auch Klinkert mit Recht hingewiesen. Auch er bezeichnet den Gichtanfall als eine Entladung des autonomen Nervensystems, der ein nervöser Spannungszustand voraufgehe (Bluteosinophilie im Gichtanfall!). Die Pathogenese des Gichtanfalls erfährt so zweifellos eine gewisse Klärung hinsichtlich des den Anfall auslösenden Momentes: Der Gichtanfall gewissermaßen ein Gewitter im vegetativen System! Die Jahrzehnte hindurch währende Stoffwechselerkrankung, die eigentliche, vererbbare Gichtdiathese, die unter Harnsäureablagerungen im ganzen Körper einhergehen kann, wie es uns die Obduktionen Gichtischer lehren, aber lediglich durch doch immer nur temporär wirkende Splanchnicuserregungen zu erklären, halte ich nicht für zulässig. Hier muß eben eine zelluläre konstitutionelle Anomalie, die die Ursache der histiogenen Harnsäureretention wird, eine besondere Rolle spielen.

Die Acidität des Harns bei der Gicht hält sich etwa in normalen Grenzen (v. Noorden[1]), damit stimmt auch die normale Höhe der Ammoniakausfuhr überein. Alle Versuche, aus verminderter Alkalescenz

[1]) v. Noorden, Handb. d. Path. d. Stoffw., Bd. 2, S. 177.

im Blut das Ausfallen der Urate in den Geweben bei der Gicht zu erklären, sind gescheitert. v. Noorden bemerkte mit Recht, daß alles, was man über die Wechselbeziehungen zwischen Blutalkalescenz und gichtischen Ablagerungen hypothesiert hat, „haltlos in der Luft schwebt". Vielleicht wird die Erweiterung unserer Kenntnisse über die Existenzbedingungen der oben erwähnten Harnsäure-Kolloidphase im intermediären Stoffwechsel hier Klärung bringen. Die bis vor kurzem maßgebenden Untersuchungen von His u. Paul, Roberts, v. Loghem[1]), nach denen die Monouratabscheidung aus Harnsäurelösungen um so leichter erfolgt, je größer der Natriumgehalt der Lösung ist — v. Loghem wollte sogar gerade den relativ hohen, die Uratfällung fördernden Natrongehalt der Prädilektionsstellen für Uratablagerungen (Knorpel, Bindegewebe) in ursächlichen Zusammenhang mit dem Ausfallen der Tophi bringen —, sind jedenfalls auf die Verhältnisse im intermediären Stoffwechsel, in denen die dem Gesetz der einfachen Lösungen nicht unterworfene Kolloidphase doch offenbar eine wichtige Rolle spielt, nicht mehr anwendbar.

Die Uratablagerungen in den mesenchymalen Geweben der Gichtkranken bestehen vorzugsweise aus saurem harnsaurem Natron. Mikroskopisch findet man deshalb auch in den Tophis zahlreiche verfilzte Nadeln, seltener längliche Rhomben, von Mononatriumurat, welche die Murexidreaktion geben.

Die Harnsäure in dem Urinsediment kann in Form von freier Harnsäure oder von Natrium- oder Ammoniumuraten erscheinen, oder als Gemenge von beiden.

Eine auffallend große Zahl von Gichtischen hat nachweisliche Oxalurie, d. h. im Urin fällt eine reichliche Menge von Oxalatkrystallen aus. Damit ist indessen nicht gesagt, daß die Oxalatausscheidung an sich quantitative Störungen aufweist und noch weniger, daß die Oxalsäure mit der Harnsäure hier in irgendwelchem direkten Zusammenhang steht, der ja chemisch wohl denkbar wäre.

Was die sonstigen Anomalien des Stoffwechsels bei der Gicht anbetrifft, so sei darauf hingewiesen, daß der **Eiweißstoffwechel** des Gichtischen keine Abweichung von der Norm erkennen läßt. Hält man einen Gichtkranken bei ausreichender Calorien- und Eiweißzufuhr, so fällt zwar eine gewisse sprunghafte Unruhe der N-Ausscheidung auf, derart, daß zur Zeit der Anfälle eine vermehrte N-Ausfuhr (negative N-Bilanz) und in den ana- und postkritischen Harnsäuredepressionsstadien eine verminderte N-Ausscheidung (positive N-Bilanz) nachweisbar

[1]) His u. Paul, Ther. d. Gegenw. 1901. v. Loghem, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 85; Zbl. f. Stoffw. 1907, Bd. 2. Roberts zitiert nach v. Loghem.

wird, wie wir in Übereinstimmung mit anderen (Schmoll[1], Magnus-Levy[2], Kaufmann u. Mohr) an unseren Fällen beobachten konnten (cf. Brugsch, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 2).

Unsere Wahrnehmungen, daß gewöhnlich mit der vermehrten N-Ausfuhr auch eine vermehrte Harnmenge im Anfall eintrat und ein gewisser Parallelismus zwischen Harnsäure-, N- und Urinmenge besteht, machte uns sehr wahrscheinlich, daß es sich im Anfall um Ausschwemmung der im Depressionsstadium in den Geweben aufgestapelten N-Schlacken handelt.

Was schließlich den allgemeinen Stoffwechsel des Gichtischen betrifft, so sei nur kurz bemerkt, daß die N-Resorption sowohl wie die Fettresorption im Darm unter Umständen ungünstiger sein kann als beim Gesunden, zur Zeit der Anfälle wie außerhalb derselben.

Den **Energieumsatz** bei der Gicht hat Magnus-Levy[4]) durch den Gasstoffwechsel geprüft. Irgendwelche Veränderung der Oxydationsprozesse im ganzen im Vergleich zu dem Gesunden konnte er nicht finden, ebensowenig Brugsch[5]).

Gichtanlage, Vorkommen und klinische Symptomatologie der Gicht.

Wenn wir sonach die Gicht als eine vererbbare mesenchymale Krankheitsbereitschaft im Sinne einer erhöhten Harnsäureaffinität ansehen, so liegt es nahe, daß sie sich bereits im frühen **Kindesalter** bemerkbar machen kann. Rendu und mit ihm Ebstein[6]) waren bereits der Meinung, daß die künftigen Gichtkranken im Kindesalter schon daran zu erkennen sind, daß sie gewisse krankhafte Eigenarten aufweisen, die zwar nicht absolut pathognostisch sind, aber doch von Bedeutung für die Prognose. Die künftigen Gichtkranken, bemerkt Rendu, sind fast stets kräftige, wohlkonstituierte Kinder mit gesunder Gesichtsfarbe. Sie schwitzen leicht, haben sehr guten Appetit und große Neigung zu Verdauungsstörungen. Bereits in den ersten Lebensmonaten soll eine große Empfindlichkeit der Haut und der Schleimhäute auffallen sowie Neigung zu ekzematösen, trocknen, sehr hartnäckigen, stark juckenden Hautausschlägen, die die Unterscheidung von Skrofulose oft sehr schwierig machen. Die Familiendisposition zu Gicht müsse den frühzeitigen Argwohn

---

[1]) Schmoll, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 29. – [2]) Magnus-Levy, l. c. – [3]) Kaufmann u. Mohr, Zeitschr. f. klin. Med. 1898. – [4]) Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. 1899, Bd. 36, S. 353. – [5]) Brugsch, Die Gicht. Handb. d. spec. Path. u. Ther. inn. Krankh. 1913, Urban & Schwarzenberg. – [6]) Vgl. Ebstein, Deutsche med. Wochenschr. 1907, S. 625.

auf gichtische Natur dieser Affektionen erwecken. Gleiches gilt von vasomotorischen Hautaffektionen, Urticaria, pruriginösen Affektionen. Solche Kinder sollen zu intensiven, plötzlich rezidivierenden Nasen- und Bronchialkatarrhen neigen, sowie zu einer Form der Angina, die als Pharyngitis granulosa die Ursache von eigentümlichen hartnäckigen Hustenanfällen sein könne. Ebstein betont besonders als Frühzeichen später Gicht die Migräne im Kindesalter, besonders bei Kindern, deren Eltern entweder derselben Affektion verfallen waren oder es noch sind. Er ist der Ansicht, daß die Migräne mit dilatierten ungleichen Pupillen, Verlangsamung und Unregelmäßigkeit des Pulses dauernd der einzige Vorläufer künftiger Gicht sein kann. Auch Neigung zu Blutungen aus der Nase früh beim Erwachen ohne erweisbare Veranlassung betrachtet Ebstein als ein sehr beachtenswertes Symptom. Gelenkschmerzen im Wachstumsalter mit oder ohne Purpura, Schwindel mit dyspeptischen Erscheinungen, Stimmungsschwankungen und Symptome, die der Neurasthenie oder der Hysterie sehr nahe kommen.

Inwieweit nun wirklich in allen diesen Erscheinungen, die ja zum Teil der Czernyschen exsudativen Diathese des Kindesalters entsprechen, Vorboten einer künftigen Gicht zu erblicken sind, bzw. Ausdrucksweisen einer gichtischen Anlage, läßt sich vorläufig nicht feststellen. Immerhin verdienen die Vermutungen so erfahrener Gichtkenner Beachtung.

Tatsache ist jedenfalls, daß das Vorkommen einer sicher diagnostizierten Gicht im Kindesalter zu den allergrößten Seltenheiten gehört. Kenner wie Sydenham, Heberden, Garrod (cf. Garrod, S. 146) haben niemals eine Gicht im Kindesalter, d. h. vor der Pubertät gesehen. Garrod bezweifelt auch, daß die bis dahin als Gicht bei Kindern mitgeteilten Fälle überhaupt Gicht, waren und betont ausdrücklich, daß er nie einen zuverlässigen Fall von primärer Gelenkgicht vor dem 20. und nach dem 70. Lebensjahr gesehen hat. Minkowski zitiert in seiner Gichtmonographie 8 Fälle von kindlicher Gicht und es werden von Zeit zu Zeit immer wieder kasuistische Beobachtungen über die Kindergicht in der Literatur mitgeteilt, wie z. B. von Lunz[1]) und Manfred Fränkel[2]).

Ersterer berichtet aus Moskau über einen 7jährigen, schlecht entwickelten, anämischen, hereditär nur mit Tuberkulose, nicht mit Gicht belasteten jüdischen Knaben, der schon vor $6^1/_2$ Jahren (!) nächtliche Schmerzanfälle „in allen Gliedern", vornehmlich Händen und Füßen, gehabt haben soll, ohne daß er sie genau lokalisieren konnte. Diese Anfälle treten in der letzten Zeit 2–3mal im Monat auf, klingen gegen Morgen ab und sind nach 2–3 Tagen völlig verschwunden. An den distalen Phalangealenden der Finger beider Hände sollen nach den Anfällen „typische" erbsengroße Ablagerungen

[1]) Lunz, Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 33. – [2]) Manfred Fränkel, Deutsche med. Wochenschr. 1907, S. 183.

auftreten, wie sie bei subakuter Gicht beobachtet werden. Die Haut der befallenen Gelenke ist indessen, wie ausdrücklich angegeben wird, nicht heiß, nicht druckempfindlich, nur die aktiven und passiven Bewegungen sind etwas schmerzhaft. Im Urin Sedimentum lateritium, Oxalatkrystalle, sonst nichts Abnormes.

Diese Beobachtung kann also einer strengen Kritik nicht standhalten, anders diejenige von Manfred Fränkel, die man vielleicht als Kindergicht anerkennen darf:

Bei einem 4jährigen Kinde beobachtet die Mutter seit etwa $1^1/_2$ Jahren fast regelmäßig monatlich sich wiederholende, in der letzten Zeit gehäufte Schmerzanfälle, die nachts einsetzen und nach 3–4 Tagen verschwunden sind. Schwellung, Fieber, bisher nicht beobachtet. Die Untersuchung unmittelbar nach einem solchen Anfall ergab: Starke Schwellung im Metatanophalangealgelenk der rechten Großzehe, geringere Schwellung der zweiten Zehe. Haut leicht gerötet, keine typische Spannung, starke Druckempfindlichkeit. Am Tage darnach geringere Schwellung und Schmerzhaftigkeit, aber deutlich am Rand der Phalanxbasis fühlbare, zwei bis erbsengroße, sesambeinähnliche Erhabenheiten, die leicht verschieblich und druckempfindlich sind. Die allgemeinen Gliederschmerzen sind am dritten Tage fast ganz verschwunden, bis auf leichte Schmerzen in der linken Großzehe. Am 1. und 2. Tag leichte Temperaturerhöhungen. Apothekenanalyse: Oxalate in großen Mengen, desgleichen harnsaure Salze. Nach 5 Wochen ein 2tägiger leichter Anfall in der großen Zehe. Im darauffolgenden halben Jahr anfallsfrei.

Die sichere Diagnose einer kindlichen Gicht stößt begreiflicherweise auf große Schwierigkeiten, wenn es sich nicht, wie in dem letztzitierten Fall, um nach Art und Lokalisation typische Anfälle handelt. Auf alle Fälle gehört sie zu den allergrößten Seltenheiten. Inwieweit die oben erörterte gichtische Anlage im Kindesalter wirklich Prodromalerscheinungen einer echten, später auftretenden Gicht sind, läßt sich gleichfalls gar nicht abschätzen, sondern es handelt sich hier lediglich um subjektive Eindrücke, die deshalb nicht mit Stillschweigen übergangen werden dürfen, weil sie von so erfahrenen Beobachtern stammen.

Abgesehen von der weiter unten zu erwähnenden funktionellen Prüfung der Purinausscheidung ist die Diagnose der **gichtischen Diathese** eine rein klinische, muß in vielen Fällen nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose bleiben und ist schwer zu begrenzen. Besonders die französische Literatur operiert viel mit dem Begriff des Arthritisme, der arthritischen Diathese (Bouchard), und geht dabei in der Aufstellung der Krankheitsbilder so weit, daß ein kritischer objektiver Beobachter hierin nicht zu folgen vermag. Um den Begriff zu erläutern, sei vorweg erwähnt, daß die Franzosen[1]) als Maladies arthritiques eine ganze Reihe von verschiedenartigen Stoffwechselerkrankungen zusammenfassen: Gallensteinerkrankungen, Steinleiden, Fettsucht, Diabetes, Gicht. Die Anlage zu diesen Erkrankungen wird zusammengefaßt als Diathèse arthritique, oligotrophique oder bradytrophique (Laudouzy, Bouchard) deshalb, weil Bouchard als Wesen derselben eine Verlangsamung des

[1]) Traité de médicine par Charcot, Bouchard, Brissaud. Paris 1891.

Stoffwechsels annimmt. Außerdem sollen sich diese Zustände durch eine Tendenz zur Proliferation des Bindegewebes auszeichnen, wodurch vor allem die Arteriosklerose als Folgeerscheinung auftrete (Cazalis). Man sieht, daß hier einfach die ganzen Stoffwechselerkrankungen in einen Topf zusammengeworfen werden, unter dem Gesichtspunkt der Verlangsamung des Stoffwechsels. Wir haben aber gesehen, daß eine allgemeine Verlangsamung des Stoffwechsels bisher in allen diesen Zuständen nicht nachweisbar ist und die deutsche Literatur und Klinik kennt auch glücklicherweise diesen vagen Begriff des Arthritisme nicht.

Eine gewisse Veranlagung zur Gicht wird indessen der in diesen Dingen Erfahrene da herauslesen, wo es sich handelt um jene schon in verhältnismäßig jungen Jahren zur Adipositas neigenden plethorischen Menschen mit leichten, auf Fettinfiltration zurückzuführenden Leberschwellungen, mit Hypertonie oder ausgesprochener Arteriosklerose, mit einer gewissen Neigung zu Gelenkschmerzen und Verdauungsstörungen im Sinne einer Hypersecretio acida und Atonie des Magendarmkanals bei vorhandener familiärer Anlage zu Stoffwechselerkrankungen. Wenn dazu noch ein bewegungsarmes, aber an Freuden der Tafel reiches Leben geführt wird, so hat man ein Recht, solche Leute als Gichtkandidaten zu bezeichnen, aber nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit. Einerseits können alle diese symptomatologischen Vorbedingungen vorhanden sein, ohne daß es je zu Gichtanfällen kommt, anderseits existiert eine große Zahl von Gichtischen, deren Konstitution und Lebensweise in keiner Weise dem soeben skizzierten Bilde entspricht, die im Gegenteil eher eine magere und kümmerliche Konstitution darbieten und stets ein frugales Leben geführt haben, dafür aber vielleicht um so mehr hereditär mit Gicht belastet sind. Ersterer Typus neigt mehr zu derjenigen Form der Gicht, welche gemeinhin als akute, sthenische Gicht bezeichnet wird, letzterer, zu welcher vornehmlich auch die Frauen gehören, mehr zu der chronischen, asthenischen Form, beide Typen mit mehr oder minder ausgesprochenen sekundären Uratablagerungen.

Was das **Vorkommen** und die **Verbreitung** der Gicht betrifft, so pflegt sie gewöhnlich zwischen dem 30. und 50. Lebensjahre manifest zu werden. Sie ist weitaus am häufigsten in England, u. zw. vorzugsweise im südlichen England und Holland, während sie in Japan, China, Arabien, Afrika und Australien für ungemein selten gilt. Strenggläubige Mohammedaner scheinen vor der Gicht geschützt. Wenn Minkowski[1]) erwähnt, daß Bartels in Kiel und Tüngel in Hamburg in vielen Jahren keinen einzigen Fall von Gicht beobachteten, so ent-

[1]) Minkowski, Die Gicht; in Nothnagels spec. Path. u. Ther. 1903, Bd. 7.

spricht das wenigstens für letzteres Bevölkerungscentrum keineswegs meinen eigenen Erfahrungen, und ich glaube eher, daß Duckworth[1]) Recht hat, demzufolge Hamburg und Bremen in Deutschland von der Gicht besonders bevorzugt sind. So hat Minkowski unter 1700 Fällen seiner Kölner konsultativen Praxis 48 Gichtkranke (= 2·8 %) gehabt, ich selbst in meiner ehemaligen Hamburg-Altonaer konsultativen Tätigkeit bis 22. November 1908 unter 2300 Fällen 110 Fälle = 4·7 %, d. i. also ein Hinweis darauf, daß die Gicht in der Hamburger Gegend ein relativ verbreitetes Leiden ist. Auf Krankenhausabteilungen ist — wie auch Ebstein für Göttigen bemerkt — die Zahl der Gichtaufnahmen eine verhältnismäßig geringe. Auf meiner 312 Betten starken Altonaer Krankenhausabteilung betrug sie von 1904 bis 1908 25 Fälle, so daß sich meine gesamten Beobachtungen in Hamburg-Altona bis Ende 1908 auf 135 Fälle erstreckten. Ebstein[2]) hat vergleichsweise unter seinen gesamten 194 Gichtfällen nur 5 Fälle in seiner Göttinger Klinik beobachtet. Die Ursache dafür, daß gerade unter der Hamburger Bevölkerung die Gicht so häufig ist, ist wohl darin zu suchen, daß die hier übliche Lebensweise der besseren Bevölkerungsklassen vielfache englische Gewohnheiten aufweist und ziemlich opulent ist, vor allen Dingen in bezug auf die reichliche Fleischnahrung, die auch bei der geringeren Bevölkerung, insbesondere bei der Landbevölkerung, unverhältnismäßig im Vordergrund steht; dazu kommt ein häufig wechselndes, naßkaltes, für Arthritiker überhaupt ungünstiges Klima. Das klinische Material an Gichtfällen, das ich bis 1913 übersah, umfaßte 278 Gichtfälle. Davon stammten allein 42 Fälle aus meiner Abteilung im Krankenhause Charlottenburg-Westend in der Zeit vom 15. Januar 1912 bis September 1913. Seit dieser Zeit haben sich meine Beobachtungen um ein Erhebliches vervielfacht. Die Gicht ist also auch in den unteren Klassen der hiesigen Bevölkerung relativ sehr häufig. Freilich darf man bei derartigen Erwägungen nicht außer acht lassen, daß die speziellen klinischen Interessen eines Abteilungsleiters immer von Einfluß auf die Art seines klinischen Krankenmaterials zu sein pflegen!

Feuchte, vor allen Dingen naßkalte und wechselnde Witterung befördert, darin stimme ich Duckworth bei, das Auftreten der Gichtanfälle, und darum sehen wir dieselben auch im Frühjahr und Herbst sich besonders häufen. Auf das Entstehen der Stoffwechselstörung an sich hat natürlich die Witterung keinen Einfluß, und wenn Tropenvölker weniger von manifester Gicht befallen werden, so liegt das wohl daran, daß die Ernährung dort eine mäßigere ist, vor allem was Fleisch und Alkohohl betrifft. Europäer, die ihre Lebensgewohnheiten in die tropischen Länder mit-

[1]) Dyce Duckworth, Die Gicht. Deutsch von H. Dippe. Leipzig 1894, S. 225. — [2]) Ebstein, Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1906.

nehmen, haben dort wohl nicht wesentlich geringere Aussichten wie hier, gichtisch zu werden.

Die **Heredität** ist ein wesentlicher Faktor in der Ätiologie der Gicht, aber nicht allein die Gicht der Vorfahren, sondern überhaupt Stoffwechselerkrankungen derselben haben als prädisponierendes Moment zu gelten.

Hereditär mit Gicht Belastete haben allen Grund, sich frühzeitig an frugale, möglichst purinarme Lebensweise zu halten.

Die Gicht ist häufiger bei Männern als bei Frauen. Ebstein hat unter 194 Gichtischen nur 12 weibliche Gichtkranke. Von meinen 110 Gichtkranken der besseren Klasse, die ich bis 1908 beobachtet hatte, waren 48 Frauen, 62 Männer, eine für Frauen ganz auffallend hohe Ziffer. Im Krankenhause waren damals von 25 Gichtischen nur 4 Frauen. Unter 278 Fällen bis 1913 befanden sich 77 Frauen. Unter 54 klinischen Beobachtungen auf meinen Krankenabteilungen bis 1913 nur 5 Frauen, unter meinen 42 letzten Krankenhausfällen nur 2 Frauen. Daraus geht hervor, daß der Prozentsatz der Gicht bei Frauen unter der wohlhabenden Bevölkerung unverhältnismäßig viel höher ist, als bei den Bevölkerungsschichten der arbeitenden Klasse.

Die größere Zahl der von Gicht befallenen Frauen unter meinen Beobachtungen stand jenseits der Menopause.

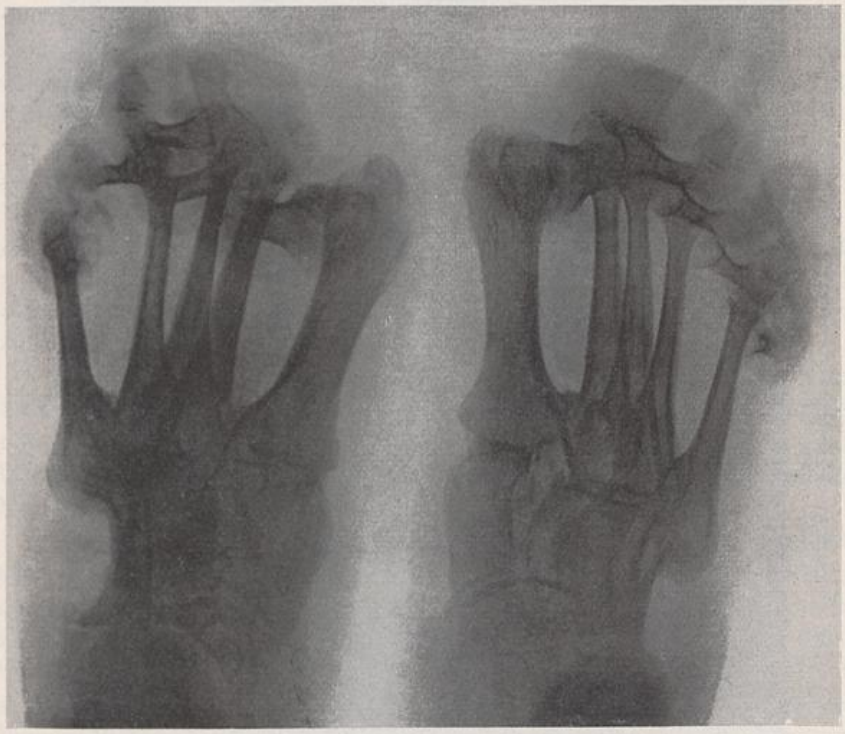
Von direkten **Schädlichkeiten,** die ätiologisch das Entstehen der Gicht bei vorhandener Anlage befördern, ist die überreichliche Fleischnahrung, der Alkohohl (vor allem in den konzentrierten Formen, wie schwere Weine, Liköre, Kognak, weniger das Bier) und das Blei anzuschuldigen. Die Rolle speziell des Bleies ist zwar eine umstrittene, es ist aber als zweifellos anzusehen, daß die chronische Bleiintoxikation das Zustandekommen einer Gicht befördert, worauf schon Garrod hingewiesen hat.

Ob die Ursache in einer von Lüthje übrigens abgelehnten speziellen Schädigung des Harnsäurestoffwechsels gelegen ist (Garrod, Brugsch u. Schittenhelm) oder ob da noch andere Momente mit in Frage kommen, ist unentschieden. Ich glaube, daß die chronische Bleivergiftung die mesenchymale Affinität zur Harnsäure in erheblichem Maße erhöht, und werde in dieser Anschauung auch bestärkt durch die Beobachtung, daß chronisch Bleivergiftete, auch wenn sie noch keine Gicht haben, eine auffällig starke Retention intravenös einverleibter Harnsäure aufweisen können. Hierauf habe ich mit Retzlaff seinerzeit (Kongreß für innere Medizin 1910) zuerst hingewiesen und habe das seitdem in einer ganzen Reihe von Fällen bestätigt gefunden.

Der klinische Verlauf der **Bleigicht** unterscheidet sich in manchen

Punkten von der echten Gicht, die Lüthje[1]) dahin zusammenfaßt: „Der erste Anfall erfolgt in einem relativ jugendlichen Alter. Die Bleigicht hat die Tendenz, sich in kurzer Zeit mit großer Schnelligkeit über viele Gelenke des Körpers zu verbreiten. Die Lokalisation der Gelenkaffektion zeigt einen besonderen Charakter dadurch, daß häufig

Abb. 23.



Bleigicht.

Gelenke ergriffen werden, die bei der gewöhnlichen Gicht nie oder nur äußerst selten befallen werden. Die Neigung zu Tophusbildung und deformativen Prozessen ist bei der Bleigicht eine viel ausgeprägtere als bei der gewöhnlichen Gicht. Die Prognose der Bleigicht ist stets infaust.“ Das entspricht auch durchaus meinen eignen Beobachtungen und sei durch die beigefügten Abbildungen der schweren Gelenkveränderungen bei einem meiner typischen Bleigichtfälle illustriert (Abb. 23 und 24).

[1]) Lüthje in G. Klemperer, Untersuchungen über Gicht und harnsaure Nierensteine. Berlin 1896.

Zu den hauptsächlichsten **klinischen Erscheinungsformen der Gicht** gehört der klassische akute Gichtanfall mit Schmerzen, Rötung und Schwellung der befallenen Gelenke und freien längeren oder kürzeren

Abb. 24.

Bleigicht.

Intervallen (akute, sthenische Gicht, reguläre Gicht, nach Garrod) Ferner die weniger ausgesprochenen verschleppten leichteren Anfälle, bei denen oft der charakteristische Gichtschmerz, Rötung und Schwellung vermißt wird und die eher mehr oder weniger deutliche Exacerbationen

von chronischen Gichtbeschwerden in Gelenken, Muskeln, Sehnen, Schleimbeuteln darstellen, oft mit Beteiligung der inneren Organe (chronische, asthenische Gicht, irreguläre Gicht, nach Garrod). Die erstere Form kann allmählich, wenn Erkrankungen der inneren Organe, vor allem des Herzens und der Nieren, Erscheinungen der visceralen Gicht, sich entwickeln, in die zweite Form übergehen. Ebstein faßt diese beiden Formen der Gicht als primäre Gelenk-(Extremitäten-) Gicht zusammen, im Gegensatze zu einer primären Nierengicht. Diesen beiden Formen ist nach Ebstein gemeinsam, daß sie sich mit gichtischen Erkrankungen verschiedener anderer Organe komplizieren können. Die Extremitätengicht ist die weitaus häufigste Form, hat nach Ebsteins Vorstellung ihre Ursache und Ausgangspunkt in den kranken Extremitäten selbst, u. zw. in deren Muskeln und Knochen, und kann eine sekundäre Nierengicht zur Folge haben. Die primäre Nierengicht Ebsteins zeigt die klinischen Symptome der Arteriolosklerosis renum und ist natürlich nur dann überhaupt intra vitam diagnostizierbar, wenn sich die klassischen Symptome der Gicht (Gichtanfälle, Tophi u. s. w.) im Anschluß daran entwickeln.

Den Gichtanfall der **akuten Gicht** hat der große Gichtkenner Sydenham, den Garrod als den englischen Hippokrates bezeichnet und der selbst ein Opfer dieser Krankheit war, so klassisch an sich beschrieben, daß ich seine Darstellung, als für alle Zeiten mustergültig, hier (nach Garrod, S. 20) zitieren möchte:

„Gegen Ende Januar oder zu Anfang Februar brach die Krankheit aus. Die Vorboten des Anfalles waren Indigestionen und Kruditäten des Magens, an welchen der Kranke seit einigen Wochen gelitten hatte. Er fühlte seinen Körper geschwollen, schwer und aufgebläht, und diese Symptome nahmen bis zum Ausbruch des Anfalles zu. Dem Anfall selbst gingen einige Tage Torpor und ein Gefühl von Flatus längs der Beine und der Schenkel vorher; außerdem war eine krampfhafte Affektion zugegen und den Tag vor dem Anfall war der Appetit unnatürlich stark. Der Kranke ging zu Bett und hatte einen gesunden Schlaf. Um 2 Uhr morgens wurde er durch einen heftigen Schmerz in der großen Zehe geweckt, Rist, Ferse und Knöchel schmerzten seltener. Der Schmerz gleicht dem einer Verrenkung, und doch fühlen sich die leidenden Teile, als wenn kaltes Wasser auf sie gegossen wäre. Darauf folgten Frostschauer und ein wenig Fieber. Der anfangs mäßige Schmerz wurde heftiger und damit steigerten sich auch die Frostschauer. Nach einiger Zeit erreichten die Symptome ihre Höhe, der Schmerz hielt sich an die Knochen und Bänder des Tarsus und Metatarsus und war bald spannend und reißend, bald nagend, bald drückend und einschnürend. Der leidende

Teil war so empfindlich, daß er weder das Gewicht der Betttücher noch die Erschütterung des Bodens durch das Gehen einer Person im Zimmer ertragen konnte. Die Nacht war peinlich, schlaflos und höchst unruhig. Das Herumwerfen des Körpers hielt ebenso an wie der Schmerz in dem leidenden Teile; der Kranke suchte vergebens durch Lageveränderungen der Glieder und des ganzen Körpers einen Nachlaß des Schmerzes zu gewinnen; dieser Nachlaß folgte erst am Morgen des nächsten Tages, und eine solche Zeit ist erforderlich zu der mäßigen Digestion der Materia peccans. Der Kranke fühlte plötzlich eine leichte Remission, die er irrtümlich der letzten Lageveränderung zuschrieb; darauf folgte eine milde Transpiration und Schlaf. Beim Erwachen war er freier von Schmerz, fand aber den leidenden Teil geschwollen. Bis jetzt hat die sichtbare Geschwulst ihren Sitz nur in den Venen des leidenden Gelenkes. Wenn die Erzeugung der Gichtstoffe reichlich ist, so dauert der Schmerz am nächsten Tag und wohl auch die nächsten zwei Tage fort, exacerbiert gegen Abend und remittiert gegen Morgen. Einige Tage später schwillt der andere Fuß an und leidet in gleicher Weise. Der Schmerz in dem zweitbefallenen Fuß beschwichtigt das Leiden in dem zuerst befallenen. Je heftiger der Schmerz in dem einen, desto vollkommener der Nachlaß in dem anderen. Zuweilen ist am ersten Krankheitstag die Materia peccans so reichlich, daß der eine Fuß zu ihrer Ausscheidung nicht ausreicht; die Krankheit befällt dann beide Füße mit gleicher Heftigkeit, doch gewöhnlich einen nach dem anderen. Nachdem sie beide Füße befallen hat, werden die Anfälle sowohl hinsichtlich ihrer Eintrittszeit als auch ihrer Dauer unregelmäßig; eines nur ist konstant: die Exacerbation der Schmerzen gegen Abend und ihre Remission gegen Morgen. Nun bildet eine Reihe von leichteren Anfällen einen wahren Gichtanfall, der lang oder kurz ist, je nach dem Alter des Kranken. Daß ein Anfall von 2- bis 3monatiger Dauer nur als ein Anfall zu betrachten sei, das ist ein Irrtum; er ist eher eine Reihe von leichteren Anfällen, von diesen ist jeder spätere milder als der vorhergehende, so daß die Materia peccans allmählich ausgeschieden wird und Genesung erfolgt. Bei starken Konstitutionen, die noch wenig Anfälle bestanden haben, dauert ein Anfall nicht länger als 14 Tage, bei vorgeschrittenem Alter und geschwächter Konstitution kann er zwei Monate währen. Im hohen Alter und bei Konstitutionen, welche durch frühere Gichtanfälle sehr heruntergekommen sind, kann die Krankheit bis tief in den Sommer hinein anhalten. In den ersten 14 Tagen ist der Harn hochgefärbt, enthält viel Grieß und liefert ein rotes Sediment. Seine Menge beträgt weniger als den dritten Teil der vom Kranken genossenen Getränke. Während dieser Zeit ist der Unterleib verstopft. Mangel

an Appetit, allgemeines Frösteln gegen Abend, Müdigkeit und Wehegefühl in den leidenden Teilen sind ständige Begleiter des Anfalls. Wenn der Anfall schwindet, juckt der Fuß, besonders zwischen den Zehen, unerträglich und die Haut des Fußes schuppt sich ab. Kraft und Appetit kehren zurück, u. zw. im geraden Verhältnis zur Heftigkeit der letzten Anfälle. In demselben Verhältnis wird die Frist bis zum nächsten Anfall länger oder kürzer sein: wenn der Anfall heftig war, so wird der nächste Anfall nicht eher als zu derselben Zeit im nächsten Jahre erscheinen."

Soweit Sydenham, dessen Schilderung man wohl anmerkt, daß sie selbst erlebt ist. Zu ihrer Ergänzung braucht es weniger Bemerkungen. Was zunächst die Vorboten des Anfalles betrifft, so kann auch im Gegensatz zu der Sydenhamschen Schilderung der Anfall ganz plötzlich wie aus heiterem Himmel einsetzen.

So berichtete mir eine 60jährige Dame, die mich ihrer Gicht wegen konsultierte, daß ihr erster schwerer Podagraanfall vor 10 Jahren ganz plötzlich mit äußerster Heftigkeit einsetzte, als sie völlig beschwerdefrei auf ihrer Chaiselongue ausruhte. Der Schmerz war so heftig, daß sie kaum und nur mit Unterstützung ihr Bett aufzusuchen vermochte! Solche und ähnliche Beispiele könnte ich in großer Zahl anführen.

Im allgemeinen indessen hat der Anfall Vorboten, die manchmal nur psychischer Natur sind, als depressive Stimmungen, Unlustgefühle, Reizbarkeit sowie neurasthenische Beschwerden der verschiedensten Art. Nicht selten sind dyspeptische Beschwerden, die oft dem Gichtiker selbst geradezu pathognomonisch für einen bevorstehenden Anfall sind und die ich als Erregungszustände im vegetativen System bezeichnet habe.

So wurde ich zu einem 56jährigen gichtkranken Herrn zugezogen, wegen eines schweren typischen Podagraanfalls im linken Großzehgelenk. Seine Gicht machte sich vor 20 Jahren zum erstenmal bemerkbar und blieb stets auf Füße und Knie beschränkt, abgesehen von einem exquisiten Ohrtophus. Die Anfälle waren selten, etwa in einjährigen Zwischenpausen, aber von größter Heftigkeit. Intervalle völlig beschwerdefrei. Die drei der schwersten Anfälle wurden jedesmal durch gleichartige, sehr heftige Prodrome von seiten des Magendarmkanals bei dem sonst völlig magendarmgesunden Manne eingeleitet: Ohne irgendwelchen voraufgehenden Diätfehler erwachte er des Nachts mit plötzlichen heftigen Darmkoliken, profusem Durchfall und Erbrechen, dem dann am folgenden Tage ein heftiger Podagraanfall sich anschloß. Vor 2 Jahren ein heftiger Anfall von Nierenkolik, der mit dem Momente aufhörte, in welchem ein heftiger Podagraanfall begann.

Der Kranke hat bis vor 6 Jahren in Chile gelebt, gewohnheitsmäßig dort 3mal täglich reichliche Fleischmahlzeit genossen, stark gearbeitet, vor 30 Jahren Lues akquiriert.

Mehrfach habe ich beobachtet, daß Asthmaanfälle den Gichtanfällen als Prodrome vorausgingen und mit dem Augenblicke aufhörten, als der Extremitätenanfall auftrat.

Ehe der Anfall sich an einer bestimmten Stelle lokalisiert, geht es nicht selten wie ein gichtisches Flackern durch verschiedene Gegenden des Körpers, als ob der Anfall nicht recht wüßte, wo er sich niederlassen soll, bis er dann plötzlich irgendwo einschlägt: Das Gewitter im vegetativen System! Dies pflegt im regulären Anfall unter außerordentlich heftigen Schmerzen im betroffenen Gelenke vor sich zu gehen, wie Sydenham es oben geschildert. Dem Kranken ist kein Bild drastisch genug, das er zum Vergleich seiner Qualen heranzieht: der Schmerz tobt, „als ob das Gelenk im Schraubstock zusammengepreßt würde", „als ob glühendes Eisen in das Gelenk gebohrt würde", „als ob ein Bohrer in dem Gelenk umgedreht würde". Jeder Schritt im Zimmer wird durch die Erschütterung des Bettes zur neuen Qual, das dünnste Laken auf dem Fuß wird „als eiserner Balken" empfunden.

Im Laufe der Jahre pflegen die Anfälle an Heftigkeit in der Regel abzunehmen.

Ein Gichtanfall kann vorübergehend durch psychische Traumen kupiert werden:

So berichtet mir ein seit 27 Jahren an regulärer Gicht leidender 52jähriger, sehr resoluter, nichts weniger als nervöser Herr, der bei mir in klinischer Beobachtung stand, daß ihm vor 5 Jahren, als er sich wegen eines schweren Gichtanfalles in den Füßen nur mühsam mit 2 Stöcken vorwärts bewegen konnte, plötzlich die Mitteilung gemacht wurde, daß sein Sozius sich erschossen habe. Im selben Moment vermochte er, ohne die Stöcke zu gebrauchen, zu gehen. Erst als die Beerdigung, an der er teilnahm, vorüber war, trat wieder die Gehunfähigkeit ein.

Die Lokalisation des Anfalls betrifft in der überwiegenden Mehrheit das Großzehengelenk (Podagra). Unter 516 Gichtikern mit Anfällen hat Scudamore 373mal das Großzehengelenk befallen gesehen. Die Gründe für die Bevorzugung des Großzehengelenks sind wohl, worauf übrigens schon van Swieten hingewiesen hat, hauptsächlich in der stärkeren Belastung dieses Gelenkes, das fast das ganze Körpergewicht zu tragen hat, vielleicht auch in anatomischen Besonderheiten des Gelenkes (cf. Franz König bei Ebstein, S. 207) und ungünstigen Circulationsverhältnissen in demselben zu suchen.

Der Orthopäde Dr. Preisser in Hamburg machte mich seinerzeit auf eine eigentümliche Spornbildung, die vom Metatarsusköpfchen des Großzehengelenks ausgeht und sich bei Podagra häufig findet, besonders aufmerksam. Man erkennt sie nur im Röntgenbilde und ich habe sie seitdem bei Gichtikern mit Podagra auch mehrfach beobachtet. Es ist sehr wohl möglich, daß durch ihr Vorhandensein eine gewisse Prädisposition des Gelenks für die Lokalisation des Anfalls daselbst geschaffen wird.

Der Gichtanfall kann übrigens auch andere Gelenke primär befallen: die Fußwurzelgelenke, die Sprunggelenke, die Knie, die oberen Extremitäten, wenn wir die häufigste Lokalisation nach der Häufigkeit ordnen.

Ich habe mehrfach die als Nackengicht beobachteten Anfälle in der Halswirbelsäule gesehen, ferner Anfälle im Sternoclaviculargelenk und in einem Falle, bei einer 42jährigen Dame mit hereditärer Gicht, Gichtanfälle im Kiefergelenk, die sehr schmerzhaft und die Nahrungsaufnahme störend waren. Freilich handelte es sich in meiner Beobachtung nicht um primäre Anfälle, sondern akute Anfälle, die im Verlaufe einer chronischen Gicht auftraten. Durch ein zufälliges vorhergegangenes Trauma kann der Anfall auf ein bestimmtes Gelenk dirigiert werden und die Angabe, daß geringfügige äußere traumatische Einwirkungen, wie Stoß, längeres unbequemes Sitzen, Umkippen des Fußes u. s. w., das auslösende Moment für einen Gichtanfall darstellen, machen die Kranken vielfach mit großer Bestimmtheit.

Die Gichtanfälle brauchen nicht nur ausschließlich Gelenke zu befallen. Sie können auch periartikulär, ferner in den Muskeln, in den Sehnen und Sehnenscheiden, in den Schleimbeuteln — speziell denjenigen der Achillessehne oberhalb des Calcaneus sowie des Olecranons —, im Knorpelgewebe, auch nach meiner Beobachtung in der Haut auftreten, wo sich dann circumscripte Rötung, Schwellung und intensiver Schmerz bemerklich machen. Nicht selten hat die Haut in der Nachbarschaft befallener Gelenke direkt phlegmonöse Streifen aufzuweisen. Einmal konnte ich sogar einen Anfall auf dem Epiglottisrand beobachten, bei der vorhin erwähnten 42jährigen Kranken, der sich durch sehr heftigen Schmerz, der beim Gleiten des Bissens unerträglich wurde, eine circumscripte Rötung um einen kleinen später wieder verschwindenden Tophus am freien Epiglottisrand bemerkbar machte. Treten solche atypisch lokalisierte Anfälle primär auf, so ist ihre Natur natürlich sehr schwer oder gar nicht zu erkennen. Das gilt vornehmlich auch von gewissen anfallsweise auftretenden Schleimhautkatarrhen der oberen Luftwege, bei denen gichtische Ursachen in Frage kommen können (cf. Thost[1]).

Ein Gelenk im akuten Anfall zeigt vornehmlich die anatomischen Merkmale der exsudativen Entzündung, d. h., einer mit seröser Exsudation in die artikulären und periartikulären Gewebe einhergehenden Entzündung des Gelenks und seiner Umgebung, bzw. des vom Anfall betroffenen Körperteils. In diesem Exsudat läßt sich, wie ich mich auch selbst durch Punktion überzeugte, die Anwesenheit von Harnsäure durch die Murexid-

[1]) A. Thost, Arch. f. Laryngol. u. Rhinol. 1912, Bd. 26, Heft 2.

reaktion nachweisen. Im akuten Anfall habe ich wiederholt feine Nadeln von saurem harnsaurem Natron im Punktat gesehen. Der Harnsäuregehalt in derartigen entzündlichen Exsudaten scheint demjenigen des Blutplasmas ziemlich genau zu entsprechen (Folin, Berglund and Derick[2]).

Das Röntgenbild zeigt im akuten Anfall gewöhnlich außer einer Weichteilschwellung und einer offenbar durch das entzündliche Exsudat bewirkten Verwaschenheit der Gelenkkonturen keine besonderen anatomischen Merkmale, und pathologisch-anatomische Studien liegen meines Wissens über den akuten Gichtanfall bisher nicht vor.

Diese exsudative Entzündung pflegt so gut wie niemals in Eiterung überzugehen. Sie kann entweder spurlos abklingen oder hinterläßt Uratablagerungen im Gelenk. Dabei können die Ergüsse in die Gelenkhöhlen, vor allem in das Kniegelenk, noch längere Zeit fortbestehen und manchmal sogar wegen ihrer Hartnäckigkeit Gelenkpunktionen notwendig machen. Nicht selten bleibt dann nach dem Verschwinden des Ergusses ein mehr oder minder ausgesprochenes Crepitieren im Gelenk zurück. Magnus-Levy hat die Ansicht ausgesprochen, daß ein vorzugsweise in den Kniegelenken vorkommendes Reiben, das sich zu dem gröberen Reiben nichtgichtischer arthritischer Prozesse wie das Knisterrasseln zum fein- bis grobblasigen Rasseln verhalte, als Gichtknirschen eine gewisse pathognomonische Bedeutung habe. Ich kann dem nicht unbedingt beipflichten. Crepitieren in allen Qualitäten im Kniegelenk ist — z. B. nach meinen langjährigen Erfahrungen — im Hamburg-Altonaer Gebiet eine so häufige Erscheinung, daß das Publikum selbst es dort als „Hamburger Knie" bezeichnet. Dies steht wohl mit den durch die dortigen ungünstigen Witterungsverhältnisse besonders begünstigten Infektschädigungen der Gelenke im Zusammenhang, aber hat mit Gicht nichts zu tun.

Uratablagerungen (Tophi) können sich schon nach einem einzigen Gichtanfall bilden, und Garrod betrachtet geradezu die Uratablagerung als Ursache des Anfalls. Anderseits können zahlreiche Attacken über ein Gelenk hinweggegangen sein, ohne daß Residuen von Uraten sich in demselben vorfinden. Gerade aus dieser Tatsache, die übrigens auch Weigert bei der Sektion des gichtischen Pathologen Cohnheim bestätigen konnte, folgert Ebstein entgegen der Garrodschen Vorstellung, daß die Uratablagerungen nicht die Ursache, sondern die Folge der gichtischen Entzündung seien, welch letztere erst zu einer Nekrose führen müsse, damit die Ablagerung da hinein erfolge. Indessen ist es ganz zweifellos, wie auch Minkowski betont, daß Uratablagerungen

[1]) Folin, Berglund and Derick, Journ. of. biol. chem. 1924, Bd. 40, Nr. 2.

wieder resorbiert werden können. Dafür sprechen sowohl experimentelle Untersuchungen, in welchen man Uratablagerungen durch Phagocytose verschwinden sah (His u. Freudweiler), als auch klinische Beobachtungen. Auch ich selbst habe mich durch klinische Beobachtung des öfteren überzeugt, daß frische Tophi im Laufe der Behandlung wieder gänzlich verschwunden sind.

Von **Begleiterscheinungen des akuten Gichtanfalls** sei zunächst auf das Fieber hingewiesen. Fieber besteht keineswegs in jedem Gichtanfall, aber es kann eintreten, u. zw. ohne daß irgendwie eine Komplikation des Anfalls dafür als Ursache anzusehen wäre. Lediglich der Gichtanfall als solcher vermag das Fieber auszulösen, das einen remittierenden unregelmäßigen Charakter hat und sich im Anfall bis 39° und höher — ich sah Temperaturen bis 40·2° im Anfall — erheben kann. Garrod trifft zweifellos das Richtige, wenn er das Fieber als Folge der örtlichen Entzündung betrachtet, deren Intensität es parallel gehe. Duckworth macht darauf aufmerksam, daß bei akuter Gicht gerade dann die Temperatur oft auffallend niedrig ist, wenn mehrere Gelenke zu gleicher Zeit betroffen sind, eine Tatsache, die wertvoll sei für die nicht immer leichte Unterscheidung von akutem Gelenkrheumatismus. Das trifft indessen nach meinen Erfahrungen nicht immer zu. Ich verfüge über mehrere klinische Beobachtungen von Kranken mit typischer regulärer Gicht und zahlreichen Harnsäuretophis, bei denen hohe Fiebertemperaturen multiple Gichtanfälle begleiteten.

Auch Karl Gerhardt hat dem Fieber bei der Gicht seine Aufmerksamkeit zugewandt und Doebert hat die Erfahrungen seiner Klinik hierüber in einer Dissertation sorgfältig zusammengestellt. Er kommt darin zu dem Ergebnis, daß der akute Gichtanfall stets von einem mittelhohen mehrtägigen Fieber begleitet ist. Die Temperatur erreicht dabei erst am 2. oder 3. Tag ihren Höhepunkt und wird mit dem Schwinden des Anfalls nicht selten subnormal. Manchmal zeigt die Kurve, wie auch Přibram hervorhebt, einen zweispitzigen Verlauf, mit Nachmittags- und Nachtfastigium. Diesen Anfallsfiebern geht in vielen Fällen als prämonitorisches Stadium der Gicht ein Prodromalfieber voraus, das in geringen abendlichen Steigerungen besteht (Doebert, Duckworth). Auch bei den chronischen Formen der Gicht kann es zu leichteren Temperatursteigerungen kommen, die entweder als Nachschübe zu Exacerbationen der Gelenkerscheinungen auftreten können oder durch den Transport ins Krankenhaus verursacht werden (Gerhardt).

Bei Frauen hängen die Gichtanfälle nicht selten mit den Menses zeitlich zusammen. Eine 63jährige Dame, die seit 28 Jahren an schweren Gichtanfällen leidet, erzählte mir z. B., daß die Anfälle bei ihr, solange

sie menstruiert war, bis zu ihrem 55. Lebensjahre stets zur Zeit der Menses kamen und allemal dann leichter waren, wenn sie prämenstruell und schwerer, wenn sie postmenstruell auftraten.

Von dyspeptischen Vorboten des Anfalls haben wir gesprochen. Im Anfall selbst treten nicht selten dyspeptische Erscheinungen hervor, Übelkeit, Sodbrennen, sogar Erbrechen, oft nur Appetitlosigkeit und belegte Zunge. Funktionelle Magenprüfungen im akuten Gichtanfall sind nicht zahlreich. Magnus-Levy hat in den Fällen, die er untersuchte, Herabsetzung der sekretorischen und motorischen Funktion des Magens beobachtet sowie vermehrte Fäulniserscheinung im Darm, die sich an vermehrter Indikanurie zu erkennen gibt. Gewöhnlich ist der akute Gichtanfall von Obstipation begleitet. Ich habe mehrfach Gelegenheit gehabt, die sekretorischen und motorischen Verhältnisse des Magens bei Gichtischen nach Ewaldschem Probefrühstück zu untersuchen. Sie können nach meinen Beobachtungen, sogar im Gichtanfall, völlig normal sein, weisen aber auch nicht selten Störungen im Sinne der Hyposekretion, seltener der Hypersekretion auf.

Der Harn ist im akuten Anfall gewöhnlich nach unsern eignen Erfahrungen im Anfall bei gleichmäßiger Flüssigkeitszufuhr (!) vermehrt und nicht, wie bis dahin die Literatur gewöhnlich angibt, vermindert. Gleichzeitig mit dieser Vermehrung der Wasserausscheidung geht eine Ausschwemmung von Harnsäure und Stickstoff im Harn einher, die oben bereits erwähnt ist. Während der Anfälle, manchmal auch schon im Prodromalstadium derselben, kann eine später wieder abklingende Albuminurie auftreten. Garrod behauptet sogar, aus dem Auftreten derselben das Herannahen eines Anfalls zuweilen vorausgesehen zu haben.

Über die Folgeerscheinungen des Anfalls haben wir bereits gesprochen, soweit sie die Gelenke angehen. Die während des Anfalls entzündlich ödematös geschwollene Haut in der Nachbarschaft des Gelenks zeigt nach dem Anfall in der Regel eine mehr oder weniger ausgesprochene Schuppung. Duckworth weist darauf hin, daß sich die Anfälle zuweilen auffallend sehr durch eine quere Vertiefung an den Nägeln markieren, worauf Blau zuerst aufmerksam gemacht habe, und da ein Nagel sich in etwa 6 Monaten vollkommen erneuere, könne man an der Lage dieser Vertiefung oft ziemlich genau ablesen, wann der letzte Anfall dagewesen sei.

Ein solcher akuter Gichtanfall kann der einzige im Leben bleiben oder aber nach langen Zwischenräumen vollkommenen Wohlbefindens sich selten wiederholen, so daß der davon Befallene eigentlich nur an akuter Gicht leidet. Häufiger aber entwickelt sich die Gicht so, daß der erste akute Anfall gewissermaßen das Signal für die Entwicklung der

Erkrankung ist, die, je länger sie besteht, um so quälender und lästiger für ihren Träger wird und in die **chronische Form** übergeht, wenn sie nicht wirksam bekämpft wird.

Die Anfälle wiederholen sich dann in dem erstbefallenen Gelenk und ziehen allmählich immer weitere Kreise, so daß auch andere Gelenke, ferner das periartikuläre Gewebe, die Muskeln, Schleimbeutel, das Unterhautbindegewebe in Mitleidenschaft gezogen werden. Es treten die uratischen Ablagerungen, die sich auch schmerzlos und ohne Anfälle

Abb. 25.

Seehundsflosse und Olekranontophus.

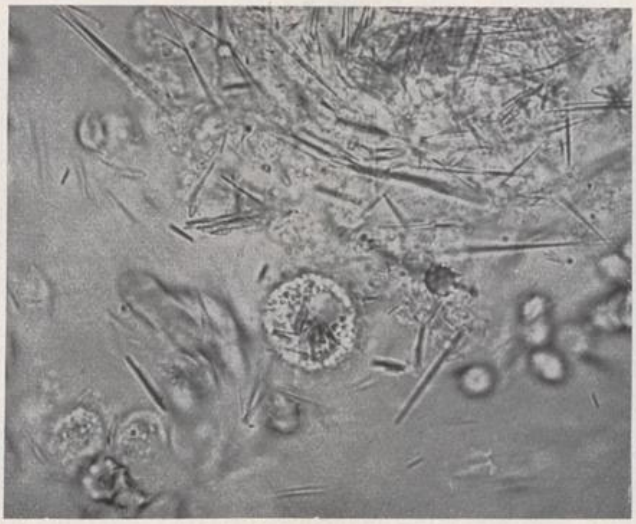
in den Geweben deponieren können, mehr und mehr in den Vordergrund, während die Intensität der einzelnen akuten Attacken mehr und mehr abnimmt und allmählich auch die gichtischen Erscheinungen an den inneren Organen sich entwickeln.

Die Uratablagerungen im Körper, die wir als Tophi arthritici bezeichnen, führen zuweilen zu sehr erheblichen störenden Deformationen der Gelenke, vor allem an Händen, Füßen und Knien. Es entstehen Subluxationen der Phalangen, Ankylosen. Am störendsten pflegen die Mißgestaltungen an den Händen aufzutreten. Die Gelenke und ihre Umgebungen verdicken sich durch die Uratablagerungen oft spindelförmig, oft knollig, die Grundphalangen gehen allmählich in eine Palmarflexionsstellung über, die sich mit ulnarer Abduktion kombiniert. Wenn auch die zweite Phalanx in Extensionsstellung gerät, kommt die eigentümliche Form der Hand heraus, die man als „Seehundsflosse" bezeichnet

hat. Die Funktionsfähigkeit einer derartigen Hand ist natürlich dann aufs äußerste beeinträchtigt.

Die Haut derartiger Gichthände verdünnt sich und wird glänzend, infolge atrophischer Veränderungen, und kann so papierdünn über größeren Tophi werden, daß sie spontan oder durch ganz leichte Traumen platzt, wodurch es zum Aussickern der Uratmassen und zur Entstehung der sehr unangenehmen und hartnäckigen Gichtgeschwüre (Tafel III)

Abb. 26.



Phagocytose im Uratbrei eines schwindenden Tophus.

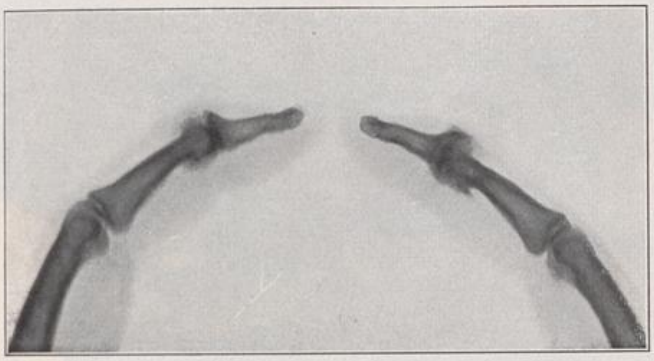
kommt, die dann eventuell chirurgische Behandlung erfordern. Man kann es erleben, daß Tophi, sogar von beträchtlicher Größe, im Anschluß an einen Gichtanfall, der sich akut im Tophusgebiet abspielt, völlig verschwinden. In einem derartigen Fall konnte ich in dem verflüssigten Brei des von einem hochfieberhaften Gichtanfall betroffenen Tophus sehr deutlich phagocytierende, mit Harnsäure beladene Leukocyten wahrnehmen (s. Abb. 26). Ernährungsstörungen der Fingernägel, Rissigwerden, Splittern und Atrophie derselben, infolge von gichtischen Erkrankungen des Nagelbettes, sind nicht selten.

Besondere Besprechung verdienen die Knotenbildungen an den Gelenkenden der Fingerphalangen, besonders zwischen Endphalanx und Mittelphalanx, kleine, eben fühlbare, bis zu Erbsengröße sich entwickelnde Erhabenheiten, die oben oder seitlich auf den Epiphysen aufsitzen und

die als Heberdensche Knoten bezeichnet werden. Heberden hat sie zuerst beschrieben, aber ihre gichtische Natur abgelehnt. Es ist auch keine Frage, daß sie an und für sich für das Vorhandensein einer Gicht nichts beweisen und auf periostalen Wucherungen nichtgichtischer Provenienz beruhen können.

Wir finden sie besonders häufig bei Frauen, wo sie sich im Anschluß an die Menopause ganz symptomenlos entwickeln können und sicher mit Gicht nichts zu tun haben. Anderseits können sie aber auch gichtischer Natur sein. So beobachtete ich z. B. einen Arzt, bei dem die Gicht

Abb. 27.



Heberdensche Knoten.

sich zunächst lediglich als zeitweilig schmerzhafter und entzündlicher Heberdenscher Knoten dokumentierte und erst sicher wurde, als ein Harnsäuretophus der Ohrmuschel und Gichtanfälle in anderen Gelenken die gichtische Natur klarstellten. Das anatomische Substrat des Heberdenschen Knotens kann demnach ganz verschieden sein: entweder osteophytenartige oder fibröse Wucherungen der schon normalerweise vorhandenen kleinen dorsalen Knochenhöcker an den distalen Enden der zweiten Phalanx oder den proximalen der dritten, Bildungen, die mit Gicht natürlich nichts zu tun haben, oder aber es kann sich um echte Harnsäureablagerungen an derselben Stelle oder in der Nähe der Gelenkspalten handeln, die auch manchmal bei der Betrachtung im Röntgenbilde schwer von einander zu unterscheiden sind. Im Röntgenbilde werden Heberdensche Knoten der ersten Art nur als Exostosen oder Periostverdickungen erkennbar sein, während sich im zweiten Falle die Tophi zu erkennen geben. Diese sind für die Strahlen durchlässiger als Knochengewebe und dadurch zuweilen von demselben unterscheidbar. Tophi, die dem Knochen

aufliegen, ergeben bei dorsoventraler Belichtungsrichtung dann nur an der Stelle der Phalanx, wo sie liegen, eine circumscripte verwaschene Struktur, eine Aufhellung des Knochengewebes kann nur dann eintreten, wenn subchondrale Harnsäureablagerungen den Knochen decalciniert haben, was erst im späteren Stadium der Fall zu sein pflegt. Die Diagnose, ob ein Heberdenscher Knoten gichtischer, bzw. uratischer Natur ist, kann demnach nicht aus seiner unmittelbaren Betrachtung gewonnen werden, sondern nur aus dem gleichzeitigen Vorhandensein anderer, für Gicht sprechender Momente, oder aus der Röntgenplatte!

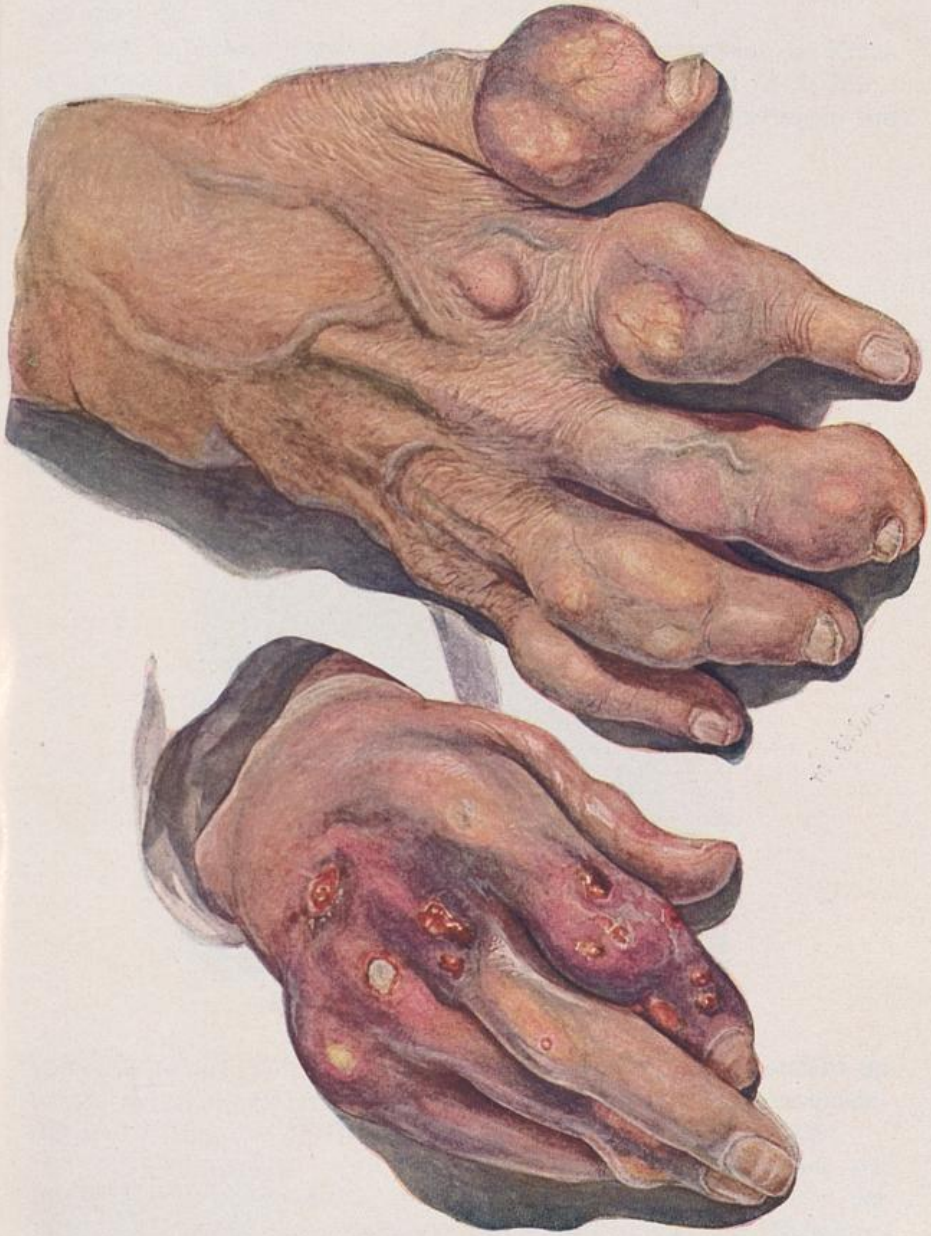
Abb. 28.

Gichtfüße (rechtes Großzehengelenk, s. i. Längsschnitt Tafel IV oben).

Die Uratablagerungen an den Fußgelenken betreffen vor allen Dingen das Großzehengelenk, welches dadurch zu erheblichen Verunstaltungen kommen kann, so daß es allmählich in Valgusstellung gedrängt wird und die Phalangen der großen Zehe sogar quer über die anderen zu liegen kommen.

Beträchtliche Ablagerungen können sich in den Kniegelenken aufstapeln, so daß dieselben in winkliger Contracturstellung ankylosieren und dadurch zur Fortbewegung völlig untauglich werden.

Bei den schwersten Formen der Gicht können fast alle Gelenke, auch die Wirbelgelenke, mit Uratablagerungen durchsetzt sein und bei den Obduktionen solcher bedauernswerter Opfer der Gicht findet man dann überall die kreidigen Uratmassen nicht nur in den Gelenken selbst, sondern in den Bändern, der Synovialis, den Gelenkkapseln, dem Periost, den Knochen, u. zw. vorzugsweise in dem subchondralen Markraum, den benachbarten Muskelscheiden, den Schleimbeuteln, den



Gichthände mit Tophi und Harnsäurefisteln.

(Eigene Beobachtung)

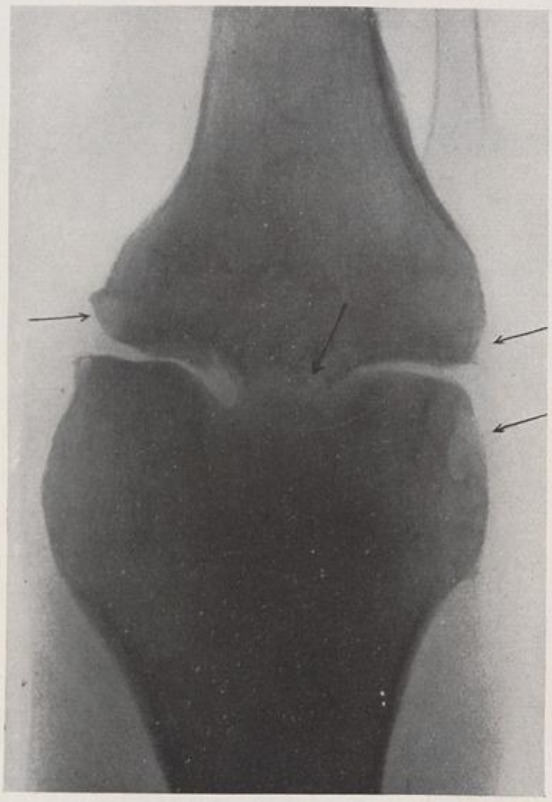
Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

seriösen Häuten, dem Unterhautzellgewebe, zahlreichen inneren Organen vor allen den Nieren.

Tafel IV oben stammt von dem rechten Großzehengelenk des Kranken, dessen beide Füße gleichzeitig hier reproduziert sind (Abb. 28).

Wir sehen da aufs deutlichste, wie die kreidigen Ablagerungen von

Abb. 29.



Cystenartige Aufhellungen durch subchondrale Tophi.

Mononatriumurat sich nicht auf das Gelenk beschränken, sondern im Knochengewebe und in der Markhöhle, im Periost, im Unterhautbindegewebe und in den Muskelansätzen massenhaft abgelagert werden.

Solange gichtische Uratablagerungen in den Gelenken nur die oberflächlichen Knorpelschichten betreffen, bleibt das Gelenk in der Regel klinisch und röntgenologisch intakt. Sobald aber die Harnsäureablagerung jene zuerst von Ceelen-Ischido beschriebene „Grenzlinie" zwischen zwei Ernährungsgebieten in der Knorpelknochengrenze der

Epiphyse erfaßt hat, dann beginnen jene sekundären, mit hyperplastischen Prozessen einhergehenden Deformierungen der Gelenke, die wir als Osteoarthritis deformans bezeichnen und die klinisch-röntgenologisch scharf charakterisiert sind. Auch die Beteiligung der Synovial-

Abb. 30.

Cystenartige Auftreibungen der Epiphysen durch subchondrale Tophi.

schleimhaut an den Uratablagerungen befördert die Entwicklung der sekundären Osteoarthritis deformans.

In besonders schöner Weise zeigen die Abbildungen der eröffneten (Tafel V a) und frontal durchschnittenen Kniegelenke (Tafel V b) von einem Gichtkranken (Traeder, † 25. Januar 1920) die Harnsäureablagerungen auf den Knorpelbelägen der Condylen, sowie in den subchondralen Markräumen sowohl des Femurs wie der Tibia. Diese sub-

Abb. a.

Längsschnitt durch ein gichtisches Großzehgelenk.

Abb. b.

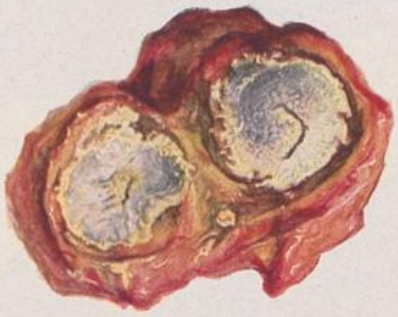
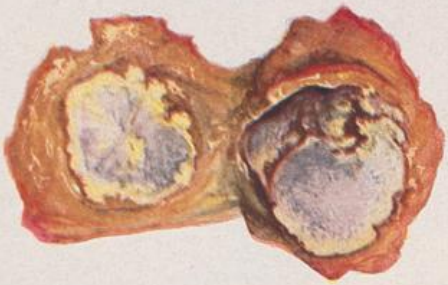


Abb. c.



Eröffnete Großzehgelenke von einem an akuter gelber Leberatrophie verstorbenen Gichtkranken, der seit 12 Jahren wiederholt Podagraanfälle durchgemacht hat, zuletzt $^3/_4$ Jahre vor dem Tode.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Abb. a.

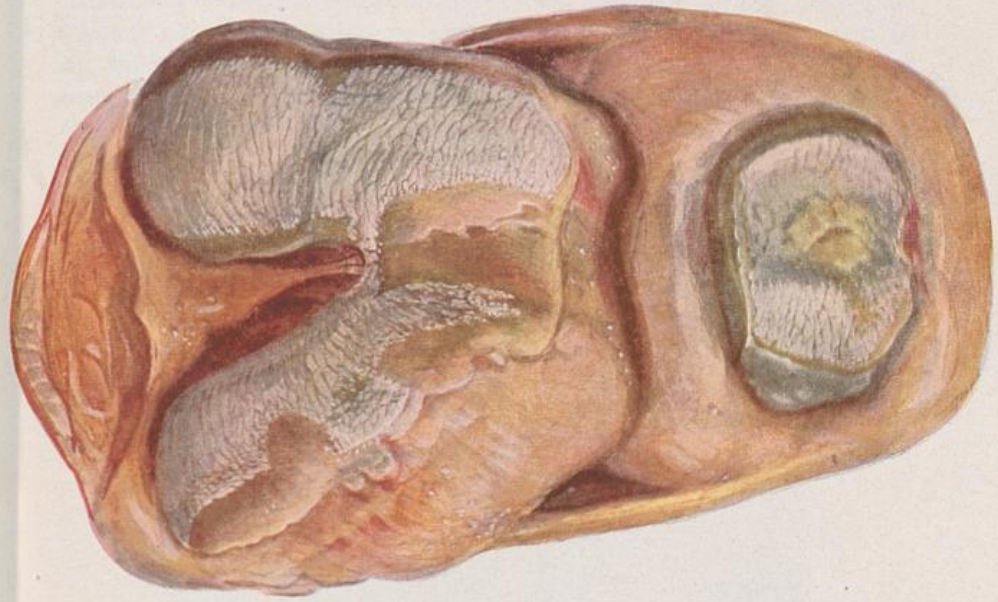


Abb. b.

Gicht-Knie.

Abb. a = aufgeklappt. Abb. b = Frontalschnitt (subchondrale Tophi!).

(Eigene Beobachtung.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

chondralen Harnsäureablagerungen gehen mit Zerstörung und Entkalkung der Knochensubstanz einher, und daraus erklärt sich, daß sie im Röntgenbild wie Cysten (s. das Röntgenbild Abb. 29 des auf Tafel V dargestellten Kniegelenks!) imponieren, die die Corticalis blasig

Abb. 31.

Cystenartige Auftreibungen der Epiphysen durch subchondrale Tophi.

hervorwölben und schließlich perforieren können. Diese cystenartigen Lochdefekte infolge von lokaler Kalkresorption im subchondralen Knochengewebe sind übrigens für Gicht nicht charakteristisch, sondern finden sich ebenso bei der nichtgichtischen Osteoarthritis deformans, bei der es ebenfalls zu Entkalkungsprozessen der subchondralen Knochenzonen kommen kann. Diese cystenartigen Defekte können sich in vorgeschrittenen Fällen von Gicht zu enormer Größe entwickeln, so daß die

ganze Epiphyse im Röntgenbild wie in eine aufgeblasene Blase verwandelt erscheint (s. Röntgenbilder Abb. 30, 31).

Auch Gelenke, die weder objektiv noch subjektiv Zeichen von Gicht darbieten, können Uratablagerungen enthalten, die von Zeit zu Zeit Anfälle hervorrufen. So bestanden bei dem an akuter gelber Leberatrophie verstorbenen Kranken, von dem Tafel IV unten stammt, seit 12 Jahren Podagraanfälle, die sich alle 2—3 Jahre wiederholten, zuletzt $^3/_4$ Jahre vor dem Tode.

Abb. 32.

Ohrtophi.

Abb. 33.

Ohrtophi im Röntgenogramm.

Auch die offenbar besonders prädisponierte Bursa olecrani kann massenhafte Uratablagerungen aufstapeln, wofür obige Abbildung (s. Abb. 25, S. 413) ein Beispiel gibt.

Goldscheider hat unlängst darauf hingewiesen, wie wichtig für die Diagnose atypischer Gichtfälle die Abtastung der Olekranongegend ist, auch auf kleinere, verschiebliche, körnchenartige Tophi. Von andern Schleimbeuteln, die zur Uratablagerung bei der Gicht neigen, seien noch die subcutanen Schleimbeutel vor der Kniescheibe und in der Malleolengegend genannt, auf die Goldscheider mit Recht Gewicht legt. Auch der Schleimbeutel der Achillessehne oberhalb des Ansatzes am Calcaneus kann der Sitz von Tophi werden.

Von besonderer pathognomonischer Bedeutung ist der Ohrtophus: die kleinen Uratablagerungen von Stecknadelkopf- bis fast Erbsengröße

welche auf dem Helix, dem Anthelix oder auch der Ohrmuschelfläche wahrnehmbar sind (s. Abb. 32, S. 420). Sie entstehen entweder, ohne daß der Kranke davon etwas bemerkt oder auch unter schmerzhaften, akut entzündlichen Erscheinungen nach der Art echter Gichtanfälle. Sie stoßen sich später spontan ab, oder werden durch Kratzen und Scheuern am Ohr wieder beseitigt. Es sind zumeist kleine, weißlich durchscheinende Knötchen, deren Inhalt aus krystallinischem saurem harnsaurem Natron besteht, welches durch die Murexidreaktion charakterisiert ist. Auf dem Röntgenbilde des reproduzierten Ohres (s. Abb. 33) heben sich die Tophi deutlich vom Knorpel ab, und auch der mikroskopische Schnitt zeigt sehr schön, daß die Uratkrystalle im Unterhautzellgewebe und nicht im Knorpel liegen (s. Tafel VI). Ebstein hat darauf aufmerksam gemacht, daß bei Rheumatikern und selbst bei Gichtischen Knötchen an den Ohrmuscheln vorkommen, die Knorpelwucherungen zu sein scheinen und mit der Gicht nichts zu tun haben. Er bezeichnete sie als „chondrogene Tophi der Ohrmuscheln" und betont, daß sie leicht mit Gichttophis der Ohrmuscheln verwechselt werden können. Differentialdiagnostisch bemühe man sich, den Uratnachweis durch Mikroskop und Murexidprobe[1]) an dem fraglichen Tophus zu führen, und wenn das nicht angängig ist, wird schließlich die Röntgenplatte, wie in dem eben demonstrierten Falle, über die uratische oder chondrogene Natur zuweilen Aufschluß geben können.

Knorpelhöcker des Ohrrandes wird nur der ungenaue Beobachter mit Tophis verwechseln können.

In der Unterhaut und der Haut selbst kann man auch zuweilen gichtische Tophi beobachten. Auch an den Augenlidern, Nasenknorpeln, der Cornea sowie am Penis und Scrotum kommen sie ganz seltenerweise vor.

Die Manifestation der **Gicht in den inneren Organen** bezeichnet man auch als Eingeweidegicht oder **viscerale Gicht.**

In allererster Linie kommen hier die **Nieren** in Frage. Dieselben können im Verlauf der Gicht dauernd gesund bleiben, besonders wenn

[1]) Die Murexidprobe wird folgendermaßen ausgeführt: Ein wenig Flüssigkeit wird vorsichtig (nicht verkohlen!) auf einer Porzellanscherbe mit einigen Tropfen Salpetersäure zur Trockne abgedampft. Nach dem Erkalten wird der gelbe oder gelbrote Rückstand mit einer Spur Ammoniak betupft: purpurrote Färbung durch Murexidbildung! Setzt man nun etwas Natronlauge zu, so tritt ein Farbenumschlag in Blau ein. Beim abermaligen Erwärmen verschwindet die Färbung, der Rückstand löst sich farblos in Wasser und gibt nun keine Murexidreaktion mehr, wegen der leichten Zerstörbarkeit des Murexids. (Hierdurch unterscheidet es sich von der Xanthinreaktion, besonders der Guaninreaktion.)

es sich um diejenige Form der Gicht handelt, die in zeitweiligen Gichtanfällen mit freien Intervallen auftritt. Bei den schweren Formen der Gicht, vor allem der zur Tophusbildung neigenden Gicht, pflegen die Nieren nicht leer auszugehen. Es entwickelt sich allmählich das Bild der Arteriolosclerosis renum. Um deren Anfänge zu erkennen, muß man vor allem auf jene Spuren von Albumen achten, die — bei der Essigsäurekochprobe — nur als leichte Opalescenz beim Vergleich mit der ungekochten filtrierten Harnprobe auf schräg gehaltenem dunklen Hintergrund erkennbar sind, auch ist das Zentrifugat des Harnes auf die Anwesenheit von Formelementen der Niere sorgsam zu prüfen. Im weiteren Verlauf der Entwicklung dieser sekundären Nierenerkrankung kann es dann zu den gewöhnlichen klinischen Erscheinungen der renalen Arteriolosklerose kommen, wenngleich dieselbe offenbar nur eine sehr geringe Progredienz hat: Nykturie, abnehmende Konzentrationsfähigkeit der Nieren, ansteigender Blutdruck verdienen dann als Initialsymptome besondere Beachtung. Bei der Obduktion solcher Nieren findet man das Bild der renalen Arteriolosklerose mit mehr oder minder reichlichen Uratablagerungen in nekrotischen Herden der Marksubstanz, selten der Rindensubstanz, eventuell auch in den Markkanälchen (s. Tafel VII und Abb. 34, S. 426). Diese Ablagerungen stellen intensiv weiße Streifchen oder Fleckchen dar, wie Spritzer eines Tuschepinsels (Aschoff) über die Schnittfläche der Marksubstanz ausgestreut, die vorzugsweise aus Mononatriumurat, eventuell mit beigemengten Spuren von Ammoniumurat bestehen (sog. Konkrementinfarkte der Papillarkörper!). Die Uratablagerungen können auch in den Nieren Gichtischer vorhanden sein, ohne daß dieselben chronisch entzündliche Veränderungen aufweisen, und haben keineswegs notwendigerweise eine entzündliche Erkrankung zur Folge.

Anderseits kann die arteriolosklerotische Niere der Gichtischen jede Uratablagerung vermissen lassen und unterscheidet sich dann in keiner Weise von der gewöhnlichen arteriolosklerotischen Schrumpfniere.

Wenn bei einem Gichtischen sklerotische Veränderungen in den Nieren gefunden werden, ohne daß gleichzeitige Uratablagerungen vorhanden sind, so ist natürlich sehr schwer zu sagen, ob diese Veränderungen die Folge der uratischen Diathese sind — und nur in diesem Falle wären sie als zweifellose Nierengicht aufzufassen — oder ob sie Folgezustände eines gemeinsamen ursächlichen Moments sind, wie z. B. des Alkohols, des Bleies u. s. w.

In einem Fall von schwerster jugendlicher Tophusgicht bei einem jungen Mann von 25 Jahren (s. Krankengeschichte S. 442), der sich seit seinem 19. Lebensjahr wiederholt bei mir in klinischer Beobachtung befand, beobachtete ich eine ausgesprochene

Nephrose ohne Ödemtendenz. In den ersten Jahren waren die Nieren völlig frei. Erst später hat sich, nach Abgang kleiner Ureterkonkremente im Harn, eine sehr erhebliche Albuminurie von etwa 7‰ eingestellt, ohne jegliche Ödeme, ohne Blutdrucksteigerung, ohne Herzhypertrophie und ohne jegliche Funktionsstörung der Niere: Abgesehen von einer Hyperurikämie (von 12 *mg* in 100 cm^3 Blut) sind keinerlei Schlackenretentionen vorhanden. Im Urin haben wir in regelmäßigen Sedimentuntersuchungen niemals die geringsten Formbestandteile wahrnehmen können. Es hat sich also hier offenbar durch die chemische Noxe der Harnsäure im epithelialen Apparat der Niere eine anhydropische gichtische Nephrose entwickelt. Einen ähnlichen Fall scheint auch Lichtwitz zu kennen (s. Praxis d. Nierenkrankheiten 1925, S. 196).

Die sog. Harnsäureinfarkte in den Nieren der Neugeborenen, d. h. Ablagerungen von Uraten lediglich in den Markkanälchen, haben mit gichtischer Diathese nichts zu tun und stellen ein physiologisches Vorkommnis dar. Diese rein auf die abführenden Harnwege beschränkten Uratniederschläge haben vielmehr eine gewisse Wesensgemeinheit mit den auf uratischer Diathese beruhenden Konkrementbindungen in den Harnwegen Erwachsener, die, wie wir später sehen werden, ebenfalls mit Gicht nichts gemein haben.

Die Uratansammlungen in der Niere von Gichtischen können sich freilich auch zu Konkrementen entwickeln und Erscheinungen von Nephrolithiasis auslösen, die wir später zu besprechen haben. Daß die Konkrementbildungen dann zu pyelitischen und cystischen Reizerscheinungen führen können, ist naheliegend. Auch eine gichtische Urethritis, „Gichttripper", ist mehrfach, besonders von älteren Autoren, beschrieben worden, doch ist hierbei gewiß oft eine chronische oder rezidivierende Gonokokkenurethritis übersehen worden. Das gilt wohl auch, zum Teil wenigstens, für die von älteren englischen Autoren beschriebene „gichtische Orchitis". Einen einwandfreien Fall von gichtischer Urethritis auf sicher nicht gonorrhoischer Basis bei einem Gichtiker mit Anfällen hat Schrader seinerzeit aus der Naunynschen Klinik publiziert.

Ebstein vertritt mit Nachdruck den Standpunkt, daß die Gicht sich primär in den Nieren lokalisieren kann, und hat die primäre Nierengicht in einen gewissen Gegensatz zu der Extremitätengicht gestellt. Er behandelt sie deshalb in einem besonderen Abschnitt seiner Gichtmonographie. Die primäre Nierengicht wird nach seiner Meinung durch eine „Nephritis uratica" eingeleitet und ist das erste gichtische Symptom. Andere Körperteile, insbesondere die Gelenke, können dabei erkranken, es ist das aber keineswegs notwendig, sondern der Tod kann eintreten, ohne daß sich typische Gelenkveränderungen bei der Sektion nachweisen lassen. In der Regel sind bei der primären Nierengicht verhältnismäßig geringfügige Erscheinungen von Extremitäten-

gicht vorhanden. Er sowohl wie Dickinson, ein englischer Autor, der in diesem Punkt auf ähnlichem Standpunkt steht wie Ebstein, sind der Meinung, daß diese Form der Gicht bei der ärmeren Bevölkerung die häufigere sei. Diagnostizierbar ist eine derartige primäre Nierengicht nur dann, wenn die Symptome seitens der Niere, die sich von einer nichtgichtischen Nierenerkrankung in nichts unterscheiden, primär auftreten und im Anschluß daran sich die übrigen Symptome der Gicht entwickeln (Gichtanfälle und Tophi u. s. w.). Fehlen die letzteren, so ist die primäre Nierengicht im Leben überhaupt nicht diagnostizierbar. Höchstens läßt sie sich vermuten, wenn bei jungen, hereditär zu Gicht disponierten oder unter dem Einfluß gewisser nierenschädigender Gifte (Blei) stehenden Individuen die Symptome einer Arteriolosclerosis renum auftreten.

Daß eine derartige primäre Nierengicht vorkommt, halte ich nach eigenen Erfahrungen für wahrscheinlich. Indessen muß man sich bei der Diagnose einer derartigen Affektion an Lebenden immer sehr vorsichtig verhalten, wie das ja auch Ebstein empfiehlt, und auch post mortem genau abwägen, ob es sich handelt um eine gewöhnliche Nierensklerose mit peripheren Uratablagerungen in den Gelenken, eine bei chronischen retinierenden Nierenerkrankungen sogar relativ häufige Erscheinung (cf. darüber Levison, Zeitschr. f. klin. Med. 1894, Bd. 26), oder um eine wirkliche Nierengicht mit typischen Nekroseherden und Ablagerungen von Urat in den Nieren und echten, gichtischen, peripheren Symptomen.

Ich will unter meinen Beobachtungen einige Fälle letzterer Art herausgreifen:

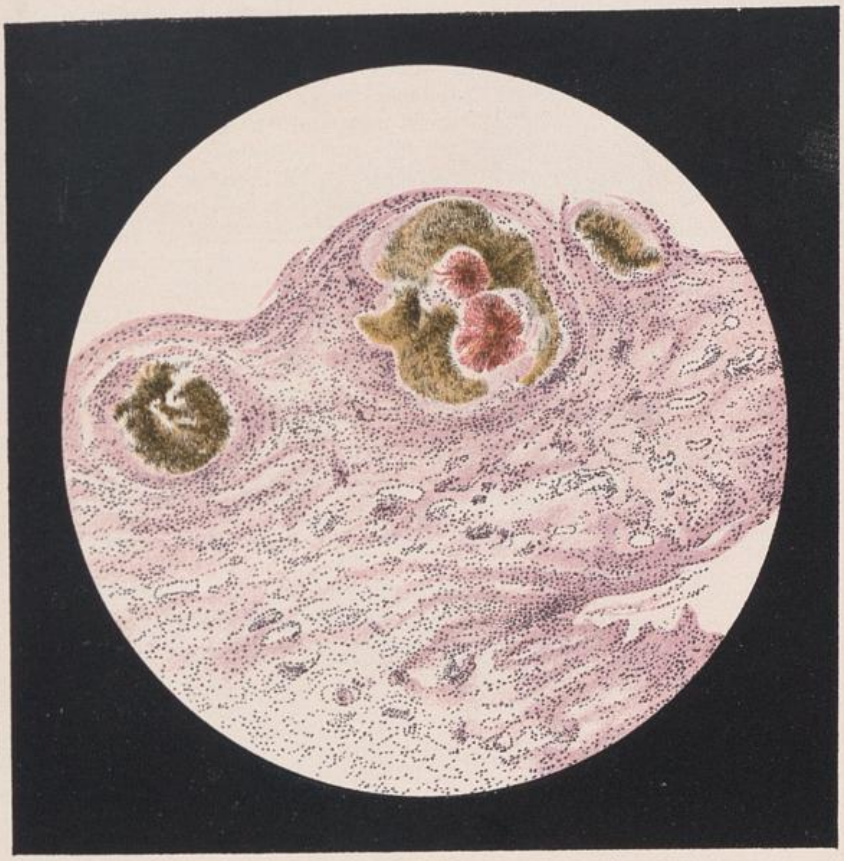
Der eine Fall betrifft einen 58jährigen Lehrer, der wegen Arteriosklerose und Emphysem auf meiner Abteilung lag. Die Obduktion (Prosektor Dr. Hüter) ergab, abgesehen von der Arteriosklerose und dem Emphysem, granulierte Nieren mit stark verschmälerter Rinde, und in der Marksubstanz, stellenweise auch in der Rinde, grauweiße Flecken und Streifen, die sich mikroskopisch als krystallinische Uratherde erwiesen, die im nekrotischen Nierengewebe lagen. Also eine typische Nierengicht, ohne daß anamnestische, klinische oder anatomische Uratherde in den Gelenken nachweisbar waren. In einem Nierenbecken ein kleiner Uratstein.

Im zweiten Falle handelte es sich um einen 63jährigen Graveur, der mit einem dekompensierten Mitralfehler aufgenommen wurde und Residuen eines vor 33 Jahren zuerst aufgetretenen und in den nächsten fünf Jahren mehrfach rezidivierten Gelenkrheumatismus. Die Fingergelenke waren verdickt, die Phalangen ulnarwärts abduziert. Außerdem bestanden die Zeichen einer Schrumpfniere: mäßige Albumenmengen im Harn und granulierte Cylinder, einzelne Leukocyten im Harnsediment. Bei der Obduktion (Prosektor Dr. Hüter) fand sich in den Gelenken nichts von Uratablagerungen, die Nieren indessen boten das Bild der Schrumpfniere dar, mit Nekrosen und krystallinischen Uratablagerungen im Nierengewebe das Bild der Gichtniere.

Mikroskopisches Bild eines Ohrtophus.

(Eigene Beobachtung.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



Gichtherde in der Niere.

(Eigene Beobachtung.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Ein besonders bemerkenswerter Fall von Nierengicht, der schließlich in das Bild der Gichtschrumpfniere mit gewaltiger N- und Harnsäureretention ausklang, sei etwas ausführlicher geschildert:

50jähriger Kaufmann Wilhelm Geri . . . (Aufnahms-Nr. 3368, 1924) wird am 20. Mai 1924 auf meiner Stoffwechselabteilung mit azotämischer Urämie aufgenommen. Vater †, Gichtiker. Mutter †, fettleibig. 1910 erster schmerzhafter r. Podagraanfall, später auch l. Knöchelgichtanfall. 1914 schwere Nierenkolik mit Abgang von erbsen- bis bohnengroßen Nierensteinen und Hämaturie; Badekur Neuenahr. Während der Kriegszeit keine Gichtbeschwerden. 1924 erneuter Gichtanfall l. Fußgelenk und Fußrücken in der Nacht vom 20. auf 21. April. 3 Tage lang. Seitdem bis zur Aufnahme Gewichtsreduktion von 130 auf 75 *kg*! Dabei zunehmende Nykturie, Foetor ex ore. Seit 14 Tagen starkes Hautjucken, Bewegungsdyspnoe.

Aufnahmestatus: Azotämie, Hypertrophie des Herzens, bei der l. Kammer. Kling. II Aortenton. Blutdruck 235/125. Hämoglobin 45/90 (Sahli), vergrößerte glatte Leber, derbe palpable Milz. Urin 1‰ Alb., Leukocyten und Erythrocyten im Harn, keine Cylinder. Punktförmige Netzhautblutungen beiderseits. Am Zeigefinger der l. Hand erbsengroßer Tophus. Schmerzhaftes, druckempfindliches l. Kniegelenk.

Harnsäure im Blut	**50·0**	*mg* %!!
Harnstoff „ „	1·56	*g* ‰
Rest.-N „ „	1·09	*g* ‰
Indican „ „	10·7	*mg* ‰!
Kreatinin „ „	50·0	*mg* ‰!
Constante d'Ambard	0·631	

Chemische Untersuchung eines früher abgegangenen Nierensteines: Reine Harnsäure!

24. Mai 1924. Subikterus mit Vermehrung des indir. Bilirubins im Blut. Wa.-R. = 0. Gichtanfall im r. Großzehengelenk!

25. Mai 1924. Gichtanfall im l. Mittelfußgelenk. Völlige Inappetenz. Erbrechen. Perikarditis.

2. Juni 1924:

Harnstoff im Blut	3·29 *g* ‰	bei minimaler N- (1·8 *g*) und $\overline{U}$- (0·070 *g*) Ausscheidung im 24stünd. Harn.
Rest.-N „ „	1·71 *g* ‰	
Indican „ „	32·0 *mg* ‰!	
Kreatinin „ „	142·8 *mg* ‰!	

7. Juni 1924. Zunehmende urämische Dösigkeit. Blutzucker 0·164 %!

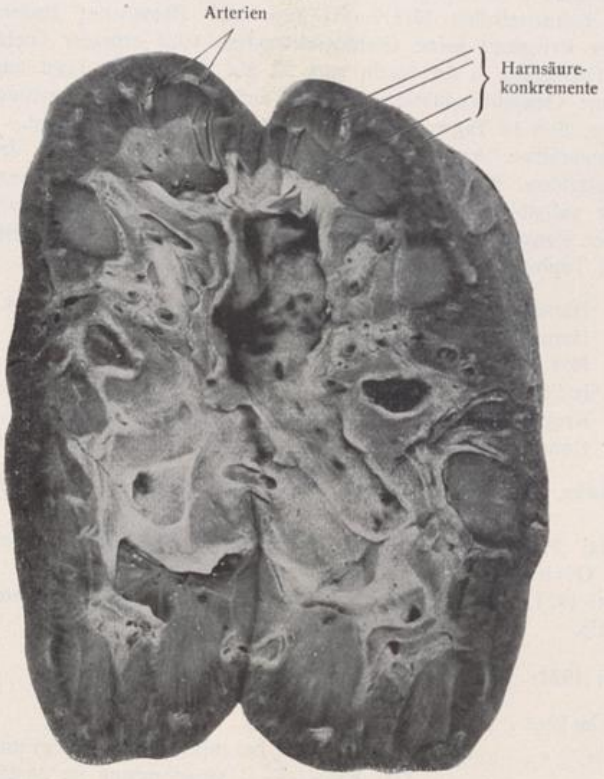
10. Juni 1924. Völlige Benommenheit. Harnstoffkrystalle auf der Haut.

Harnstoff im Blut	5·62 *g* ‰!	
Rest.-N „ „	3·08 *g* ‰	
Indican „ „	32·0 *mg* ‰	
Harnsäure „ „	**59·0** *mg* ‰!!	

11. Juni 1924. Exitus. Dauernd purinfreie Kost während der ganzen klinischen Beobachtung. In 60 cm^3 Blasengalle = 40 *mg* % = 24 *mg* Harnsäure (Bestimmung nach Ludwig-Salkowski nach 3stündigem Kochen mit konzentriertem H_2SO_4).

Obduktionsbefund: (Prof. Ceelen): (S.-Nr. 487/24.) Anatomische Diagnose Gichtschrumpfnieren beiderseits mit massenhaften Gichtablagerungen in den Markkegeln, besonders in den Papillenspitzen, links erheblich stärker als rechts (s. Abb. 34). Konkrementbildung in beiden Nierenbecken. Erbsgroßer Uratstein in einem Kelch der l. Niere. Außerordentlich reichliche Gichtablagerung und Osteoarthritis deformans im r. Großzehengelenk. Multiple punktförmige Schleimhautblutungen im

Abb. 34.



Doppelseitige Gichtschrumpfniere.
Schwere Nierengicht. Mann, 50 Jahre. Zahlreiche splitterartige, weiße, gichtische Konkrementeinlagerungen, vorwiegend in den Nierenpapillen. Starke Sklerose der Nierenarterien.

Dick- und Dünndarm. Starke Schwellung der Lymphfollikel, besonders im Dickdarm. Ausgedehnte frische Perikarditis (fibrinosa [?]). Allgemeine schwere Arteriosklerose mit syphilisverdächtigen Herden in der Aorta thoracica und abdom., am Arcus beginnend, die Ascendens frei lassend. Mäßige Dilatation und ungeheure Hypertrophie des l. Herzventrikels. Mäßige Hypertrophie des r. Herzventrikels. Leichte braune Induration der Lungen. Eitrige Bronchopneumonien beiderseits, besonders stark im l. Unterlappen. Eitrige Tracheobronchitis beiderseits. Schwellung und Braunfärbung der Leber (Hämosiderin [?]). Schwellung und Braunfärbung der Milz (Hämosiderin [?]). Walnußgroße Nebenmilz am l. oberen Nierenpol. Chronische Gastritis mit Gastrektasie.

Ich will hier ein hervorragend beobachtetes Beispiel anführen für die primäre Entstehung einer Nierengicht mit Uratablagerungen in den Nieren, die offenbar den Weg ins Nierenbecken finden und dann dort zu Nierenbeckensteinen auswachsen können, mit der ganzen Symptomatologie der Urolithiasis. Sekundär erst hat sich die periphere Gelenkgicht (Podagraanfälle) entwickelt und Tophusbildung. Die Nierenkoliken treten zuweilen, wie auch aus dieser Beobachtung klar hervorgeht, alternierend, bzw. unmittelbar vor oder nach einem Podagraanfall auf, und ich möchte annehmen, daß es sich bei solchen Nierenkoliken um echte Gichtanfälle im Nierengewebe handelt, die dann die Veranlassung zum Abstoßen eines kleinen Konkrements in die ableitenden Harnwege sind, woselbst sie dann zum Steinkern für größere Nierenbeckensteine werden können. Eine vermehrte Uratausscheidung im Harn, eine uratische Diathese, ist also beim Zustandekommen solcher Gichtkonkremente in den Nieren nicht erforderlich. Diese Selbstbeobachtung stammt von einem hiesigen, von mir beratenen, hervorragenden Pädiater, der sie mir in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt hat:

„Im Jahre 1876 geboren, von väterlicher Seite stark cardio-vasculär belastet. Eine Reihe von Brüdern meines Vaters starben offenbar an frühzeitiger Sklerose, mein Vater selbst im 52. Jahre an einer eigentlich bis 2 Jahre vor seinem Tode nicht erkannten schweren Form der Schrumpfniere, nachdem er 1 Jahr vorher an Retinitis albuminurica erkrankt war. Von mütterlicher Seite mehr nervöser Einschlag. Meine Mutter ist 74 Jahre alt, gichtische Belastung besteht, aber nicht in ausgesprochenem Maße. Eine Schwester meines Vaters hatte angeblich Gicht. Meine Mutter rheumatische Erscheinungen, mein Vater selbst vom 40. Jahre an schwere Kolikanfälle (übersehene Nierensteine). Ich selbst bin in der Jugend nicht viel krank gewesen, als Säugling Milchschorf. Die Kinderkrankheiten ohne Komplikationen überstanden. Ich erinnere mich, in den Pubertätsjahren an nervösem Asthma gelitten zu haben, das jedoch keine hochgradigen Formen annahm und an einzelnen Tagen immer zur gleichen Zeit wiederkehrte. Auch litt ich vom 15. Jahre an an periodisch wiederkehrenden linksseitigen Occipitalneuralgien. Im allgemeinen war ich außerordentlich leistungsfähig, sowohl geistig als körperlich, nur erinnere ich mich, bei häufigen Anstrengungen, wie Laufen, plötzlich Schmerzen in der Bauchgegend bekommen zu haben, die oft so heftig waren und in das Genitale ausstrahlten, so daß ich nicht weiter konnte. Mein militärisches Dienstjahr habe ich ohne Beschwerden trotz großer Anstrengungen abgedient. Ungefähr vom 25. Jahre an litt ich häufiger, insbesondere im Sommer und regelmäßig zur Zeit des Besuches des Kongresses für innere Medizin in Wiesbaden, an nachts plötzlich auftretenden Fußschmerzen in beiden Füßen, die so heftig waren, daß ich nicht gehen konnte. Die Schmerzen begannen gewöhnlich nachts, Rötung und Schwellung bald an diesem, bald an jenem kleinen Gelenk. Es halfen nur außerordentlich große Dosen Aspirin, so daß ich auf die Beine konnte. Orthopäden erklärten den Schmerz mit Spitzfuß oder entzündlichem Spitzfuß etc. etc., niemand kam auf den Gedanken der Gicht. Ich habe immer sehr gut gelebt, sehr viel Fleisch gegessen, bin im Alkohol im allgemeinen mäßig gewesen, habe mir aber bei Festlichkeiten und besonderen Gelegenheiten keine Schonung auferlegt. Ich rauchte vom 25. Jahre an außerordentlich stark. Diese Lebensweise auf-

zugeben wurde ich trotz meiner Schmerzen in den Füßen nicht veranlaßt. Im Jahre 1912 wachte ich plötzlich nachts mit einer schweren Nierenkolik auf (linksseitig). Nach 6 Stunden Abgang eines dunkel-rostbraunen, fast linsengroßen Steines. Die Röntgenuntersuchung ergab in der linken Niere 7 Steine von der gleichen Größe wie bei der vorletzten Aufnahme. Die rechte Niere war frei. Die mir angeratene Operation habe ich abgelehnt. Ich lebte darnach einige Zeit diät und trank Wasser. Im Jahre 1914 bekam ich plötzlich nachts im linken Fuß den ersten typischen Podagraanfall. An der Diagnose Gicht war nun kein Zweifel mehr. Die vorangegangenen Fußschmerzen waren nun erklärt. Der Anfall dauerte zuerst links, dann rechts, im ganzen 14 Tage. Er wurde durch Aspirin und Umschläge bekämpft. Ich machte dann antigichtische Diät, aber hielt mich nicht lange dabei auf. Im selben Jahre bekam ich durch viele Aufregungen, die mit meinem Anstaltsberuf zusammenhingen, ein schweres Oppressionsgefühl auf der Brust. Dieses dauerte fast den ganzen Tag. Ich hatte auch ab und zu einen Angstzustand, konnte schlecht Stiegensteigen und größere Anstrengungen bewerkstelligen. Von einem Arzt wurde ich psychisch außerordentlich schlecht beeinflußt, der mich vor allem mit einem festgestellten Blutdruck von 150 *mm*, den er für bedenklich erachtete, zu einem Blutdruckhypochonder machte. Ich maß oft 6mal am Tage den Blutdruck. Ein anderer Arzt beruhigte mich, was sofort von außerordentlich guter Wirkung auf meinen Allgemeinzustand war. Aber ich wurde doch einige Jahre das lästige Gefühl auf der Brust nicht los und redete mir immer mehr ein, daß ich ein Aneurysma hätte. Man durchleuchtete mich dann und machte eine Röntgenaufnahme, stellte bis auf eine leichte Verbreiterung des Herzens nach links nichts Pathologisches fest. Der Blutdruck schwankte in den folgenden Jahren immer um 160. Man stellte eine besondere Labilität fest mit zeitweiligen normalen Werten.

Meine Gichtanfälle häuften sich, u. zw. typische und atypische, immer in den Füßen, nur ein einziges Mal ganz kurz darauf im Knie. Bei schweren Anfällen griff ich zum Colchizin, auf dessen Wirkung ich noch zu sprechen komme. Ich machte eine Kur in Karlsbad, die mir nicht bekam. Gesünder wurde ich erst und verlor meine ganz blasse Farbe, als ich anfing, Jäger zu werden. Daß ich am Tage 8–10 Stunden ging, war keine Seltenheit. Ich habe das ausgezeichnet vertragen, bin außerdem außerordentlich abgehärtet, so daß ich mich kaum je erkältete. Von den Nieren spürte ich nichts mehr. Ab und zu vorgenommene Urinuntersuchungen ergaben lediglich eine Opalescenz bei der Eiweißprobe, im Sediment nichts.

Im Jahre 1922 machte ich eine Kur in Marienbad, wegen sich häufender Gichtanfälle. Dort erkrankte ich an einer schweren Angina, im Anschluß daran an starken Schmerzen in der Lendengegend. Die Untersuchung des Urins ergab massenhaft Blut und Blutkörperchencylinder. Der Arzt diagnostizierte eine hämaturische Nephritis, ich selbst mit Rücksicht auf die Schmerzen eine Nierenkolik. Zu gleicher Zeit bekam ich in beiden großen Zehen die schwersten Gichtanfälle, die ich je gehabt habe. Ich war vollständig bewegungsunfähig. Medikamente wurden mir nicht gegeben, weil der Arzt eine weitere Nierenreizung befürchtete. Ich kam dann in elendem Zustande nach Berlin, nachdem die Gicht sich etwas gebessert hatte, wo aber leider durch Nichtgebrauch der Extremitäten eine Atrophie zurückblieb. In Berlin gab mir mein Hausarzt sofort Colchizin und in einer Reihe von Wochen war ich genesen. Die Röntgenaufnahme der linken Niere ergab ungefähr die gleichen Verhältnisse wie vor 12 Jahren. Im Urin war kein Blut, wieder eine leichte Opalescenz wie die ganzen Jahre, Blutdruck ungefähr 160, mal schwankend nach oben oder nach unten. Ich lebte unter dem Schreck wiederum eine Zeitlang diät, aber nicht lange. Ich

rauchte mehr denn je, geistig und körperlich war ich voll leistungsfähig. Der Schlaf wurde allmählich schlechter, wohl durch das Rauchen. Trotzdem brachte ich die Energie nicht auf, das Rauchen zu lassen.

Seit 1922 habe ich schwächere Gichtanfälle, aber sehr selten. Es bildete sich ein Tophus in der rechten Ohrmuschel. Eine Kur in Marienbad im Jahre 1923 tat mir sehr gut. Im April 1924 bemerkte ich braune Schollen im Urin. Die nächste Harnportion war klar, Blut wurde nicht gefunden. Im Juni wiederholte sich diese Attacke, die Blutbeimengung stieg sogar bis zu einem lichtrosa Farbenton des Urins. Das war nur einmal. Makroskopisch war nie mehr Blut, aber chemisch und mikroskopisch von jetzt ab seit einigen Wochen immer Blut nachweisbar, keine Cylinder, außer zu Zeiten einer Gichtattacke. Kolikanfälle waren nicht vorhanden, nur leichte Schmerzen links, aber auch rechts. Diese Schmerzen dauern ab und zu auch jetzt noch an, sind aber nicht beträchtlich, mit einem Wort, ich bin durch die Nieren in keiner Weise in der Arbeitskraft behindert.

Ein kompetenter Nierenchirurg riet von der Operation ab. Ein neues Röntgenbild ergab eine Veränderung der Steine der linken Seite. Der Röntgenologe schreibt zum Vergleich der Röntgenbilder:

„Die rechte Niere und die beiden Harnleiter weisen keine Steinschatten auf.

Die linke Niere ist gut sichtbar. Die Anordnung der Konkremente hat sich gegenüber der letzten Aufnahme durchaus geändert. Während früher das Gros der Steine im Nierenparenchym (im unteren Pol) lag, liegt es jetzt in Haufen im Nierenbecken: man kann drei Steine dort sicher zählen, es kann aber auch noch ein kleiner vierter vorhanden sein. Im Nierenparenchym sieht man noch zwei kleine, etwa reiskorngroße Steine. Es ist der seltene Fall vorhanden, daß erstens die Steine im ganzen kleiner geworden sind und zweitens Steine aus den Kelchen ins Becken gewandert sind."

Während meiner letzten Gichtattacke vor wenigen Wochen rötete sich auch der Tophus in meinem rechten Ohr und entleerte sich.

Blicke ich kritisch auf meine Krankheitsgeschichte zurück, so möchte ich folgende Punkte herausheben:

1. Die Nierensteine habe ich wohl schon seit meinem 10.–12. Jahre. Dafür sprechen mir die ins Genitale ziehenden Schmerzen während heftigerer Bewegungen. Der Urin wurde ja in der Jugend nie mikroskopisch untersucht.

2. Meine Gichtanfälle habe ich ungefähr seit dem 18.—20. Jahre, insoweit erinnere ich mich an die Schmerzanfälle in den Füßen. Was meinen Blutdruck anlangt, so erinnere ich mich anläßlich einer Aufnahme in die Lebensversicherung in meinem 30. Jahre, 1906, daß ich damals einen Blutdruck von 135 *mm* hatte.

Meine volle Leistungsfähigkeit und Fehlen jeglicher Angina pectoris sprechen gegen eine ernstere Beteiligung des Herzens und Gefäßapparates. Ich glaube sehr wohl, daß ein Teil der Blutdrucksteigerung auf das zügellose Rauchen und die nervöse Komponente zurückzuführen ist; daß ich bei meinem Temperament einen höheren Tonus habe, wundert mich nicht. Bezüglich der Auslösung der Gichtanfälle möchte ich betonen, daß ich jetzt durch Sekt einen Anfall auslösen kann, nicht aber durch nukleinreiche Nahrung. Im übrigen habe ich die Empfindung, daß vor allem der Anfall kommt bei Steigerung meiner Nervosität. Ich fühle vor dem Anfall eine Art Hochspannung in mir. Der Anfall ist wie eine Entlastung und trotz der großen Schmerzen habe ich sogar ein gewisses Wohlbefinden dabei. Allerdings stören dasselbe leichte Üblichkeiten. Von Medikamenten wirkt Aspirin, ausgezeichnet wirkt Colchizin. Nach dem Genuß von 4 *mg* in 10 Stunden kann ich wieder laufen, bei dem

fünften Milligramm tritt der Durchfall auf. Doch ist das Weichen des Schmerzes nicht vom Durchfall abhängig. Likör de la Ville hat mir nichts genützt. Colchizin und Aspirin beseitigen bei mir alles. Auch Moorbäder habe ich als sehr nützlich empfunden, nachdem zunächst leichte Steigerungen der Schmerzen in den Gelenken eingetreten waren.

Von sonstigen Beschwerden sei eine in den letzten Jahren auftretende geringe Kurzatmigkeit beim Treppensteigen notiert. Unangenehm ist mir auch eine immer im Intervall von Monaten auftretende Occipital-Neuralgie, die ich von Jugend auf habe, insbesondere beim Abgeben von Schüssen bei der Jagd kann dieselbe bis zum unerträglichsten Maße ausgelöst werden. Sie weicht auf Aspirin.

Von sonstigen Sensationen sind ab und zu Koliken zu erwähnen, die aber nicht von den Nieren ausgehen, sondern offenbar auf Darmspasmen zu beziehen sind. Auch die Art des Kotes spricht ab und zu dafür."

Was die **Verdauungsorgane** anbetrifft, so ist es zweifellos, daß der Gichtische hier besonders zu Störungen neigt; deshalb hat man auch von jeher viel darüber diskutiert, ob die Magendarmerscheinungen des Gichtischen specifische Erscheinungen der Gicht oder nichtspecifische Komplikationen derselben darstellen. Die Mehrzahl der erfahrenen Beobachter steht auf dem Standpunkt, daß es tatsächlich eine Magendarmgicht gibt, aber es handelt sich lediglich hier um subjektive Eindrücke, und ein anatomischer Beweis dafür ist bis heute nicht erbracht. Da, wo Magendarmerscheinungen einen gewissen anfallsweisen Charakter tragen und mit peripheren Gichtanfällen alternieren, dürfte es sich wohl meist um praemonitorische Erregungszustände im vegetativen System handeln, wie z. B. bei dem oben erwähnten Kranken (S. 407), bei welchem ohne äußere Veranlassung des Nachts stürmische, anfallsweise Erscheinungen des Magendarmtractus (Darmkoliken, profuser Durchfall, Erbrechen) einen schweren Podagraanfall einzuleiten pflegten und mit dem Einsetzen derselben plötzlich verschwanden (s. auch Fall S. 433). Fenwick hat einen offenbar ganz analogen Fall in Händen gehabt, und Ebstein hat gleichfalls das Alternieren von magendyspeptischen Symptomen mit Gichtanfällen mehrfach beobachtet.

Magnus-Levy hat darauf hingewiesen, daß im Gichtanfall sowohl wie bei der chronischen Gicht Motilität und Sekretion des Magens herabgesetzt seien, woraus natürlich dyspeptische Störungen resultieren können. Indessen ist das nur ein mögliches, aber keineswegs regelmäßiges Vorkommnis und viele Gichtische verfügen über völlig normalen Verdauungstractus, manche meiner Gichtiker waren sogar hypersekretorisch, andere normal.

Hartnäckige Obstipation und hämorrhoidale Beschwerden spielen beim Gichtischen eine ziemlich große Rolle, aber für die specifische Natur derselben besteht keinerlei Anhaltspunkt.

Was die Mundhöhle anbelangt, so sei hier auf das häufige Vorkommen hartnäckiger Alveolarpyorrhöen hingewiesen, die ein frühzeitiges Lockern und Ausfallen der Zähne zur Folge haben und die die Zahnärzte sehr wohl kennen.

Ein 65jähriger Arzt meiner Beobachtung, der seit seinem 31. Jahre zahllose Gichtanfälle durchgemacht hatte und Tophi an Zehen, Fingern und Ohrmuscheln aufwies, hatte zweimal heftige Anfälle von Zahnwurzelperiostitis erlebt und fand das Periost der beiden extrahierten Wurzeln mit Harnsäure inkrustiert.

Die Psoriasis linguae soll bei Gicht häufiger vorkommen und Duckworth hat zuerst den „gichtischen Rachen" geschildert, der außerordentlich charakteristisch ist:

„Die Gaumenbögen, namentlich die hinteren, sind dunkelrot, glatt, wie mit Glycerin bestrichen, und zeigen einzelne erweiterte Venen. Die Uvula ist stark vergrößert, zuweilen derart, daß sie den Raum zwischen den Gaumenbögen ganz auszufüllen scheint, Ränder und Spitzen sind ödematös. Die Pharynxwand sieht ähnlich aus wie der weiche Gaumen und zeigt einzelne rote, glatte Hervorragungen neben mit grauem Schleim bedeckten Vertiefungen."

Auch eine Parotitis urica ist beschrieben worden (Deglos).

Die **Leber** hat man von Scudamore, Charcot an bis auf die heutige Zeit oft in direkte kausale Beziehung zur gichtischen Stoffwechselstörung gesetzt. Charcot ist der Meinung gewesen, daß die Leber selten bei der Gicht gesund sei und betrachtet die Gicht als Folge einer Leberstörung, mit ihm viele Autoren, die über Gicht Erfahrung hatten. Es ist aber heute noch durchaus zweifelhaft, ob die Leber in besonderer Beziehung zur Gicht steht, und die Beobachtungen über Erkrankungen der Leber, vor allem Cirrhose und ihren ursächlichen Zusammenhang bei der Gicht, sind alle bisher nicht beweisend. Ebstein hält die Annahme eines Zusammenhanges der hypertrophischen Cirrhose mit Gicht für berechtigt und bestätigt auch seinerseits die Angabe, daß die Leber in den ersten Tagen eines Gichtanfalls anschwellen und druckempfindlich werden kann. Indessen ist die Existenz einer „Lebergicht" nicht bewiesen.

Neuerdings neigt man wiederum dazu, der Leber im Purinstoffwechsel (Schittenhelm u. Harpuder) und der Ausscheidung der Harnsäure durch die Galle (Brugsch u. Rother) eine erhöhte Bedeutung zuzuweisen. Auch hat man den Purinumsatz in der Leber in Abhängigkeit gebracht von einem Harnsäurecentrum in der Medulla oblongata. Indessen bedarf es zur zuverlässigen Beantwortung dieser Fragen noch erheblich verbesserter Methodik.

Auffallend ist mir unter meinen Beobachtungen das relativ häufige Zusammenvorkommen von Gicht- und Gallensteinanfällen, unter 278 Gichtfällen bis 1913 13mal, u. zw. bei 10 Männern und 3 Frauen. Häufig genug sah ich gleichzeitiges Vorkommen von Gicht, Diabetes und Cholelithiasis. Bei mehreren Gichtanfällen meiner Krankenhausabteilung, welche zur Obduktion gekommen sind, fanden sich Gallensteine in der Gallenblase. Auch die ungewöhnliche Verteilung auf die beiden Geschlechter scheint mir darauf hinzuweisen, daß hier kein zufälliges Zusammentreffen vorgelegen hat. Die gichtische Diathese scheint sich mit der Gallensteindiathese gern zu vergesellschaften.

Besonders lehrreich scheint mir in dieser Beziehung folgende meiner Beobachtungen:

58jähriger Herr. Vater litt an schweren Podagraanfällen, sonst keine familiären Stoffwechselerkrankungen. Patient selbst hatte 1905 eine heftige rechtsseitige Nierenkolik, die sich 1910 wiederholte. 1906 leichter linksseitiger Podagraanfall. 1909 Gichtanfall im linken Knie. 1910 linksseitiger Podagraanfall. Damals zum erstenmal bei mir in klinischer Beobachtung. Die endogene Harnsäurekurve zeigte damals die für den Anfall typische Schwankung. Bei Zufuhr von 440 *g* Kalbsmilch nur 79% der zu erwartenden Harnsäurevermehrung, also leichte Retention. Seitdem purinarme Ernährung und bis August 1913 frei von gichtischen Erscheinungen. Am 26. August 1913 plötzlich schwerer linksseitiger Gichtanfall nach beruflichen Weinproben in Griechenland. 5. September 1913 bei der Heimreise auf dem Dampfer schwerer Cholelithiasisanfall mit großem palpablen schmerzhaften Gallenblasentumor und beträchtlicher Leberschwellung. Am 12. September erneuter heftiger Gichtanfall im rechten Großzehengelenk und in der rechten Ferse, noch ehe der linksseitige Podagraanfall abgeklungen war!

Den **Circulationsorganen** ist bei Gichtischen die größte Aufmerksamkeit zuzuwenden. Sie können zeitlebens intakt bleiben. Unzweifelhaft ist aber der Herzmuskel in allen schweren Fällen von Gicht gefährdet, ob durch die specifische gichtische Erkrankung oder durch das die Gicht auslösende ätiologische Moment oder eine komplizierende Ursache, ist sehr schwer zu sagen. Ebstein hat zwar bei Vögeln im Herzmuskel experimentelle Harnsäureablagerungen mit Entzündungs- und Nekroseherden erzeugen können, und auch am Menschen ist der Nachweis von Harnsäure im kranken Myokard erbracht (Neukomm), aber ob deshalb myokarditische Veränderungen beim Gichtkranken unmittelbare Beziehungen zur gichtischen Stoffwechselstörung selbst haben, läßt sich dadurch natürlich nicht beweisen. Die Coronarsklerose dürfte hier häufig eine ursächliche Rolle spielen.

Einer meiner schwersten Gichtkranken, dessen Obduktion wir auch ausführen konnten, starb eines plötzlichen Herztodes. Die Obduktion ergab eine Spontanruptur des Herzens, die ohne jegliche äußere

Gewalteinwirkung oder Blutdruckerhöhung bei dem schon monatelang ruhig auf der Krankenhausabteilung verweilenden Kranken eintrat.

Der Obduktionsbericht (Prosektor Dr. Hüter) sagt über den Herzbefund folgendermaßen aus:

„Herz nicht vergrößert, Epikard mäßig fettreich, auf der vorderen Fläche des linken Ventrikels etwas trübe. An dieser Stelle, etwa zweifingerbreit oberhalb der Herzspitze, findet sich ein feiner, etwa $^1/_2$ *cm* langer Riß, durch welchen man mit der Sonde in den Ventrikel gelangt. Die Muskulatur von schlaffer Konsistenz, recht von blaßgrauer Farbe, links mit zahlreichen graugelben, trüben Flecken versehen, die, einen großen Teil des Ventrikels einnehmend, die Muskulatur sehr brüchig und morsch erscheinen lassen. Nahe der Herzspitze und an der Perforationsstelle rötlichgraue, dem Endokard fest adhärente Thrombusmassen. Der linke Ventrikel ist deutlich dilatiert, beide Ventrikel enthielten nur geringe Blutmengen. Die Klappen intakt. Die Coronararterien sklerosiert, mit fettigen Flecken, doch die Wände in toto kaum verdickt, das Lumen nicht verengt."

Wenn wir von Gichtherz sprechen, so ist darunter also vorzugsweise das myokarditisch veränderte Herz zu verstehen, in den verschiedensten Erscheinungsformen, wie wir es auch bei der Fettsucht, der atheromatösen Erkrankung der Gefäße und des Endokards, oder den vorzugsweise den linken Ventrikel betreffenden Herzmuskelveränderungen im Verlauf der Schrumpfniere kennen. Eine specifische Erkrankungsform kommt dem Gichtherzen nicht zu.

Daß Gichtische mit nervösen Herzbeschwerden, als einer Teilerscheinung ihrer häufig zu beobachtenden neurasthenischen Störungen, zu tun haben, ist begreiflich. Irgendwelche specifische Wirkungen der Harnsäure, speziell auf die Kreislauforgane, sind bisher nicht nachweisbar. Eine auffällige Labilität des Vasomotorensystems, Neigung zu Migränen, Angiospasmen u. s. w., ist bei Gichtkranken bemerkenswert. Als Illustration hierfür lasse ich hier die Autoanamnese eines gichtkranken Kollegen, den ich zu beraten hatte, folgen:

„Geboren Juli 1870 als Siebenmonatskind mit angeborenem Herzfehler. (Mein Vater war selbst praktischer Arzt.) Abgesehen von den Kinderkrankheiten (Masern, Scharlach, Röteln u. s. w.), machte ich im 8. Jahre einen ziemlich schweren und lange dauernden Gelenkrheumatismus, namentlich der unteren Extremitäten, durch. Von dieser Zeit an besteht eine starke Neigung zum Schwitzen. Dann einmal leichtere Pneumonie mit Pleuritis. 1893 im Januar-Februar erfror mir auf einem Wege von zehn Minuten bei scharfen Ostwind in Jena das linke Ohr. Anfang August desselben Jahres trat bei starker Hitze ein akutes, nässendes Ekzem des Gesichts und Halses auf, ausgehend vom linken Ohrläppchen und ziemlich genau mit der Haargrenze abschneidend. Das Ekzem ergriff auch in geringerem Grade die Finger und Handrücken. Ich mußte wegen des Ekzems fast bis zum Beginn des Staatsexamens im November in der Klinik bleiben, ging ins Staatsexamen mit Salbenverband am Hals und erlebte viele Rezidive, die, erst sich häufend, allmählich an Zahl und Intensität abnahmen. Die akuten Rezidive im Gesicht (kleinblasig mit Nässen) bekomme ich jetzt eigentlich nur noch in der Zeit, wo die Sonne zum erstenmal im Jahr heißer brennt, während das chronische Ekzem mich

vor allem vom Herbst bis Mai befällt, bei der naßkalten Witterung. An den Händen kann ich seit 1893 weder Sublimat, noch Carbol, noch vor allen Dingen Jodoform vertragen, sofort bekomme ich Rezidive der akuten Form, u. zw. sind stets symmetrische Finger- und Handpartien befallen, besonders Ring- und Mittelfinger. Die Vola bleibt stets frei. Vor 1893 habe ich Jodoform u. s. w. anstandslos vertragen, war mehrere Jahre lang Paukarzt.

Typischer erster Gichtanfall ca. 1899–1900 im rechten Großzehengelenk; vorher häufiger schmerzhafte Schwellungen, die ich für Frost hielt. Typische, d. h. sehr schnell sich entwickelnde Anfälle, dann nur noch 2–3mal, 1mal rechtes Sprunggelenk, 1mal rechte Metatarsalgelenke, 1mal linkes Großzehengelenk, aber eigentlich nie über Nacht. Die übrigen Anfälle entstanden weniger plötzlich, entwickelten sich vielmehr über 2–3 Tage hin. Sehr häufig gastrische Störungen vorher, aber auch einige Male Formen der akuten Vergiftung, ohne folgenden anderen Gichtanfall. (Viscerale Gicht?) Plötzlicher mehrfacher Brechdurchfall, stets nachts (wasserähnlicher Stuhl), mit starkem Schwächegefühl, so daß ich kaum wieder ins Bett konnte, und blauschwarzen Lippen. Darauf Erwärmung, Schweiß, Schlaf. Morgens war ich meist wieder ganz frisch, auch wenn nur 3 Stunden Schlaf voraufgingen.

Ich leide beständig unter großem Müdigkeitsgefühl und teilweise förmlichem Gähnzwang. Sehr viel kalte Hände und Füße.

Flimmerskotom (Migräne) von ca. 1900 ab sehr häufig, in den letzten Jahren bedeutend seltener, eigentlich nur noch bei Beginn einer Erkältung oder auch als Vorbote einer gichtischen Affektion. Der Verlauf der Migräne wird bei mir regelmäßig abgekürzt durch Validol.

Ungefähr zur gleichen Zeit mit dem Flimmerskotom bemerkte ich ein häufigeres Absterben der Finger, bei weitem häufiger links als rechts und wieder mehrfach die Zeigefinger allein. Manchmal tritt nur starke Ischämie und Kälte auf, manchmal mit Störungen des Tastgefühls und Taubsein, seltener direkte Schmerzempfindungen. Beim Auftreten einer kombinierten, mehr furunkulösen Form des Gichtsekzems 1902 ward mir Uricedin verordnet. Ich hatte aber den Eindruck, daß es nichts half und daß die Ischämie der Finger und die Migräne sich in der Zeit häuften.

1906, 1907 und 1908 war ich in Salzschlirf. Die Bäder dort sind vorzüglich, die Allgemeinwirkung war jedenfalls recht gut.

1902 oder 1903 Influenza mit Nebenhöhlenkatarrh von langer Dauer, darnach Herzschwäche und aussetzender Puls. Erst auf Digitalis langsame Besserung. In den letzten Jahren bekomme ich leicht unregelmäßigen Puls und nach selbst kurzen fieberhaften Erkrankungen länger anhaltende Untertemperaturen, morgens bis 35·3, einmal 35·1.

Stets, auch als Student schon, haben mir mittags oder zur Tageszeit genossene alkoholhaltige Getränke, selbst in geringer Menge, unter Umständen schon ein Schnitt Lichtenhainer Bieres, heißen Kopf mit starkem Blutandrang bis zur blauroten Verfärbung gemacht, mit einem Gefühl, das ich als „Ballonkopf" bezeichne. Seit einer Reihe von Jahren abends sehr kälteempfindlich, seit 1–2 Jahren, aber nur in der kälteren Jahreszeit, nach dem Abendessen ($^1/_2$8) häufiges Frösteln und nachherfolgende angenehme Erwärmung über das Gewöhnliche hinaus. Das Frösteln kann sich sehr unangenehm, fast bis zu kurzem Schüttelfrost steigern, zumal, wenn ich zufällig an solchem Abend sofort nach dem Essen fortgehe. Hierbei stellt sich dann auch häufig die Ischämie der Finger und eiskalte Nasenspitze ein, die leider auch öfters bei mir zu Gaste ist."

Die **Arteriosklerose** ist häufig beim älteren Gichtischen, und wenn auch der Ausspruch Huchards: „La goutte est aux artères ce qui le

rhumatisme est au cœur" sicher übertrieben ist, so läßt sich doch aus den Eindrücken der Praxis ein unleugbarer engerer Zusammenhang der beiden Erkrankungen erkennen. Angioneurotische Störungen, insbesondere Angiospasmen, auf die auch Gemmel Gewicht legt, und die wir vorhin bereits erwähnten, vor allem aber die Präsklerose (Huchard) sowie Arteriosklerose des centralen Gefäßsystems, die Aorten- und Coronarsklerose spielen hier eine Rolle mit dem ihr zugehörigen Symptomenbild der Angina pectoris und den ihr verwandten Zuständen. Goldscheider ist der Meinung, daß viele sonst nicht erklärbare Arteriosklerosen auf atypischer Gicht beruhen.

Eine gewisse Neigung der Gichtischen zu Erkrankungen der Venen ist von jeher betont worden. Es handelt sich, abgesehen von Neigung zu Varicenbildungen, vorzugsweise im Gebiet der unteren Extremitäten und der Hämorrhoidalvenen, vor allem um Phlebitiden, die zu thrombotischen Vorgängen, gewöhnlich im Gebiet der Vena femoralis, führen.

Verhältnismäßig selten sind bei der Gicht die **Atmungsorgane** beteiligt. Fälle, in denen auch post mortem Uratablagerungen im Kehlkopf gefunden wurden, sind von Virchow u. Litten beschrieben; in dem von Litten beobachteten Falle fanden sich Tophi an den Bändern und Knorpeln des Larynx, ohne daß dadurch im Leben Störungen verursacht worden wären. Ich selbst erwähnte bereits einen Fall meiner klinischen Beobachtung, bei welchem Schluckschmerzen im Halse mich auf einen kleinen, am Epiglottisrand sitzenden Tophus mit entzündlichen Erscheinungen hingewiesen hatten. Doch das alles sind große Seltenheiten. Zweifellos häufiger ist das Vorkommen von echtem Bronchialasthma bei Gichtischen. Unter einer beträchtlichen Zahl von Fällen meiner Beobachtung, bei welchen Gicht mit Bronchialasthma vergesellschaftet war, möchte ich hier besonders einen hervorheben, welcher die obengenannte Kranke mit Epiglottisgicht betrifft, bei der Gichtanfälle und Asthmaanfälle in so ausgesprochenstem alternierenden Auftreten standen, daß ich mich der Anschauung, daß hier specifische gichtische Ursachen das Asthma hervorriefen, nicht erwehren konnte. Es handelte sich hier um vererbte Gicht; Mutter Nierensteine, väterliche Linie gichtisch, ein Bruder der Kranken harnsaure Diathese und Nierensteine, ein junger Bruder Asthmatiker! Trousseau, Rendu wußten von ähnlichen Beobachtungen zu berichten.

Als gichtische Katarrhe pflegt man gewöhnlich Bronchialkatarrhe zu bezeichnen, die, häufig mit Emphysem vergesellschaftet, bei Gichtischen vorkommen. Ihre specifische Natur ist schwer nachzuweisen, Thost hat einmal bei einem 50jährigen Gichtiker die Beobachtung gemacht, daß die ganze Schleimhaut der oberen Luftwege

mit Ausnahme der Nasenschleimhaut „gespickt war mit gelblichen, scharfen Uratnadeln, die mit hellerer Farbe durch die Schleimhaut schimmerten und derselben ein höckeriges Aussehen verliehen. Selbst das Lippenrot war mit solchen spitzen, nadelförmigen Depots durchsetzt, dann die Wangenschleimhaut, die Gaumenbögen und der Larynxüberzug". Dieser Thostsche Fall scheint freilich bisher ein Unikum. Arthur Mayer[1]) hat bei chronischen Bronchitikern mit leichtem Emphysem und leichter chronischer exspiratorischer Dyspnoe (Status asthmaticus) wiederholt Störungen der Harnsäureausscheidung und erhebliche Retention von injizierter Harnsäure feststellen können, die im Sinne einer gichtischen Diathese sprachen, von der im übrigen keinerlei Symptome vorhanden waren. In zwei Fällen konnte er sogar bei derartigen asthmatischen Exacerbationen Harnsäureausscheidungskurven feststellen, mit anakritischer Depression, Harnsäureflut und postkritischer Depression, und entsprechend gegensätzliche Glykokollausscheidung, wie sie für Gichtanfälle charakteristisch sind. Er bezeichnet darum diesen Symptomenkomplex geradezu als „Lungengicht." Daß eine gichtische Pleuritis vorkommen kann, habe ich selbst erlebt; am Sektionstisch fanden wir direkt auf der Pleura kleine Uratkonkremente. Die Pleura sah aus, als ob sie mit Mörtel fein bespritzt worden wäre.

Die Pneumonie kann bei einem Gichtischen einen Anfall auslösen. Eine sehr prägnante Beobachtung der Art hat Hirschstein (Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907, Bd. 4) aus meiner Abteilung mitgeteilt, wo wir einen Pneumoniekranken bei purinfreier Ernährung gehalten hatten und seine Harnsäure sowie Glykokollausscheidung täglich bestimmten, 8 Tage lang, während und nach der Krise. Die Kurve der dafür erhaltenen Werte verhielt sich bereits wie diejenige eines Gichtikers, und kurze Zeit nachher wurde der Kranke tatsächlich wieder von neuem mit seinem ersten Gichtanfall auf die Abteilung eingeliefert. So war also hier der experimentelle Beweis geliefert, daß bei einem Individuum, das gichtische Veranlagung hatte, die durch Resorption eines pneumonischen Exsudates veranlaßte endogene Purinvermehrung des Organismus einen Gichtanfall auslösen kann, genau wie es durch reichliche Thymuszufuhr möglich ist.

Die Lungentuberkulose soll bei Patienten, die einen im gichtischen Sinn gestörten Purinstoffwechsel aufweisen, besonders günstig verlaufen und eine ausgesprochene Neigung zu fibrösen Schrumpfungen darbieten (Bandelier u. Rölpke). Man hat daraus einen günstigen Einfluß der gichtischen Diathese auf die Lungentuberkulose ableiten wollen und auf ein gewisses Ausschlußverhältnis der beiden Krankheiten hingewiesen

[1]) Arthur Mayer, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 81, Heft 5 u. 6.

(Minkowski). Arthur Mayer[1]) hat unter 1000 Tuberkulösen nur 3 Gichtkranke finden können! Uratdepots in den Lungen kommen nicht vor. Die Kombination von Tuberkulose und „atypischer Gicht" im Goldscheiderschen Sinne erscheint ihm dagegen viel häufiger. Ich muß aber gestehen, daß ich die Häufigkeit dieser „atypischen" Gicht überhaupt mit mißtrauischen Augen ansehe.

Was **Muskeln und Sehnen** betrifft, so sei bemerkt, daß die Gichtischen sehr häufig an Wadenkrämpfen zu leiden haben, sowie an sog. gichtischen Myalgien, die vornehmlich im Gebiete der Lenden- und Nackenmuskulatur sehr quälend werden können. In einem derartigen Fall konnte ich im Cucullaris röntgenologisch einen Befund erheben, der zweifellos als Tophus im Muskel zu deuten war. Auch die Dupuytrensche Contractur der Palmaraponeurose hat man vielfach als gichtisch bezeichnet. Meine eigenen Beobachtungen haben mich davon nicht überzeugt. Die Dupuytrensche Contractur sehe ich gar nicht selten, bei meinen Gichtischen habe ich sie indessen kaum ein einziges Mal gesehen! Daher halte ich auch den von Dupuytren selbst vertretenen Standpunkt für richtiger, daß die Contractur eine Folge chronischer Insulte sei, die die Hohlhand betreffen. Mit Gicht hat sie nichts zu tun.

Offenbar können auch **Prostata** und **Hoden** von gichtischer Entzündung befallen werden, wenigstens spricht eine einschlägige Beobachtung von Becker dafür (Ther. d. Gegenw. 1908).

Krankheitserscheinungen der **Haut** werden gleichfalls häufig zur gichtischen Diathese in Beziehung gesetzt, vornehmlich von seiten mancher Hautärzte. Wenn nun auch mehrfach der Versuch unternommen wurde, die Neigung Gichtischer zu fliegenden Ödemen, Ekzemen, zu Psoriasis, zu Hautjucken, Furunkulose zahlenmäßig darzutun, so fehlt es doch bisher an Beweise für die specifisch gichtische Natur derartiger Störungen, an die ich selbst ebensowenig glaube, wie der auf diesem Gebiet besonders erfahrene Dermatologe Br. Bloch. Ich habe zuweilen Herpes labialis, einmal auch einen typischen Anfall von Herpes zoster bei Gicht beobachtet, aber eine specifische Beziehung dieser Erscheinungen zur gichtischen Diathese wäre meines Erachtens eine zu willkürliche Annahme. Daß Ablagerungen von Tophi in der Haut vorkommen können, habe ich mehrfach beobachtet. Eine Erfahrung an einem 54jährigen Gichtkranken meiner Klinik hat in mir die Überzeugung erweckt, daß Hauteruptionen auf rein gichtischer Basis möglich sind. In der Nacht vom 7. März 1912 trat bei dem Kranken ein über den ganzen Körper verbreiteter starker Urticariaanfall auf, mit der für Gichtanfälle

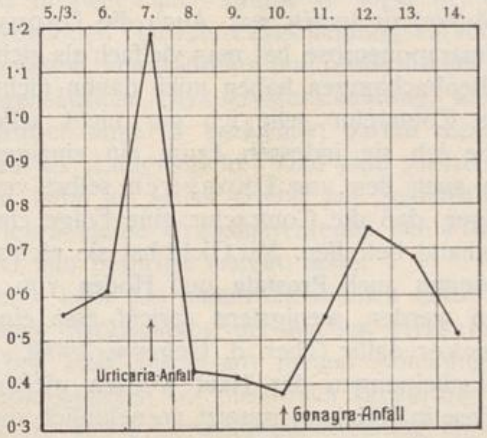
[1]) Arthur Mayer, Zeitschr. f. Tuberkulose 1914, Bd. 23, Heft 3. Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 32.

typischen Exacerbation der endogenen Harnsäurekurve, 3 Tage später mit erneuter Harnsäureflut ein Gichtanfall in beiden Knien (s. Abb. 35).

Ernährungsstörungen der **Nägel** an Fingern und Zehen in Form von Atrophie, Rissigwerden und Splittern der Nägel können dann zur Beobachtung kommen, wenn das Nagelbett durch gichtische Entzündung und Harnsäureablagerungen in Mitleidenschaft gezogen wird.

Seit Cullen (1784) ist immer wieder von Zeit zu Zeit die Vorstellung aufgetaucht, die primäre Störung, die die Gicht verursache, säße im **Nervensystem,** eine Vorstellung, die später besonders von

Abb. 35.



Endogene Harnsäurekurve bei einem gichtischen Urticariaanfall.

Duckworth nachträglich vertreten wurde, der die Gicht direkt als eine „selbständige Neurose" bezeichnet und den erkrankten Teil des Nervensystems in die Medulla oblongata verlegen wollte, „wo wir ein trophisches Centrum für die Gelenke vermuten dürfen". Diese Vorstellung ist indessen in dieser Form unhaltbar. Indessen scheinen in der Medulla oblongata Centren vorhanden zu sein, die zum Purinstoffwechsel in der Leber in gewisser Beziehung stehen (Brugsch), und der Beziehungen von Erregungszuständen im vegetativen Nervensystem zum Gichtanfall haben wir bereits mehrfach gedacht.

Daß im Verlauf der Gicht Erkrankungen des centralen und peripheren Nervensystems auftreten können, erklärt sich zum Teil daraus, daß nichtgichtische Momente, Alkohol, Blei, Arteriosklerose u. s. w., als Schädlichkeit wirken. Specifisch gichtische Veränderungen, so Uratablagerungen in der Dura mater spinalis, im Neurilemm der peripheren

Nerven mit entsprechenden funktionellen Erscheinungen, sind zwar mit Sicherheit beobachtet worden, gehören aber zu den größten Seltenheiten. Sie zeigen indessen, daß die gichtische Störung auch das Nervensystem sekundär schädigen kann.

Gichtische Kopfschmerzen oder Kopfgicht, Schwindelanfälle, epileptiforme Störungen, Psychosen sind oft mit Gicht in ursächlichen Zusammenhang gebracht worden. Die Franzosen sprechen sogar von einem „urikämischen Kopfschmerz" bei Kindern in der Wachstumsperiode, der der Migräne verwandt sein soll, und durch eine gewisse Periodizität gekennzeichnet sein soll! Mit der Diagnose der gichtischen Anlage hat man es bei solchen Beobachtungen oft gar zu leicht genommen. „Stark sedimentöser Urin", „erheblicher Harnsäureüberschuß", „reicher Bodensatz von Uraten und reiner Harnsäure", das sind Zitate, die ich wörtlich Ausführungen von Autoren entnehme, welche auf solche Beobachtungen am Urin von Kranken, welche an Depressionszuständen u. s. w. litten, die Diagnose der gichtischen Natur der Psychose begründeten! Darin liegt aber eine völlige Verkennung der oben geschilderten Tatsachen der gichtischen Stoffwechselstörungen!

Ein specifischer Zusammenhang zwischen Gicht und Psychose ist nicht bewiesen. Es darf aber nicht unterschätzt werden, daß die häufigen Schmerzen und Quälereien der Gicht auf die Gemütslage und Stimmung des Kranken nicht ohne Wirkung bleiben können, wie das schon Sydenham nach Erfahrungen am eigenen Leibe gebührend hervorgehoben hat, wenn er sagt: „Das Gemüt leidet mit dem Körper, und was mehr leidet, ist schwer zu sagen. Gemüt und Verstand verlieren ebenso alle Energie wie der Körper selbst." Kein Wunder, wenn da allmählich der Kranke zum Hypochonder wird. Auch die halluzinatorischen Delirien, die sich manchmal an schwere akute Gichtanfälle anschließen können, sind der Ausdruck des nervösen Schocks durch die Schmerzen und die Erschöpfung, haben aber ebensowenig mit der gichtischen Stoffwechselstörung zu tun als z. B. mit dem Pneumokokkus, wenn sie bei der pneumonischen Krise auftreten!

Daß Reizerscheinungen im vegetativen Nervensystem dem akuten Gichtanfall häufig vorausgehen und zum Zeitpunkt des Anfalls vielleicht in auslösender Beziehung stehen, habe ich wiederholt bemerkt.

Unter den Erscheinungen im peripheren Nervensystem stehen die Neuralgien im Ischiadicus- und Trigeminusgebiet im Vordergrunde, Intercostal- und Brachialneuralgien, Achillodynie sind weit seltener. Garrod hat bereits specifisch gichtische Ursachen für ihre Erklärung herangezogen, aber es handelt sich auch hier lediglich um Eindrücke aus der praktischen Erfahrung. Echte Neuritiden mit objektiv

nachweisbaren Störungen der Sensibilität und Motilität sind offenbar äußerst selten.

Die Beziehungen der Gicht zu Erkrankungen der Augen sind gleichfalls durchaus unsicher. Eine gewisse Berechtigung für die Annahme einer direkten derartigen Beziehung besteht vielleicht für die akute Conjunctivitis, die zuweilen als Prodrom peripherer Gichtanfälle beobachtet worden ist. Für herdförmige Episcleritis, welche das Bindegewebe zwischen Sclera und Conjunctiva befällt, scheint dies noch in erhöhtem Maße zu gelten. Inwieweit man das Auftreten von Iritis, Retinitis, Chorioretinitis bei gichtisch Veranlagten als specifische Gichtaffektion betrachten darf, ist schwer zu sagen. Daß in einzelnen Fällen ein specifischer Zusammenhang bestand, scheint mir nach eignen Beobachtungen und Angaben der Literatur zweifellos.

Krückmann hat (Med. Klinik 1910, Nr. 38) zusammenfassend die gichtischen Augenerkrankungen beleuchtet und dabei hervorgehoben, daß durch die Gicht alle Augenteile mehr oder weniger stark in Mitleidenschaft gezogen werden können. Auch am Bulbus können nach seiner Erfahrung typische Gichtanfälle vorkommen, gelegentlich sogar als erstes Zeichen der Gicht. Er bezeichnet sie als okulare Gichtparoxysmen, denen das plötzliche Auftreten von nächtlichen Schmerzen und Abnahme derselben während des Tages gemeinsam ist. Sie gehen einher mit starker Schwellung der Bindehaut bis zur Chemosis, mit Hyperämie des Bulbus und der tieferen Gefäße, mit Schwellung der Lider und enormen Schmerzen. Die Anfälle können unter Umständen mit Glaukom verwechselt werden, zumal dasselbe bei Gichtischen nicht selten ist.

Englische Autoren, Cullen zuerst, haben den Begriff der **zurückgetretenen Gicht** geschaffen. „Die Gicht heißt zurückgetretene" — sagt Garrod — „wenn nach dem plötzlichen Verschwinden einer Gelenkaffektion eine ernstliche Erkrankung eines inneren Organs folgt, als wenn eine Metastase oder Ortsveränderung stattgefunden hätte. Die so befallenen Organe sind gewöhnlich der Magen, das Herz oder der Kopf." Daß hier wirkliche „Metastasen" vorliegen, ist natürlich nicht der Fall, es handelt sich in derartigen Fällen, wo ein solches Alternieren von Erscheinungen statthat, um das Hervortreten von Störungen der inneren Organe, die entweder auf die allgemeine gichtische Erkrankung zurückzuführen sind oder aber auf die Reizerscheinungen im vegetativen Nervensystem, die nach unserer Auffassung mit den akuten Anfällen im Zusammenhang stehen können.

Diejenigen Fälle von atypischer Gicht, die nie in ihrem Leben einen akuten Anfall durchgemacht haben, oder sich wenigstens nicht

mehr daran erinnern können, machen der Deutung oft große Schwierigkeiten. Man sieht unter derartigen Fällen zuweilen auch solche, bei denen plötzlich nach Jahren ein erster akuter Gichtanfall auftritt, worauf Goldschneider aufmerksam macht.

Das Zusammenvorkommen von **Gicht und Diabetes** (s. auch bei Diabetes) ist nicht ungewöhnlich. Ich selbst habe unter meinen 278 Fällen bis 1913 15mal das gleichzeitige Vorkommen von Gicht und Diabetes leichten und mittleren Grades meist bei hereditär mit Stoffwechselkrankheiten besonders stark Belasteten beobachtet. Unter meinen letzten 42 Gichtkranken im Krankenhaus waren 7 diabetisch. Zweimal sah ich bei Kranken im Verlauf eines schweren akuten Gichtanfalls das tödliche Coma diabeticum einsetzen. Die Verwandtschaft der beiden Stoffwechselstörungen wird auch demonstriert durch die nicht seltene anamnestische Angabe, daß gichtische Eltern diabetische Kinder oder diabetische Eltern gichtische Kinder hatten. Gleiches gilt von der Fettsucht. Von meinen letzten 42 Gichtfällen im Krankenhaus waren nicht weniger als 24 ausgesprochen korpulent. Meist entwickelt sich der Diabetes allmählich bei der Gicht. Da es sich, wenigstens nach meinen Erfahrungen, meistens um den leichten Diabetes der höheren Lebensjahre handelt, der zu der Arteriosklerose in Beziehung steht, ist das frühere Auftreten der Gicht, die den Menschen schon gewöhnlich in den mittleren Lebensjahren befällt, begreiflich.

Die Kombination von Gicht und Fettsucht ist häufig. Vorwiegend handelt es sich hierbei um endogene Formen der Fettsucht auf konstitutioneller Grundlage. Auch lokale, halbkugelige Fettansammlungen wurden seltenerweise beobachtet, z. B. in den Oberschlüsselbeingruben und Achselhöhlen (E. Ebstein, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 48). Ihre Genese ist unklar, mit Plethora und Emphysem (Trunecek) haben sie offenbar nichts zu tun.

Die **Prognose** der Gicht hängt von der Beschaffenheit der inneren Organe, insbesondere des Herzens und der Nieren ab. „Gichtkranke erreichen oft ein hoher Alter und zuweilen werden die Anfälle in ihrem späteren Leben milder und seltener", sagt Garrod, und jeder aufmerksame Beobachter wird das bestätigen für die Fälle, in welchen die inneren Organe intakt bleiben. Sind dieselben durch die Gicht oder komplizierende Erkrankungen in Mitleidenschaft gezogen, so bestimmen sie allein die Prognose.

Jene Fälle von jugendlicher Gicht, die einen unaufhaltsam schweren, durch keinerlei diätetische oder therapeutische Maßnahmen beeinflußbaren malignen Verlauf nehmen, sind Gott sei Dank ganz seltene Ausnahmen. Das geradezu dramatische Schicksal eines derartigen Falles

bei welchem offenbar eine Kombination von schleichendem Infekt mit schwerer Harnsäuregicht vorlag, beleuchtet der Selbstbericht eines jungen, von mir wiederholt klinisch beobachteten Mediziners, den ich hier unverkürzt wiedergeben möchte, da er wohl selten seinesgleichen finden dürfte. Die Gicht beginnt hier im 15. Lebensjahr und führt im 29. Lebensjahr zum Tode!

W. Ostend..., geboren den 6. Januar 1895 zu Cajamarca in Peru (Südamerika).

Familien-Anamnese: Deutsche Eltern, Groß- und Urgroßeltern sind Verwandte ersten Grades. Großvater mütterlicherseits in frühen Jahren gichtleidend gewesen, Anfang der Dreißigerjahre an Gicht gestorben; kein Diabetes, keine Fettsucht in der Familie.

Im ersten Lebensjahre schwarze Pocken, später außer Windpocken keine Kinderkrankheit. Im Alter von 9 Jahren ein Jahr lang magenleidend.

1906. Übersiedlung nach Deutschland, während der Schulzeit häufig Angina, während der ganzen Jahre fleischarme Diät, da der Hausarzt eine gichtische Veranlagung befürchtete.

1910 traten die ersten Anfälle, Gelenkssymptome, auf, es zeigten sich mal an einem, mal am andern Sprunggelenk entzündliche Schwellungen, gewöhnlich nach Sprungübungen oder Turnspielen, in demselben Jahre stellte sich eine Nierensteinkolik ein mit Abgang eines kleinen, aber scharfen Harnsäuresteines.

Im Winter 1912 traten im Anschluß an eine besonders heftige Angina Anfälle in mehreren Gelenken, besonders in den Knien und in den Händen, auf.

Im Frühjahr 1913 Kur in Baden-Baden. Es bestand damals leichte Albuminurie, die während der Kur nicht wesentlich gebessert wurde.

Sommersemester 1913 Beginn des medizinischen Studiums in Heidelberg. Fleisch- und salzarme Diät (nur mittags bis zu 100 *g* Fleisch bei großer körperlicher Schonung).

Im Juli 1913 Enukleation beider Gaumenmandeln. Infolge Verwachsungen konnte linke Gaumenmandel nicht ganz entfernt werden und blieb ein kleiner Rest stehen. Die Mandeln zeigten tiefe Taschen mit vielen Eiterpfröpfchen. 2 Stunden nach der Operation: starke Blutung aus der Wunde, Blutverlust ca. $^3/_4$ *l*. Am 2. Tage: Anfälle in zahlreichen Gelenken an allen Extremitäten. Nach 4 Wochen: Gelenke wieder hergestellt. Als Folge einer Endokarditis blieb eine Mitralinsuffizienz bestehen. In einer Kur in Rippoldsau gute Erholung des gesamten Zustandes. Hämoglobingehalt von 45% auf ca. 90% gehoben. Herzerscheinungen gebessert.

Im Winter 1913/14 wieder in Heidelberg. Anfang November nach einmaligem reichlichem Biergenuß eine 2. Nierensteinkolik mit Abgang eines linsengroßen Konkrements.

An Weihnachten 1913 wieder Entzündung verschiedener Gelenke, die Erkrankung dauerte kaum 14 Tage. Im Sommersemester 1914 dann wiederholte Anfälle, die zu vielwöchentlicher Bettruhe zwangen.

Im Juli eine Kur in Murnau, Oberbayern, ohne besonderen Erfolg gebraucht. Nach Kriegsausbruch als Helfer in Lazaretten tätig.

Bis Februar 1915 wiederholt Anfälle in allen möglichen kleinen und großen Gelenken aller Extremitäten überstanden.

Februar bis März 1915 Kur in Wiesbaden (Bäder und Radiuminhalation).

Sommer 1915 zum Studium in Berlin und leidlich beschwerdefrei.

Juli bis August 1915 6wöchentliche Badekur in Nenndorf.

Winter 1915/16 wieder häufige Anfälle.

Frühjahr 1916 einige Wochen im Sanatorium Ulbrichshöhe.

Im Sommer 1916 trat Anfang Juli ein sehr heftiger Anfall ein, der mich zwang, mich mehrere Monate in einem Krankenhaus in Berlin behandeln zu lassen. An dauernden Veränderungen der Gelenke fand sich nur eine spindelförmige Schwellung am rechten 4. Finger. Die Mitralinsuffizienz war wesentlich gebessert. Geräusche am Herzen nur zeitweilig zu hören. Die Anfälle verliefen stets unter starker entzündlicher Schwellung der betroffenen Gelenke bei heftigem Fieber. Damals in schnell aufeinanderfolgenden Anfällen fast alle Gelenke der Hände, Arme und Beine fast gleichzeitig betroffen. Mit kurzen Unterbrechungen im Krankenhaus bis März 1917.

Sommer 1917. Von April bis Juni 1917 wiederholte Anfälle. Juli bis August eine zweite 6wöchige Badekur in Nenndorf, die guten Erfolg zu haben schien, insofern, als am Ende der Kur die Beweglichkeit und Leistungsfähigkeit der Gelenke wieder hergestellt waren. Schon 8 Tage nach Beendigung der Kur erneuter Anfall, dann im September 1917 zur Beobachtung in die Klinik von Prof. Umber in Berlin aufgenommen. In einem mehrwöchigen quantitativen Stoffwechselversuch bei purinfreier Diät wurde die endogene Harnsäurekurve bestimmt, die in den Anfallzeiten den für Gicht charakteristischen Verlauf zeigte. Die dort erstmalig versuchte Kolchizintheraphie erwies sich im Anfall als wirkungslos, wohl aber gelang es, später drohende Anfälle zu kupieren, wenn bei dem ersten Anzeichen 3 Tage lang je 4–5 *mg* Kolchizin-Merk genommen wurden. Seit der Aufnahme in der Klinik habe ich immer eine strenge purinfreie Diät eingehalten, unter vollständiger Vermeidung von Alkohol.

Mit Hilfe dieses Verfahrens konnte ich mich den Winter über ziemlich anfallsfrei halten.

Im Sommer 1918 fing das Kolchizin an zu versagen, indem es nur noch die Wirkung hatte, einen drohenden Anfall um 8–10 Tage hinauszuschieben, der dann, trotz wiederholter Gabe, um so heftiger eintrat. Atophan war schon früher versucht, aber wegen der schlechten Wirkung auf den Magen wieder aufgegeben worden. Novatophan erwies sich selbst in Dosen von 3–4 *g* täglich als wirkungslos.

Im Juli 1918 begab ich mich wieder in die Umbersche Klinik. Es wurden dann Versuche mit Sanarthritinjektionen gemacht. Die Reaktionen verliefen verschieden stark. Am 2. Tage nach jeder Gabe stellte sich jedesmal ein ziemlich heftiger Anfall ein, so daß die Kur schließlich abgebrochen wurde.

Im Winter 1918/19 weitere heftige Anfälle, die zu immer stärkerer Tophusbildung an den Knien und Gelenken der Hände und Füße führten und die Beweglichkeit stark einschränkten.

Im Februar 1919 Kur in einem Sanatorium in Berlin. Bis dahin war der Körper in einem ziemlich guten Ernährungszustand geblieben. Das Gewicht schwankte um 120 Pfund, bei einer Körperlänge von 1·80 *m*. Im Verlaufe eines besonders heftigen Anfalles im Februar bis April sank das Gewicht auf 100 Pfund. Im Verlaufe der Kur, die in regelmäßigen Heißwasser-Teilbädern und kräftiger Massage der Gelenke besteht, erholte ich mich und konnte im Sommer bei einer Reise in den Schwarzwald mehrstündige Wanderungen in den Bergen machen und auch wieder Schwimmen. Nach Rückkehr von der Reise setzten die Anfälle erneut ein und hielten auch den ganzen Winter durch an.

Im Januar 1920 schiffte ich mich in Genua nach Südamerika ein. Die folgenden Jahre verbrachte ich in Peru, in einem recht warmen und trockenen Klima. Trotz der streng eingehaltenen purinfreien Ernährung hörten die Anfälle nicht auf. Sie traten in dieser Zeit zwar nicht mehr so heftig und allgemein auf, wie noch im Jahre 1919. Die Schwellungen sind nicht so stark und weniger entzündlich, dagegen verlaufen die Anfälle schleichender, ziehen von einem Gelenk ins andere und zwingen oft zu manchmal

monatelanger Bettruhe. In den Anfallspausen konnte ich noch gehen, wurde aber immer unbehilflicher. Eigentliche Versteifungen und Ankylosen bestanden – wenigstens in den großen Gelenken – nicht. In dieser Zeit wurde auch der Magen immer mehr in Mitleidenschaft gezogen. Der Appetit lag sehr darnieder. Das Körpergewicht hob sich selten noch bis zu 110 Pfund.

Im Juli 1922 kehrte ich nach Europa zurück und war seit dem Herbst 1921 nicht mehr im stande, zu gehen.

Im August 1922 wird ein Versuch mit Caseosan gemacht, der aber keinen sichtbaren Erfolg bringt.

Im September 1922 mehrwöchige Badekur in Pystian. Die Bäder werden vertragen, ohne daß sich ein Anfall zeigt, und das Gewicht hebt sich um ein paar Pfunde.

Im November 1922 erneut zu Beobachtungen in die Umbersche Klinik. Der Urin zeigt Eiweißgehalt von 8–10‰. Mikroskopisch niemals Formelemente und nur vereinzelte Leukocyten. Das specifische Gewicht normal, zwischen 1015 und 1020, tägliche Menge ca. 2 *l*. Eine Blutuntersuchung ergibt einen geringeren Harnsäuregehalt als im Jahre 1917 und keine Stickstoffretention, Blutzucker normal, Blutdruck 86–120 *mm* Quecksilber. Zur Hebung des Ernährungszustandes werden ab und zu kleine Fleischgaben versucht. Der Magen neigt zu Aufstoßen und leichtem Erbrechen. Gegen die Gicht werden Leukotropininjektionen versucht, bei einem Anfall außerdem noch Iriphan, das aber vom Magen schlecht vertragen wird.

Ende November 1922 Übersiedlung nach München. Bei dem folgenden Anfall leidet der Magen und die Verdauung immer mehr. Fetthaltige Speisen führen zu saurem Erbrechen. Der Stuhl ist grau. Ein 3monatiger Aufenthalt in Partenkirchen bringt einige Erholung und der Magen bessert sich etwas, bei sehr schonender Diät, unter starker Beschränkung der Fettzufuhr.

Im April 1923 starke Unterernährung und allgemeine Nervosität. Der Appetit liegt oft darnieder und der Magen ist besonders gegen Fett sehr empfindlich. An Händen und Füßen und Ellbogen starke Tophi. Ich kann nur mit großen Schmerzen und nur mit Unterstützung einige Schritte gehen und bin immer auf einen Rollstuhl angewiesen.

April, Mai 1923 vierwöchige Behandlung in einer Magenklinik in München. Körpergewicht 47·5 *kg*.

Befund am Magen: Meist normale Säurewerte, die aber oft schwanken. Probemalzeit ergibt verlangsamte Verdauung, viel Schleim und Säurebildung. Diagnose: Chronischer Magenkatarrh.

Am 15. Mai Anzeichen eines neuen Gichtanfalles. Darauf am 16. Mai abends 0·5 Gabe Atophan (intravenös), entzündliche Schwellung des rechten Handgelenks. Nach einer Stunde schmerzfrei und beweglich.

Am 17. Mai, früh, 1·0 Atophan. Übelkeit, Erbrechen, Hand weiter gebessert.

Am 18. Mai, 6 Uhr früh, 0·5 Atophan, darnach Autofahrt nach Lindau, dort Gelenke gut, Übelkeit anhaltend.

19. bis 20. Mai beschwerdefrei. Autofahrt durch den Schwarzwald, nach Heidelberg.

23. Mai, abends, drohender Anfall in den einzelnen Gelenken. 9 Uhr abends 0·5 Atophan.

24. Mai, früh 8 Uhr, 0·5 Atophan. Übelkeit, Gelenke besser.

25. Mai beschwerdefrei.

26. Mai, früh, drohender Anfall, um 8 Uhr wieder 0·5 Atophan. Übelkeit, leichtes Erbrechen. Abends 7 Uhr nochmals 0·5 Atophan, da die Beschwerden anhielten. Nach einer Stunde beschwerdefrei. Kneipe bis $11^1/_2$ Uhr.

27. bis 28. Mai leidlich wohl. Fahrt im Auto über Nürnberg nach München.

30. bis 31. Mai erneute Atophangaben. Gelenke freier.

1. Juni Fahrt nach Gastein. Beschwerdefrei bis 16. Juni. Ein leichter Anfall, dann in derselben Weise, wie eben beschrieben, durch Atophan mit Erfolg behandelt.

Anfang Juli Kur in Wildbad, wo sich die Magen- und Darmbeschwerden wieder verstärken, Erbrechen, Verstopfung und Durchfall, ohne Regel sich folgend. Kur in einem Sanatorium in Baden-Baden. Im Laufe der folgenden Wochen langsame Besserung. Magen bleibt nach wie vor sehr empfindlich, die Speisen werden ganz unverdaut ausgebrochen, wobei sehr starke Produktion eines sauren Schleimes stattfindet.

Im Oktober 1913 erneute Beobachtung in der Klinik von Prof. Umber in Berlin. Probefrühstück: Normaler Befund. Blutharnsäure erhöht; Nierenfunktionsprüfung ergibt normale Werte.

Von Mitte Oktober 1923 ab in München 14 Tage lang recht wohl, dann erneuter Anfall im Magen und Darm, ähnlich wie in Wildbad, der zur Bettruhe zwingt und mich sehr herunterbringt. Magenbeschwerden bessern sich endlich, nachdem der Magen täglich 2mal mit Natron und Karlsbader Salzlösung gespült wird.

Januar 1924 Kur in einer Klinik in St. Moritz. Unter dem Einfluß der Sonne lösen sich in den von **Fisteln durchsetzten Harnsäuretophi der Hände und Füße** zahlreiche Sequester, die z. T. blutig entfernt werden. Atophan (intravenös) wird während dieser ganzen Zeit nach Bedarf genommen, d. h. wenn sich Anzeichen eines Anfalles bemerkbar machen, meist mit gutem Erfolg. Der Magen reagiert jetzt meist nicht mehr darauf.

Am 18. März 1924 Fahrt nach Lugano, dort allmählich weiter gebessert.

Im Mai 1924 Yatren-Kur in Zehlendorf bei Berlin. Die erste Injektion von $^1/_2$% Yatrenlösung (1 cm^3) bringt Gichtanfälle in den unteren Extremitäten. Nach Abklingen der Entzündungen wird ein Eßlöffel einer Yatrenlösung von 1 : 100.000 gegeben. Nach 36 Stunden starke Anfälle in den beiden Armen. Der Arzt geht in der Verdünnung immer weiter herunter. Das Medikament erzeugt trotzdem immer wieder Anfälle, selbst ganz deutlich noch bei einer Verdünnung von 1 : 5,000.000. Erst eine Lösung von 1 : 500,000.000 führt nicht mehr zu einem Anfall, sondern nur zu einer leichten Temperatursteigerung.

Anfang Juli 1924 (Reise nach Lippstadt) wird die Kur unterbrochen, da ich durch die vielen Anfälle geschwächt war. Bei den nach Yatrengaben auftretenden Anfällen erwies sich Atophan als nahezu wirkungslos.

Im Juli 1924 haben sich nach längerer Pause in den **massenhaft harnsäureabsondernden Gichtknoten** wieder zahlreiche Sequester unter leichten Blutungen gelöst und müssen gewaltsam entfernt werden. Nach allen, auch scheinbar unbedeutenden Blutungen Anfälle in den Gelenken. Magen- und Darmbeschwerden gebessert, doch besteht eine starke Darmträgheit und eine große Reizbarkeit des Magens bei Diätfehlern. Die Magenspülungen wurden die ganze Zeit hindurch fortgesetzt. Das Gehen ist ganz unmöglich, wegen starker Tophusbildung in den Zehenballen. Während der Kur in Zehlendorf haben sich zahlreiche Gichtknoten an vielen Orten im Unterhautzellgewebe und am Sitzbeinknochen wie auch an den Trochanteren gebildet.

Von Oktober bis Juli 1924 gebrauchte ich täglich kleine Gaben von Eukodal (2–4 *mg*), ausnahmsweise bei großen Schmerzen mehr. Ein deutlicher Einfluß des Eukodals auf die Magenbeschwerden war nicht festzustellen.

Urinbefund ist seit 2 Jahren ziemlich unverändert und zeigt eine ziemlich starke Albuminurie (zwischen 6 und 12–20‰ schwankend), aber nie Formelemente, normales spezifisches Gewicht.

Starke nervöse Reizbarkeit bestand die ganze Zeit, vor allem Empfindlichkeit gegen Witterungsumschläge in München und im Hochgebirge.

Da ich sehr unter Kälte litt, entschloß ich mich im Herbst 1924, wieder nach Peru zurückzukehren.

Nachschrift des Pflegers:

4. Juli 1924 Reise nach Lippstadt i. W. zu Verwandten.

Bis 20. Juli überraschend munter. Patient war fast den ganzen Tag im Garten oder auf der Veranda, macht auch einige Ausfahrten im Rollstuhl.

Ab 21. Juli leichte Gichtanfälle, die ihn wieder ans Bett fesselten.

29. Juli schwerer Magen- und Darmanfall.

2., 3. und 4. August große Mengen Darmschleimhautfetzen im Stuhl.

5. August. Magen und Darm arbeiten scheinbar nicht mehr. Genossene Schleimsuppe wird vom Patienten selbst abends mit Schlauch, ohne Spülung, wieder herausbefördert, weil sie ihn beschwert. Urin seit ungefähr 20 Stunden nicht mehr gelassen, kein Harndrang.

Nachts $1^1/_2$ Uhr heftige Schmerzen in beiden Beinen, starke Rötung der Haut.

6. August, abends $10^1/_2$ Uhr, plötzlich schwacher Puls und Übelkeit, Patient erhält Campher.

7. August, vormittags 11 Uhr, vorübergehend Schwinden der Sehfähigkeit.

$1^1/_2$ Uhr konstatiert Patient starken Druck auf der rechten Kopfseite von hinten nach vorn, gleichzeitig bittet er, Licht zu machen, da es dunkel um ihn würde.

$2^1/_2$ Uhr spürt er Kälte in allen Gliedern, auch Steifwerden, läßt probeweise den rechten Arm heben und bewegen, dann liegt er ruhig. Linke Seite scheint gelähmt. Nachmittags 6 Uhr exitus.

Differentialdiagnose der Gicht.

Wird ein Gelenk zum erstenmal von einer akuten entzündlichen schmerzhaften Schwellung befallen, so werden wir zunächst in all denjenigen Fällen an Gicht zu denken haben, bei welchen es sich um ein höheres Lebensalter handelt. Magnus-Levy hat behauptet, daß von den Fällen, die gewöhnlich als akuter Gelenkrheumatismus bezeichnet werden, die meisten von denen, die über 40 Jahre alt sind und so gut wie alle über 50 Jahre alten, echte, akute Gichtanfälle seien. In dieser apodiktischen Form trifft das indessen nicht zu. Jeder, der viel akute Polyarthritis gesehen hat, wird zugeben, daß auch das Befallensein höherer Lebensalter von akuter Infektarthritis durchaus nicht zu den Seltenheiten gehört. Unzweifelhaft ist es aber, daß ungemein häufig die Diagnose Gicht gerade bei solchen Fällen verfehlt wird, und auch unter meinen Fällen sind eine ganze Reihe, die fälschlich als Polyarthritis rheumatica aufgefaßt worden waren.

Man forsche immer sorgfältig nach der Vorgeschichte, der Lebensweise und den hereditären Momenten, berücksichtige, daß der Gichtanfall sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zum erstenmal im Großzehengelenk abspielt und denke immer daran, sich bei fraglichen

Gelenkaffektionen nach der Vorgeschichte des Großzehengelenks zu erkundigen. Indessen spricht die Lokalisation in anderen Gelenken keineswegs gegen die Gicht, ebenso können sich Infektarthritiden auch einmal im Großzehengelenk lokalisieren. Die charakteristischen klinischen Kennzeichen des Gichtanfalls, als: höchst intensiver Gichtschmerz, vorzugsweises Auftreten des Anfalls in der zweiten Hälfte der Nacht, daran anschließende glänzende Rötung und Schwellung des enorm schmerzhaften Gelenkes und vor allen Dingen die äußerst empfindliche Mitbeteiligung der Haut, die in dieser Weise beim akuten Gelenkrheumatismus selten ist, machen die Diagnose des akuten Anfalls meist nicht schwer, auch wenn sonstige Anzeichen für Gicht, vornehmlich sichtbare Harnsäureablagerungen — man vergesse nie, nach dem Ohrtophus sowie nach andern Tophis, besonders am Olekranon, zu suchen — nicht vorhanden sind.

Die differentialdiagnostische Beurteilung, ob es sich bei einer monoartikulären Erkrankung um akute Gicht oder Infekt handelt, kann unter Umständen besonders schwierig werden, wenn es sich um Infektarthritiden bei Gonorrhoe, Pneumonie, Dysenterie, Typhus und Erysipel handelt, welche sich mit Vorliebe in einzelnen Gelenken lokalisieren. Der Nachweis des Erregers, genaue Erforschung der Anamnese, Nachweis einer infektiösen Milzschwellung kann hier unter Umständen die Gewißheit bringen über die Natur der Gelenkaffektion. Bei der Pneumonie kann die Resorption des nucleinhaltigen pneumonischen Infiltrats direkt einen Gichtanfall bei dem gichtisch Veranlagten auslösen.

Die Beobachtung des Harnes kann nur dann pathognomonische Kennzeichen liefern, wenn sie unter den Kautelen purinfreier Ernährung und unter fortlaufenden quantitativen Analysen auf Harnsäure oder Purinkörper geschieht. Dann wird man an den typischen ana- und postkritischen Harnsäuredepressionen und der Harnsäureflut im Anfall selbst untrügliche Anhaltspunkte gewinnen. Der Gichtische ist weiterhin nicht in der Lage, auf exogene Purinzufuhr mit der normalen Harnsäureausfuhr zu antworten wie der Gesunde. Wenn der Gesunde unter Zugrundelegung der von Burian u. Schur ermittelten Durchschnittswerte nach 100 *g* Thymuszulage zur purinfreien Kost seine endogene Purin-N-Kurve zirka um 0·1 *g* Purin-N erhöht, oder nach 100 *g* Fleisch (Rindfleisch, Kalbfleisch, Schinken) um ca. 0·03 *g*, oder nach 100 *g* Fleischextrakt um 0·4251 *g* Purin-N (Rzentkowski), so beträgt die durch gleiche Zulagen verursachte Mehrausfuhr von Purin-N beim Gichtischen beträchtlich weniger, entsprechend dem Grade der Erkrankung. Vor allen Dingen erfolgt die Mehrausscheidung nicht wie beim Gesunden im Laufe des Tages, sondern zieht sich über zwei oder mehrere Tage hin.

Diese mangelhafte exogene Purinausscheidung läßt sich indessen zur Ermittlung einer gichtischen Stoffwechselstörung nur dann verwerten, wenn Alkoholismus und Bleiintoxikation differentialdiagnostisch anzuschließen sind, da diese in ganz ähnlicher Weise — wie wir oben sahen — den Purinstoffwechsel beeinflussen wie die gichtische Störung. Unter all den genannten Kautelen stellt diese Funktionsprüfung der Purinretention ein wertvolles differentialdiagnostisches Hilfsmittel dar.

Noch klarere und zuverlässigere differentialdiagnostische Resultate in der Beurteilung der gichtischen Retention hat uns das im Laufe von nunmehr über 16 Jahren an zahlreichen klinisch beobachteten Gichtfällen erprobte, bereits oben erwähnte Verfahren ergeben, welches ich mit meinem damaligen Mitarbeiter Retzlaff zusammen im Jahre 1910 mitgeteilt habe. Es beruht in der Beobachtung der Einwirkung einer intravenösen Harnsäurezufuhr auf die endogene Harnsäureausscheidung. Wenn man einem purinfrei ernährten Gesunden eine klare, sterile, körperwarme Harnsäurelösung von der Zusammensetzung

Harnsäure	0·5
Piperazin	1·0[1])
Aquae dest. ad	30·0

in die Cubitalvene injiziert, was ohne Schädigung — abgesehen von einigen durch den chemischen Reiz auf die Atemcentren ausgelösten vertieften Atemzügen während der Injektion — geschieht, so scheidet er dieselbe im Laufe der beiden nächsten Tage zum größten Teil oder ganz, manchmal sogar im Überschuß wieder aus. Der Gichtische dagegen retiniert die Harnsäure weit stärker, sogar bis zu 100%, je nach dem Grade seiner Erkrankung. Der Nierenkranke retiniert zwar unter Umständen auch einen kleinen Bruchteil der injizierten Harnsäure, indessen sehen wir, daß der Gichtische mit gesunden Nieren unter Um-

[1]) Intravenöse Injektionen von reiner Piperazinlösung sind nach unseren zahlreichen Beobachtungen ohne Einfluß auf die endogene Harnsäure- und Purinkörperausscheidung. Trotzdem ist die Verwendung von Piperazin zur Lösung der zu injizierenden Harnsäure beanstandet worden, und man hat sich zur intravenösen Einverleibung des Mononatriumurats (Gudzent), ferner einer in natronalkalischer, colloidaler Lösung befindlichen Harnsäure (Bürger, Schittenhelm u. Harpuder) bedient, und dabei geringere Mengen von Harnsäure im Urin wiedergefunden, als nach Injektion unserer Harnsäure-Piperazinlösung. Die Erklärung hierfür ist schwierig. Es muß hier doch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die Harnsäure aus derartigen Lösungen in den Geweben, wohin sie sehr bald aus der Blutbahn abgeschoben wird, besonders leicht zur Ausfällung, bzw. Retention kommt, daß die Piperazin-Harnsäurelösung also ausscheidungsfähiger ist. Das bei der Harnsäureinjektion bei Gesunden mögliche „Defizit" ist der weiteren Aufklärung noch sehr bedürftig.

ständen die injizierte Harnsäure total retiniert, dagegen selbst schwer Nierenkranke, sofern sie nicht gichtisch sind, keine oder nur geringe Retention zeigen können. Auch die chronischen Alkoholiker und vor allem die chronisch Bleivergifteten retinieren intravenös injizierte Harnsäure, je nach dem Grad ihrer Intoxikation, was ja mit der längst bekannten Schädigung des Purinstoffwechsels durch chronischen Alkoholismus, bzw. Saturnismus übereinstimmt.

Lediglich aus der makroskopischen oder mikroskopischen Betrachtung des Harns, selbst aus einer einmaligen Harnsäureanalyse, womöglich noch ohne Berücksichtigung der Diät, darf auch nicht die geringste Schlußfolgerung auf gichtische Störung gezogen werden. Das kann nicht scharf genug betont werden!

Der Nachweis der Harnsäure im Blute darf in differentialdiagnostischer Hinsicht nur mit großer Zurückhaltung verwertet werden. Jeder auf diesem Gebiet Erfahrene kennt die Schwierigkeiten der Blutharnsäurebestimmung und weiß, wie unbefriedigend die heute gebräuchlichen Bestimmungsmethoden sind, selbst wenn sie von hervorragend geschulter Hand ausgeführt werden. Labile hochmolekuläre Verbindungen, wie die Purinkörper, lassen sich eben kaum in eiweißhaltigen Lösungen quantitativ zuverlässig ermitteln. Des weiteren muß berücksichtigt werden, daß die Gicht nicht die einzige Erkrankung ist, bei der vermehrte Harnsäure im Blute gefunden wird. Auch bei harnsäureretinierenden Nephritiden, bei Pneumonie nach der Krise, bei Röntgenbestrahlungen der Haut, bei der Leukämie kann Hyperurikämie nachweisbar werden (Brugsch). Nach den bisherigen Erfahrungen gewinnt aber immerhin der Nachweis vermehrter Harnsäure im Blut einen gewissen Wert, wenn er während länger durchgeführter purinfreier Ernährung geschehen ist (Brugsch-Schittenhelm), vorausgesetzt, daß die genannten Zustände, die gleichfalls zur Hyperurikämie führen können, klinisch ausgeschlossen werden können. Unter diesen Umständen kann dann wohl ein Befund von 6 bis 10 *mg* Harnsäure und mehr in 100 cm^3 Blut differentialdiagnostisch für Gicht mit Vorbehalt verwertet werden. Freilich findet sich zuweilen auch im Blutserum normaler, purinfrei ernährter Menschen Harnsäure in erhöhter Menge. Fälle von typischer Gicht können bei purinfreier Kost zeitweise gleichniedrige oder sogar noch geringere Harnsäurewerte aufweisen, zumal während des Gichtanfalls.

So hatte ein typischer 45jähriger Gichtiker (Reuter) meiner Stoffwechselabteilung im abklingenden Podagraanfalle am 7. Oktober 1924 einen Blutharnsäurewert von nur 2·86 *mg* im Liter Blut, am 22. Oktober 1924 bei andauernd purinfreier Kost 16·5 *mg*!

Schwierig zu beurteilen ist zuweilen, ob chronische Veränderungen an den Gelenken gichtischer Natur sind oder nicht. Es handelt sich da gewöhnlich um die Entscheidung, ob Gicht, akute oder chronische Infektarthritis, Osteoarthritis deformans oder endokrine Periarthritis destruens vorliegt.

Da jeder Versuch einer differentialdiagnostischen Abgrenzung dieser genannten chronischen Gelenkerkrankungen aber eine genauere Kenntnis der Eigentümlichkeiten dieser verschiedenen Krankheitstypen voraussetzt, halte ich es für erwünscht, dieselben hier kurz mit ihren wesentlichen charakteristischen Merkmalen darzustellen. Ich unterscheide drei große Hauptgruppen von chronischen Gelenkerkrankungen:

Die Infektarthritis ist weitaus die häufigste Form der Gelenkerkrankungen. Sie entwickelt sich im Anschluß an bakterielle Infektionen, die ihre primären Eingangspforten in den Tonsillen, den Nebenhöhlen, dem Mittelohr, den oberen Luftwegen, dem Urogenitalkanal, dem Intestinalkanal gefunden haben, oder aber im Anschluß an Allgemeininfekte, wie Grippe, Scharlach, Dysenterie, Typhus, Erysipel, Tuberkulose, Lues. Ihr Verlauf ist akut, subakut oder chronisch, entweder in Form eines endgültig abklingenden einmaligen Anfalls, oder aber in Form von rezidivierenden Schüben, oder schließlich in Form einer von vornherein sich ganz schleichend entwickelnden, subfebrilen, chronischen Erkrankung. Auch der sog. Gelenkrheumatismus, sei er akut, chronisch oder von vornherein schleichend, stellt nichts anderes dar als eine Infektarthritis. Darum empfiehlt es sich, die Bezeichnung „Rheumatismus" ganz fallen zu lassen. Auch jene schleichenden, subakut oder chronisch verlaufenden Formen sind in der Regel Manifestationen einer schleichenden Sepsis, Chronioseptikämie, deren Erreger man (im Stadium der Exacerbation) so gut wie immer im Blut nachweisen kann, sofern man nur mit geeigneten bakteriologischen Methoden häufig genug, bis zu 20mal und mehr am selben Falle, zu verschiedenen Zeiten Blutkulturen anlegt. In der überwiegenden Mehrzahl fanden wir dabei mutierte, meist anhämolytische Streptokokkenstämme, die unter Umständen schon jahre-, ja jahrzehntelang den Körper verseuchten, wie genau erhobene Anamnesen erkennen lassen (s. Loewenhardt, Zeitschr. f. kl. Med. 1923, Bd. 97).

Die verschiedenen klinischen Zustandsbilder der Infektarthritis sind einmal abhängig von der Art der Erreger (Streptokokken, Staphylokokken, Gonokokken, Tuberkelbacillen, Spirochäten u. dgl.) und ihrer Auswirkung auf die Gelenke, vor allem aber von der persönlichen Konstitution des Kranken. Es muß an der konstitutionellen immunisatorischen Beschaffenheit des Mesenchymgewebes im Hueckschen Sinne liegen, ob eine ausreichende Abwehrreaktion gegenüber dem Infekt zu stande

kommt oder nicht. Versagt dieselbe, so kann der Infekt die Gelenke, Knorpel und periartikulären Bindegewebe, Endokard, Perikard, Herz und Gefäße erfassen, d. h. die mesenchymalen Gewebe. Nur bei unzulänglicher immunisatorischer Abwehrreaktion des Mesenchyms kann der Infekt eine Gelenkerkrankung zur Folge haben. Der konstitutionelle Charakter dieser mesenchymalen Infektbereitschaft erklärt auch die familiäre Disposition zu solchen Gelenkerkrankungen, die keinem aufmerksamen Beobachter entgehen kann.

Der Infekt wirkt auf die Gelenke entweder nur durch Toxinschädigung, die mehr flüchtiger Natur ist und mit den anaphylaktischen Gelenkreaktionen bei der Serumkrankheit große Ähnlichkeit haben kann (Weintraud), oder aber durch bakteriellen Einbruch der Erreger auf hämatogenem Wege. Hierbei können diese in den Gefäßmaschen der Synovialschleimhaut hängen bleiben oder in den Gefäßschlingen der subchondralen Markräume. Hier können sie sogar bekanntlich dauernden symptomlosen Aufenthalt (bei Bacillenträgern) nehmen. Die Reaktion der Gelenke auf die Infektschädigung äußert sich in entzündlichen, schmerzhaften Prozessen des parartikulären Bindegewebes, vor allem der Synovialschleimhaut und der Kapsel, in der es zu sero-fibrinöser Exsudation kommen kann und konsekutiver narbiger Schrumpfung, seltener zur Vereiterung und Gelenkzerstörung. Der Infekt der subchondralen Markräume führt zu auffälliger schnell fortschreitender Kalkverarmung der befallenen Epiphysenabschnitte und unter Umständen zu Knorpelzerstörungen von der subchondralen Seite her. Die Beteiligung der Muskel- und Sehnenansätze, der Schleimbeutel und Sehnenscheiden, der regionären Nervenbahnen, sowie der serösen Häute können das klinische Zustandsbild in der verschiedensten Weise modifizieren und den ätiologisch verschiedenen Infektarthritiden gewisse typische Merkmale verleihen, wie wir sie bei der gonorrhoischen, bei der tuberkulösen, bei der luetischen Infektarthritis ja auch diagnostisch würdigen. In der Regel jedoch sind die Krankheitsprodukte trotz verschiedenartiger ursächlicher Erreger einander so ähnlich, daß das klinische Zustandsbild der Gelenkerkrankung an sich auf die Art des Erregers keinen sicheren Schluß zuläßt. Daher auch z. B. in der Praxis die häufige Verwechslung von primär subchondralen tuberkulösen Gelenkerkrankungen mit osteomyelitischen Prozessen durch Staphylo- und Streptokokkeninfektion, sowie die Verwechslung primär synovialer tuberkulöser Arthritiden mit Infektarthritiden durch Gonokokken oder Streptokokken.

Zuweilen kann auf sero-diagnostischem Weg die Ätiologie des Erregers geklärt werden, sofern es sich um tuberkulöse oder gonorrhoische Infektarthritis handelt und eine ausgesprochene lokale Herd-

reaktion erzielt werden kann, welche freilich in älteren Fällen zu versagen pflegt.

Abb. 35.

Normale weibliche Hand.

Bei allen Fällen von Infektarthritis, den akuten wie chronischen, liegt der Schwerpunkt der diagnostischen Beurteilung in der sorgsamen Ermittlung der Anamnese, die den Zusammenhang mit früheren Infekten

aufzuklären hat, sowie in der gewissenhaften Beobachtung des gesamten klinischen Bildes. Der Nachweis leicht erhöhter Temperaturen oder ausgesprochener Fieberbewegungen und ihr kurvenmäßiger Ablauf, das Vorhandensein von Infektherden im Körper, im lymphatischen System,

Abb. 37.

Frische Infektarthritis bei einem 24jährigen Studenten K. im Anschluß an eine Angina, die 4 Wochen früher aufgetreten und in einigen Tagen lokal abgeheilt war. Plötzlich auftretende, sehr schmerzhafte Rötung und Schwellung der beiden Handgelenke, mit regionärem Ödem. (Keine Go. Provokation erfolglos!) Verwaschene Gelenkkonturen! Fleckweise entzündliche Osteoporose in den subchondralen Knochenpartien!

im Urogenitalsystem, in den Lungen, den serösen Häuten, am Endo-, Peri- und Myokard, in den Nebenhöhlen, dem Magendarmtraktus, dem Knochenmark, eine palpable Infektmilz, sind Zeichen von größter Bedeutung für die ätiologische Beurteilung der vorliegenden Gelenkerkrankung, deren Erreger, wenn es sich um eine flackernde Infektarthritis handelt,

unter Anwendung gewisser Kautelen nach unseren Erfahrungen fast allemal aus dem strömenden Blut kulturell gezüchtet werden kann.

Das zur Beurteilung aller Gelenkerkrankungen stets unentbehrliche Röntgenbild zeigt in frischen Fällen wenig Charakteristisches: Leichtes Verwaschensein der Gelenkkonturen infolge der entzündlichen exsudativen Prozesse in den periartikulären Weichteilen, in älteren, mehr chronisch verlaufenden Fällen ausgesprochene Kapselschwellungen (auf weichen Kontrastplatten) oder bei mehr schrumpfenden periartikulären Narbenprozessen Achsenverschiebungen der Gelenke, die zu geradezu grotesken Verunstaltungen und Subluxationen führen können. Frühzeitig schon fällt gerade bei der Infektarthritis die Kalkverarmung in den epiphysären Gelenkenden auf, die eine Folge der entzündlichen Vorgänge in den subchondralen Markräumen darstellt (s. Röntgenbild, Abb. 37).

Bei der chronischen Infektarthritis kommt es infolge infektiöser Gewebszerstörungen sowie infolge mechanischer Insulte durch die Schrumpfungsprozesse und Verödung der Kapsel verhältnismäßig häufig zu sekundären Knorpelschädigungen, aus welchen dann arthropathische Veränderungen im Sinne einer Osteoarthritis deformans entstehen. Nur pflegt dabei der hyperplastische Charakter dieser Veränderungen infolge der meist erheblichen Gewebsatrophien chronisch infizierter Gelenke weniger hervorzutreten wie bei der primären Osteoarthritis deformans.

Einer besonderen Berücksichtigung als klinisches Krankheitsbild bedarf die Infektarthritis der Wirbelsäule, die gleichzeitig oder im Anschluß an die arthrotrope Infektschädigung entstehen kann. Sie geht in der Regel aus von den Gelenken der Processus articulares, und schleicht meist von der oberen Brustwirbelsäule aus langsam über alle kleinen Gelenke der Wirbelsäule. Eine sich hinzugesellende allmähliche Verknöcherung der Ligamente (Lig. longitudinale anterius und posterius, Lig. capitulorum costarum radiata, Lig. costo-transvers. anteriora) führt zu einer fortschreitenden völligen Versteifung der Wirbelsäule und zu einer Thoraxstarre, die für den Kranken äußerst quälend und für die Atmungsorgane gefährlich werden kann. Werden von dieser Infektarthritis auch die großen Gelenkgürtel, Schultergelenk und Hüftgelenk miterfaßt, dann ist das von Bechterew, Pierre Marie, Strümpell zuerst beschriebene Krankheitsbild der chronischen Wirbelsäulenversteifung ausgeprägt, dessen Wesen Eugen Fränkel als Spondylarthritis ankylopoetica richtig erfaßt und bezeichnet hat. Die Wirbelkörper selbst bleiben hierbei im Gegensatz zu der häufigeren Osteoarthritis deformans der Wirbelsäule völlig intakt, was auch in den charakteristischen Röntgenogrammen leicht erkennbar ist (s. Röntgenbild, Abb. 38).

Die von vornherein chronisch und schleichend verlaufende Infektarthritis, die auch das von Hoffa u. Wollenberg[1]) als primär

Abb. 38.

Schleichende Infektarthritis der Wirbelsäule (Spondylarthritis ankylopoetica, Bechterewsche Krankheit) bei einem 43jährigen Schlosser Karl Ru . . ., dessen Bruder an derselben Krankheit leidet. Schon als 12jähriges Kind „Muskelrheumatismus". Beim Militärdienst entlassen, wegen Versteifung der Hüften. Mit 22 Jahren Schmerzen in der unteren Wirbelsäule. Seit dem 40. Lebensjahr zunehmende Schmerzen und Versteifung in der Halswirbelsäule.

Röntgenbild: Vollkommene Verknöcherung des Bandapparates der völlig bewegungsunfähigen Wirbelsäule, bei normaler Breite der Bandscheiben und normaler Wirbelform.

chronisch-progressive Polyarthritis bezeichnete Krankheitsbild zum größten Teil mit einbegreift, äußert sich primär in der Regel als ent-

[1]) Hoffa u. Wollenberg, Arthritis deformans u. sog. chron. Gelenkrheumatismus, Stuttgart 1908, Ferd. Enke.

zündliche Erkrankung der Synovialschleimhaut, der Kapsel, des periartikulären Gewebes. Von ihr ist aber streng zu unterscheiden eine äußerlich oft ähnlich aussehende, gleichfalls schleichende chronische Gelenkerkrankung, die ich als endokrine chronische Periarthritis (destruens) bezeichnet habe. Sie ist relativ selten, betrifft fast ausschließlich das weibliche Geschlecht und hat mit Infektion nichts zu tun. Sie befällt vorzugsweise die kleinen Gelenke, schleicht so gut wie afebril durch Jahre und Jahrzehnte hindurch und steht im engsten Zusammenhang mit Funktionsanomalien der Keimdrüsen (selten Menarche, meist Klimakterium, Sterilisation), welche weitere endokrine Störungen zur Folge haben.

Darum weist das ganze Krankheitsbild eine Reihe von unverkennbar pluriglandulären Zügen auf: Abnorme Pigmentanhäufung im Gesicht sowie am Körper, die in ihrer Art den abnormen Pigmentierungen Basedowischer gleichen und zuweilen dem sog. Chloasma uterinum sehr ähnlich sind, Störungen, die zweifellos mit Störungen im chromaffinen System in Zusammenhang stehen, trophische Störungen in ektodermalen Gebilden (sklerodermieartige Veränderungen der Haut an den distalen Abschnitten der oberen und unteren Extremitäten, Haarausfall, Brüchigkeit und weißliche Fleckung der Nägel) vasomotorische Erregungszustände, Tachykardien, relative Lymphocytose, Neigung zu Schweißen, alles Störungen, die auf Schilddrüse und autonomes Nervensystem hinweisen. Dabei habe ich des öfteren anfallsweise menstruelle Exacerbationen dieser chronischen Gelenkveränderungen beobachten können.

Vor allem an den Händen entwickeln sich in langsam schleichender Weise, zuweilen von akuteren, aber fieberlosen Schüben unterbrochen, jene sulzigen, gummiartig sich palpierenden periartikulären Kapselschwellungen, die eine Vorliebe für die Grund- und Mittelgelenke der Finger, auch der Zehen zeigen, sowie für die Karpalgelenke. Auch röntgenologisch läßt sich sehr schön auf weichen Strukturplatten nachweisen, daß es sich hierbei lediglich um Schwellungen der periarthralen Weichteile, vor allem der Kapsel handelt, während Knorpel und Knochen völlig intakt bleiben: nichts von Aufrauhung der Knorpellinien, nichts von Verschmälerung der Gelenkspalten, nichts von plastischen Deformitäten, Osteophytenbildungen und hypertrophischen Wucherungen an Perichondrium und Periost, nichts von Veränderungen in den subchondralen Markräumen. Erst bei zunehmenden Schrumpfungsvorgängen an den periarthralen Weichteilen, speziell den Gelenkkapseln, kann es zu Achsenverschiebungen der Gelenkenden kommen, speziell an den Grundgelenken der Finger mit gleichzeitiger langsamer Inaktivitätsatrophie der regionären Muskulatur (s. Röntgenbilder, Abb. 39 u. 40).

Abb. 39.

Abb. 40.

Periarthritis destruens bei einer 35jährigen Ehefrau (Elisabeth Henneske). 2 Partus. Nie den geringsten ursächlichen Infekt erlebt. Keine familiären Krankheitsanlagen. Beginn der Gelenkerkrankung im 18. Lebensjahr (1908) am 4. Finger der rechten Hand, allmähliche Beteiligung von Händen und Füßen, mit langen, beschwerdefreien Intervallen. Dann stärkerer infektioser Schub der Gelenkerkrankungen seit Anfang 1924 an Händen und Füßen, mit auffälligem Haarausfall und zunehmender fleckig-brauner Pigmentierung im Gesicht. Dezember 1924 aus klinischer Behandlung entlassen.

Die Röntgenbilder zeigen die auch als gummiartige Resistenzen palpablen periartikulären Kapselverdickungen bei völlig intakten Gelenken und fehlender Osteoporose. Beginnende destruierende Prozesse an den Mittelgelenken der 4. Finger beiderseits.

Als rein mechanische Folgen dieser Schrumpfungsprozesse entwickeln sich ganz allmählich in den vorgeschrittenen Stadien destruierende Vorgänge an den Gelenkknorpeln. Sind einmal sekundäre Knorpelschäden da, dann kann sich daraus eine sekundäre Osteoarthritis deformans ableiten.

Die dritte große Gruppe der Gelenkerkrankungen umfaßt die Osteoarthritis deformans und bevorzugt im allgemeinen die mittleren und vorgerückteren Lebensjahre. Sie ist ihrem Wesen nach im Gegensatz zur Infektarthritis nicht eine entzündliche, sondern eine vornehmlich degenerative Erkrankung, als deren Ausgangspunkt schon Virchow den Gelenkknorpel bezeichnet hat. Ich halte darum den Vorschlag von Fr. v. Müller[1]), sie als Arthropathia deformans zu bezeichnen, für sehr beherzigenswert.

Sie entwickelt sich mit Vorliebe in den großen Gelenken: Kniegelenk, Hüftgelenk, Schultergelenk, Wirbelsäule, u. zw. speziell der Lendenwirbelsäule, seltener in Fuß- und Handwurzelgelenken oder gar in den kleinen Gelenken.

Die ausgezeichneten histologischen und experimentellen Studien von Axhausen[2]) haben den Beweis geführt, daß der primäre Vorgang hierbei allemal eine Schädigung des Gelenkknorpels darstellt, u. zw. eine Knorpelnekrose.

Diese primäre Knorpelschädigung, einerlei ob sie exogener oder endogener Natur ist, führt offenbar dann, wenn sie die von Ceelen-Ishido[3]) beschriebene, eine Scheidewand zwischen zwei Ernährungsgebieten darstellende „Grenzlinie" an der Knorpelknochengrenze getroffen hat, zu abundanter Proliferation und Wucherung der noch vorhandenen Knorpelzellen und zu intensiver regenerativer Wucherung und hyperplastischen Bildungen der umgebenden ossifikationsfähigen Gewebe, vornehmlich der Synovialschleimhaut, des Perichondriums und des Periosts. Auch die an den Knorpel angrenzenden subchondralen Markräume, die subchondrale Knochenspongiosa, nehmen an diesen sekundären Veränderungen teil. Diese degenerativen Prozesse der Gelenkknorpel und die reaktiven hyperplastischen Wucherungen von Synovialis, Perichondrium, Periost und subchondralen Markräumen finden ihren Ausdruck in den charakteristischen Kapselveränderungen, den Gelenkergüssen und wuchernden Synovialzotten, in der Bildung von Randwülsten und Enchondromen (Corpora aliena). Die beteiligten Gewebe, Synovialschleimhaut wie Perichondrium und Periost sind reich an sensiblen Nerven, wodurch sich die spontane Schmerzhaftigkeit des

[1]) Fr. v. Müller, XVII. Internat. Kongreß f. Med., London 1913. – [2]) Axhausen, Arch. f. klin. Chir., Bd. 104, Heft 2; Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 7; Arch. f. klin. Chir. 1923, Bd. 126. – [3]) s. Ishido, Virchows Arch. 1923, Bd. 244, S. 424.

Abb. 41.

Osteoarthritis deformans des Kniegelenks.

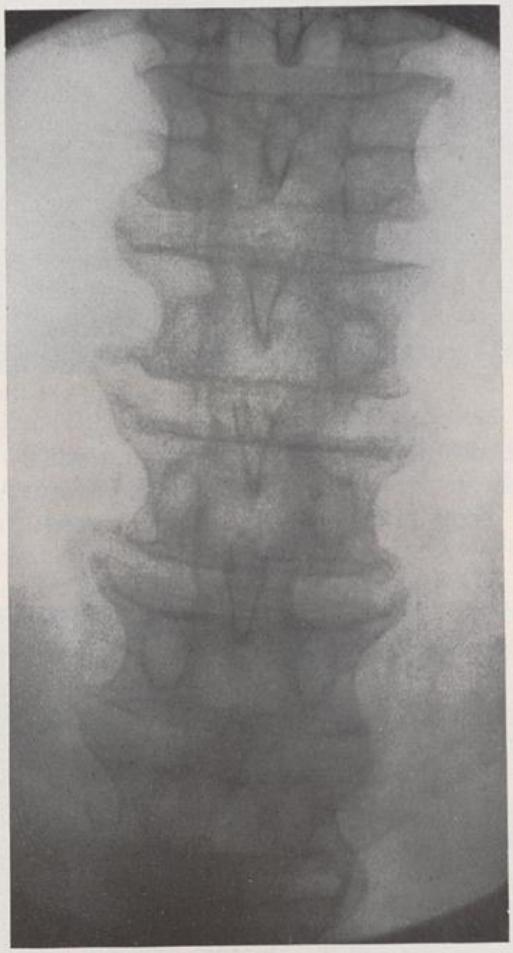
Leidens sowie die Druckempfindlichkeit vornehmlich der Knorpelknochengrenzen an den Gelenkspalten erklärt. Zu Ankylosierungen kommt es bei dieser Erkrankung so gut wie niemals.

Abb. 42.

Osteoarthritis deformans des Kniegelenks.

Der charakteristische röntgenologische Ausdruck aller dieser langsam sich entwickelnden Veränderungen ist zunächst Verschmälerung der

Abb. 43.



Osteoarthritis deformans der Wirbelsäule.
57jähriger Arbeiter Weich... Früher nie krank. Seit 3 Wochen starke Hüften- und Kreuzschmerzen.
Röntgenbild: Ausgesprochene Randexostosen an der Knorpelknochengrenze der Wirbelsäule, die sich papageischnabelähnlich entgegenwachsen!

Gelenkspalten, Aufrauhung und Zerfaserung der Knorpelbeläge. Allmählich entwickeln sich dann die auf Röntgenogrammen so charakteristisch erkennbaren sekundären spitzenförmigen Ausziehungen an den Knorpelknochengrenzen, an den Patellarrändern und den Eminentiae inter-

condyloideae des Kniegelenks (s. Abb. 41 u. 42). Sie treten besonders charakteristisch hervor an den Knorpelknochengrenzen der Wirbelkörper bei der Osteoarthritis deformans der Wirbelsäule, der Spondylitis deformans (Abb. 43), die sich dadurch leicht von der Bechterewschen Krankheit (sc. Spondylarthritis ankylopoetica (s. Abb. 38) unterscheiden läßt.

Derbe Periostwucherungen an den Knorpelrändern, sowie Knochenneubildungen in der näheren und weiteren Umgebung des primär geschädigten Knorpels sind die endlichen Folgezustände. Die Inkongruenz der Gelenkflächen pflegt in solchen Fällen hervorzutreten, in welchen statische Momente, wie Pes valgus und Genu valgum, eine fördernde Rolle spielen.

Die Verarmung des subchondralen Knochengewebes an Kalksalzen ist die Folge von hyperämischen Vorgängen in der subchondralen Markzone, welche zu osteoklastischer Kalkresorption und Rarefikation der Knochenbälkchen geführt haben. So erklärt sich die Entstehung der eigenartigen subchondralen Lochcysten sowie jene abnorm erhöhte Plastizität der Gelenkenden, die infolge von Druck- und Zugwirkung zu abenteuerlichen Verunstaltungen der Gelenke führen können, zumal am Femurkopf, der mit Gefäßen besonders schlecht versorgt ist.

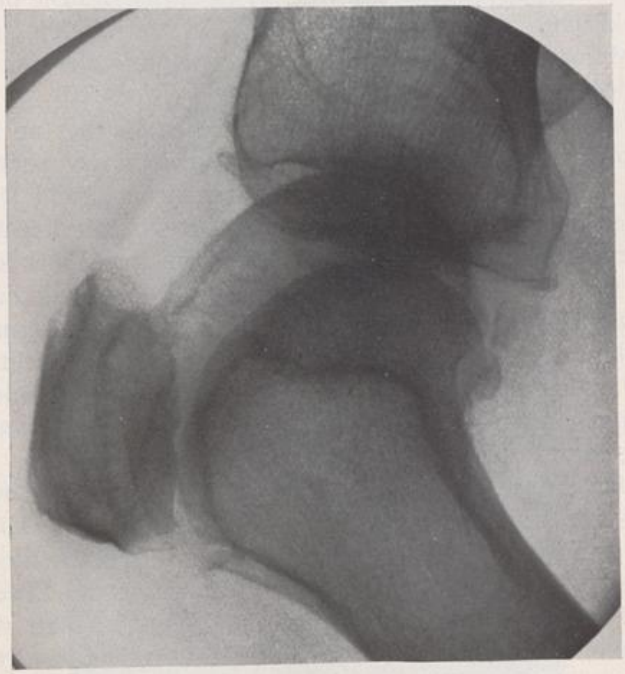
Die chondrotropen Schädigungen, welche das ursächliche Moment der arthropathischen Gelenkveränderungen darstellen, sind endogener oder exogener Natur.

Ein klassisches Beispiel für eine rein endogene Entstehung dieser Arthropathia ist die Osteoarthritis alcaptonurica. Hier handelt es sich um eine sehr wohl bekannte ursächliche intermediäre Stoffwechselstörung derart, daß ein normales Zwischenprodukt des Eiweißabbaus, u. zw. der Tyrosingruppe, nicht in die normalen Endprodukte verwandelt werden kann, sondern als unangreifbare Homogentisinsäure in den Geweben abgelagert wird und im Harn erscheint. Bei dieser sog. Alkaptonurie färbt sich der Harn charakteristischerweise beim Stehen schwarz und ebenso die mit Homogentisinsäure imprägnierten Gewebe, vor allem der Knorpel (Virchows Ochronose). Daß die Homogentisinsäure exquisit chondrotrop ist, ist unzweifelhaft. Die so entstehende Ochronose führt nun allmählich beim Alkaptonuriker zu sekundären Gelenkveränderungen, welche das typische Verhalten der Osteoarthritis deformans darbieten. Nach unseren eigenen Beobachtungen (s. Kapitel Alkaptonurie) an einer holsteinischen Alkaptonurikerfamilie, deren Schicksal wir durch 3 Generationen hindurch verfolgt haben, sind nur ganz ausschließlich diejenigen Familienmitglieder arthropathisch geworden, die an Alkaptonurie gelitten haben und ein höheres Alter erzielten, aber kein einziges stoffwechselgesundes Familienmitglied! Das Röntgenogramm

(s. Abb. 44) zeigt die klassischen Veränderungen der Osteoarthritis deformans. Es kann kein Zweifel sein, daß hier die Homogentisinsäure die chondrotrope Noxe war, welche zur Entwicklung einer echten Osteoarthritis deformans geführt hat.

So kann nun auch die Harnsäure beim Gichtiker, dessen Mesenchymgewebe eine konstitutionell abnorm gesteigerte Affinität zur Harnsäure

Abb. 44.



Stamerjoh . . Osteoarthritis deformans alkaptonurica im Kniegelenk.

besitzen, chondrotrope Schädigungen in den Gelenken hervorrufen, wofür ich selbst Beweise erlebt habe (s. Taf. VIII) und was auch M. B. Schmidt mit einer sehr charakteristischen histologischen Abbildung im Aschoffschen Lehrbuch dartut. Diese gichtischen Knorpelnekrosen können in dem obenerläuterten Sinn Ausgangspunkt einer echten Osteoarthritis werden. Auch von der subchondralen Markschicht her können Harnsäureschädigungen Knorpelnekrosen machen, die bei der Entstehung der gichtischen Osteoarthritis offenbar eine größere Rolle spielen als man früher vermutete (Munk) (s. Taf. V, S. 418). Durch Kalkresorption in der harnsäuregeschädigten subchondralen Spongiosa kann es gleichfalls

zu jenen „Lochdefekten" kommen, die aber keineswegs für Gicht pathognomonisch sind. Hierin stimme ich auf Grund zahlreicher eigener Beobachtungen mit Walter Krebs[1]) sowie Amelung[2]) völlig überein. Der hyperplastische Charakter der Osteoarthritis deformans kann übrigens bei schweren Gichtikern durch das Zerstörungswerk der Harnsäure und die konsekutive Atrophie aller Gewebe stark zurückgedrängt werden.

Die subchondrale Genese spielt im übrigen bei der Osteoarthritis deformans eine nur untergeordnete Rolle (Köhlersche und Perthessche Krankheit). Axhausen glaubt hierbei an eine ursächliche plötzliche Gefäßsperre im primären ossalen Herd.

In der Mehrzahl der Fälle von primärer Osteoarthritis deformans kennen wir das ursächliche Moment nicht näher. Ich vermute aber, daß auch hier intermediäre, chondrotrope Stoffwechselgifte, die wir heute noch nicht zu fassen vermögen, eine ähnliche Rolle spielen, wie die genannten wohlbekannten Stoffwechselprodukte bei der alkaptonurischen und gichtischen Arthropathie.

Exogene Knorpelschäden, welche zur Arthropathia deformans führen, kommen häufiger zur Kenntnis des Chirurgen als des Internisten. Hierher gehören die intraartikulären Frakturen, die traumatische Osteochondritis dissecans. Auch Dauerinsulte der Gelenke durch fehlerhafte Belastung infolge von statischen Veränderungen und Dauerinsulte, wie sie der tiefenanalgetische Tabiker sowie der Syringomyeliekranke in seinen gelockerten, trophisch geschädigten Gelenken erfährt, können beim Zustandekommen dieser Gelenkerkrankung eine fördernde Rolle spielen.

Aber nicht jeder Mensch, der unter der Einwirkung einer chondrotropen Schädigung steht, wird darum Arthropathiker, und jedem erfahrenen Beobachter ist bekannt, eine wie bedeutsame Rolle die familiäre Disposition bei solchen Kranken spielt. Ich erinnere an die Auffassung Ledderhoses, der in der Osteoarthritis eine Allgemeinerkrankung sieht. Es muß zweifellos zum Zustandekommen einer Gelenkerkrankung die chondrotrope Noxe mit einer erbkonstitutionellen Disposition des mesenchymalen Gewebes zusammentreffen, jenes Syncytiums, welches die genetische Grundlage der hier erkrankten Gewebsgebiete (Knorpel, Knochen, periartikuläres Gewebe) darstellt. Erst bei vorhandener Krankheitsbereitschaft dieses mesenchymalen Syncytiums, die in einer abnorm gesteigerten Affinität zur chondrotropen Noxe besteht, kann sich die Gelenkschädigung zu einer Gelenkerkrankung entwickeln. Dieser mesenchymalen Krankheitsbereitschaft muß eine chemisch-physikalische be-

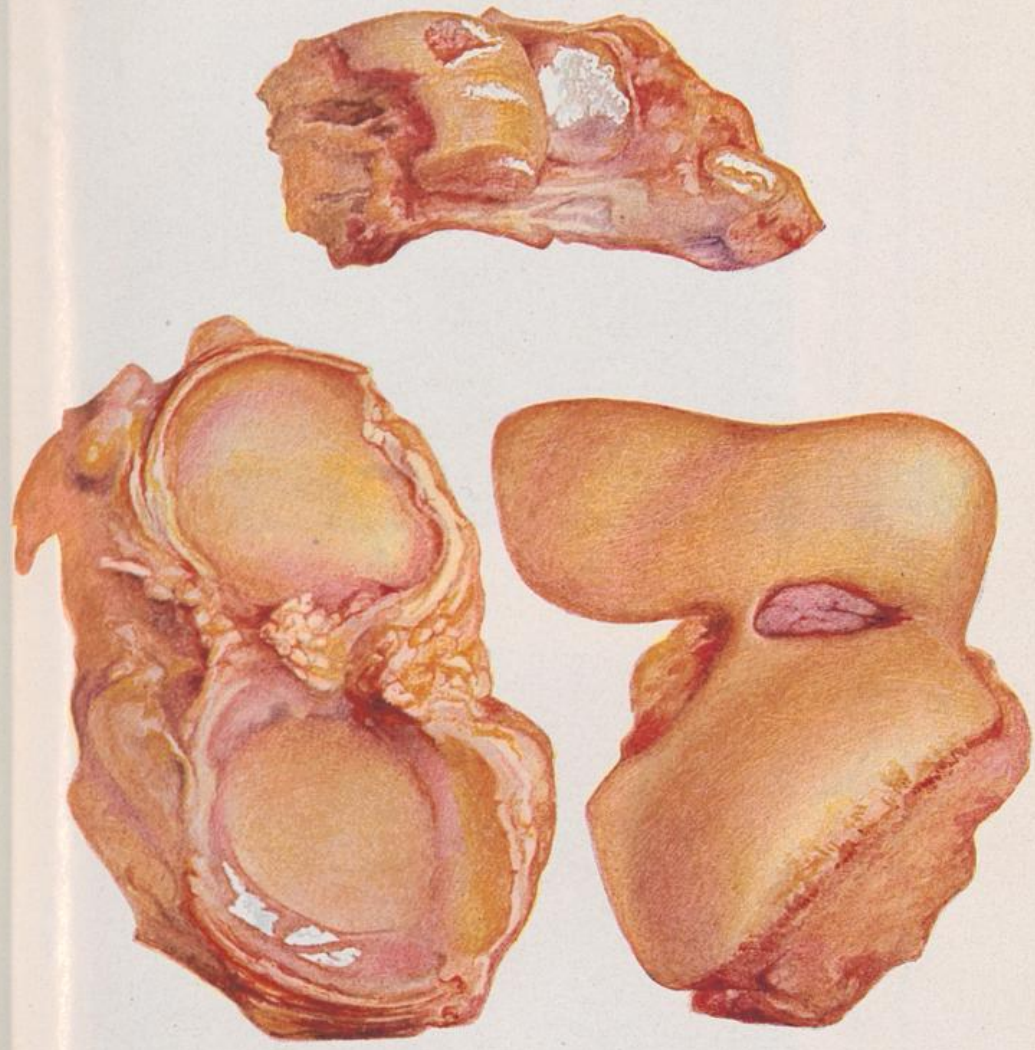
[1]) W. Krebs, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, Bd. 25. – [2]) W. Amelung, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, Bd. 31.

sondere Abartung des Mesenchyms zu grunde liegen, die die schädliche Imprägnierung ermöglicht.

Gestützt auf diese nosologischen Gesichtspunkte, wird es bei der Beurteilung chronischer Gelenkerkrankungen in der Regel gelingen, gichtische Affektionen richtig zu deuten. Die sorgsam ermittelte Vorgeschichte, die Prüfung der hereditären Verhältnisse, vornehmlich im Hinblick auf das Vorhandensein von Gicht, Diabetes, Fettsucht und steinbildende Diathesen in der Familie, der Charakter der Anfälle im Sinne unserer obigen Schilderungen, der Nachweis von Tophi, die analytischen Stoffwechseluntersuchungen, wie wir sie dargestellt haben, werden die Diagnose auf den richtigen Weg leiten. Noch eine Bemerkung über das „Gichtknirschen" im Kniegelenk, auf das Magnus-Levy besonderen differentialdiagnostischen Wert gelegt hat. In seiner charakteristischen feinsten Form — so sagt er — verhält es sich zu dem groben Reiben, Knarren und Knacken, das man namentlich bei Arthritis deformans und bei chronischem Gelenkrheumatismus findet, wie etwa das Knisterrasseln zum fein- und grobblasigen Rasseln. Ich kann nicht sagen, daß ich in diesem Zeichen einen sicheren Anhaltspunkt gefunden hätte. Feinstes Crepitieren in den Kniegelenken ist auch bei sicher nicht gichtischen Gelenken, besonders Knie- und Schultergelenken, so häufig, besonders in den Frühstadien der Osteoarthritis deformans, daß man daraus keinen Schluß auf die gichtische Natur der zu beurteilenden Gelenkerkrankung ziehen kann.

Auf eine Erkrankung der Schultergegend, die ungemein häufig mit omarthritischen Veränderungen des Schultergelenks verwechselt wird, sei hier besonders hingewiesen, die Bursitis subdeltoidea, bzw. subacromialis (Duplay[1]). Sie beruht auf äußerst schmerzhaften, meist ganz akut einsetzenden entzündlichen Prozessen, nicht im Gelenk, sondern vielmehr in den periartikulären Schleimbeuteln (Stieda[2]) vielleicht auch in den Sehnenansätzen der Schultermuskulatur, insbesonders des Musculus supra- und intraspinatus, bzw. in dem periartikulären Bindegewebe des Humeruskopfes (Wrede[3]), Petrén[4]). Die ersten Erscheinungen schließen sich oft an an eine funktionelle Überlastung der Schultermuskulatur, an ein Trauma in der Schultergegend oder aber an einen Infekt und lösen derart heftige Schmerzen aus, daß der Arm völlig gebrauchsunfähig werden kann. Vor allem ist die Abduction des Oberarms sowie die Rückwärtsbewegung desselben äußerst schmerzhaft. Schon geringer Druck auf die Deltoidesgegend löst heftigste

[1]) Duplay, Archiv génér. de médicine 1872. — [2]) Stieda, Arch. f. klin. Chir., Bd. 85, S. 910. — [3]) Wrede, Arch. f. klin. Chir., Bd. 99, S. 259. — [4]) Petrén, Wiener med. Wochenschr. 1921.



Gichtgelenke mit Harnsäuretophi, Knorpelnekrosen, Randwucherungen (sekundäre Osteoarthritis deformans!).

(Eigene Beobachtung.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Abb. 46.

Abb. 45.

Duplaysche Krankheit = Bursitis subdeltoidea, bzw. subacromialis.

58jährige Witwe Therese Lüb.. Seit 3 Wochen zunehmende Schmerzen in der r. Schultergegend, seit 3 Tagen unerträglich bei jeder Bewegung, auch in Ruhelage. Keine äußerlich erkennbare Veränderung.

Abb. 45. Beginn der Erkrankung. Kalkschatten lateral vom Oberarmkopf. – Abb. 46. Nach 2 Monaten beschwerdefrei, Kalkschatten verschwunden!

Schmerzen aus, während der Humeruskopf selbst druckunempfindlich bleibt. Einige Zeit nach dem Beginn der Erkrankung pflegt sich dann in der entzündeten Region — nach meiner Überzeugung spielen hier doch zweifellos die Schleimbeutel die Hauptrolle — eine Kalkablagerung zu entwickeln, die im Röntgenbild unverkennbar ist und die diagnostische Beurteilung der Affektion leicht macht. Dieser oft schalenartig dem Humeruskopf naheliegende Kalkschatten ist bei lateraler Lage zum Caput humeri am schönsten erkennbar, liegt er mehr nach vorn oder hinten vom Gelenkkopf, so kann er sich mehr oder weniger dessen Schatten annähern oder mit ihm summieren, bei dem üblichen dorsoventralen oder ventrodorsalen Aufnahmeverfahren.

Auch in der Gegend der Articulatio sacroiliaca habe ich einige Male derartige, zu Kalkablagerungen führende Schleimbeutelentzündungen beobachten können.

Mit erfolgreicher Behandlung kann die Störung völlig beseitigt und der Kalkschatten zum Verschwinden gebracht werden (s. Röntgenbilder im Beginn und nach Abschluß der Behandlung, Abb. 45 u. 46).

Nur in Ausnahmefällen bedarf es chirurgischen Eingreifens.

Bei Berücksichtigung aller dieser der Bursitis eigentümlichen Symptome wird man also die Diagnose nicht verfehlen können, sofern man überhaupt daran denkt.

Die sog. Kalkgicht hat mit dieser bursitischen Kalkablagerung nichts zu tun. Sie scheint mir nach eigenen[1]) Beobachtungen an zwei einschlägigen Fällen auf einem Ausfallen von Kalksalzen in von Haus aus gesunden kalkaffinen Geweben zu beruhen, bei primärer pathologischer Kalkretention, wie das auch Magnus-Levy u. M.B. Schmidt, der die Bezeichnung „Kalkgicht" vorschlug, vermuten. Das klinische Bild solcher Fälle ist gekennzeichnet durch ganz allmählich unter entzündlichen Erscheinungen und Schmerzen sich entwickelnde körnchenförmige Einlagerungen von kohlensaurem und phosphorsaurem Kalk in das subcutane Gewebe der Fingerbeeren, die im Laufe von Jahren allmählich durch die Haut unter geringfügiger Eiterbildung perforieren und zu Kalkfisteln werden können. Sie können dann auf den ersten Anblick jenen Harnsäurefisteln ähnlich sehen, die sich seltenerweise auch aus Tophi der Fingerbeeren bei schweren Gichtikern entwickeln können, wie ich das einmal selbst beobachten konnte. Die Fingerbeeren beider Hände pflegen allmählich nacheinander in größerer Zahl von dieser eigenartigen Störung befallen zu werden, die sich in ganz chronischer Weise durch Jahrzehnte hindurch abspielt (s. Abb. 47).

[1]) Umber, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 32, S. 909.

Allmählich können sich auch Kalkablagerungen proximal im subcutanen Bindegewebe der Hände und der oberen Extremitäten, speziell

Abb. 47.

Kalkgicht.
66jähriges Fräulein, Harmonist. Seit dem 50. Lebensjahr Schwellung und Schmerzhaftigkeit, zuerst in der l. Mittelfingerkuppe. Später Entleerung von kreideartigen Körnern aus den Fingerkuppen. Vasomotorische Begleiterscheinungen an den Fingern.
Befund: Multiple kleine, durch die Haut schimmernde Kalkablagerungen an den Fingerkuppen der rechten Hand. Atrophische sklerodermieartige Haut am Unterarm. Trophische Störungen der Fingernägel. Großer Kalktophus in der Bursa olecrani. Versteifte Schultergelenke beiderseits.

auch in dem Schleimbeutel des Olekranons, ganz analog der Harnsäuregicht entwickeln. Die Gelenke der Hände sowie der oberen Extremitäten, u. zw. offenbar nur dieser, neigen allmählich zu Ver-

steifungen unter Schmerzen. Die unteren Extremitäten sowie der Rumpf bleiben völlig verschont. Dabei entwickeln sich ganz chronisch auffällige trophische Störungen an den Fingernägeln, Atrophien der periartikulären Muskulatur, und angioneurotische, später sklerodermieähnliche Veränderungen an den distalen Hautbezirken der oberen Extremitäten, sowie eine langsam fortschreitende progrediente Kachexie, für die jede Erklärung fehlt. Die inneren Organe, speziell auch die Ausscheidungsorgane, Nieren sowie Darm, sind intakt.

Man hat ferner Fälle beobachtet, die ausgedehntere, oft plattenartige Kalkablagerungen im subcutanen, periartikulären, intermuskulären Bindegewebe und in den Gefäßwänden darbieten, die zu geradezu panzerplattenartigen Einlagerungen unter Bauch- und Brusthaut anwachsen können (Dietschy 1906, Krause u. Trappe 1907, Tilp 1910, Versé-Marchand von Gaza 1912, Oehme, M. B. Schmidt 1913, Magnus-Levy 1914, Eugen Holländer 1917; in der ausländischen Literatur: Weber, F. Parkes u. a.). Diese Fälle, die man mit v. Gaza-Marchand und Versé wohl am besten als Calcinosis universalis bezeichnet, unterscheiden sich von jener Gruppe von Kalkgicht durch ihren klinischen Verlauf und ihre Lokalisation. Während bei der Kalkgicht die Kalktophi sich zuerst in den Fingerbeeren entwickeln und offenbar auf die oberen Extremitäten beschränkt bleiben, wie sich dies besonders charakteristisch im Laufe von 17 Jahren an einer meiner Patientinnen beobachten ließ, schreitet die Calcinosis universalis unaufhaltsam und in viel schnellerem Tempo im ganzen Körper fort, und beschränkt sich auch offenbar nicht nur, wie jene Kalkgicht, auf Frauen.

Ob nun diese Calcinosis universalis nur eine schneller verlaufende Modifikation der Kalkgicht darstellt, also mit ihr als eine nosologische Einheit zu betrachten ist, oder ob beide Krankheitsformen wesensverschiedene Ausdrucksformen eigenartiger Stoffwechselanomalien darstellen, müssen erst weitere Beobachtungen ermitteln. Besonders wäre festzustellen, ob Übergangsfälle der beiden Formen vorkommen können. Übrigens hat Versé wohl als erster die Vorgänge bei der Calcinosis universalis in Vergleich gesetzt zur Gicht.

Daß diese beiden Krankheitsgruppen mit jenen schon 1855 von Virchow beschriebenen Kalkmetastasen in Lungen, Magen, Nieren, Arterien bei knochenzerstörenden Erkrankungen, wie Tuberkulose, malignen Tumoren des Skeletts, nichts zu tun haben, ist zweifellos.

Die Kalkgicht befällt vorzugsweise das weibliche Geschlecht.

Wie aus einer Pariser Thèse aus dem Jahre 1900 (von Profichet) hervorgeht, ist dort das Krankheitsbild offenbar früher beschrieben

worden als bei uns. Profichet berichtet über 8 Fälle, worunter einen eigenen, von „pierres de la peau", die offenbar ähnlicher Natur waren: Multiple Verkalkungen hauptsächlich der Unterhaut, langsam fortschreitend mit konsekutiver Atrophie der Muskulatur, unvollständiger Ankylose der großen Gelenke und trophischen Störungen besonders der Haut.

In der deutschen Literatur sind seit dem Jahre 1901 kaum ein Dutzend einschlägiger Fälle mitgeteilt, die diesem Bilde völlig entsprechen (Riehl 1901, Wildbolz-Bern 1904, Dunin-Warschau [2 Fälle] 1905, Lewandowski 1905, Neuwirth 1906, Mosbacher 1918). Der von Stähelin 1908 im Berliner Verein für innere Medizin demonstrierte Fall ist mit meinem zweiten Fall (Umber 1921, 2 Fälle) identisch.

Therapie der Gicht.

Auf der Erkenntnis der im ersten Kapitel dieses Abschnittes erläuterten Harnsäure-Retentionsvorgänge, die wir heute in jedem Gichtfall nachzuweisen vermögen, beruht die Formulierung der Therapie dieser Erkrankung, deren Schwerpunkt vorläufig in der Diätetik liegen muß und in der sorgfältigen Beschränkung des exogenen und endogenen Purinstoffwechsels.

Es kommt vor allem darauf an, der Ansammlung von Harnsäure in den Geweben und im Blut entgegenzuarbeiten, sowohl dadurch, daß wir die exogenen als auch die endogenen Harnsäurequellen möglichst beschränken, und daß wir uns bemühen, die unvermeidlich vorhandene Harnsäure unter möglichst günstige Ausscheidungsverhältnisse zu bringen.

Wären diese Postulate vollständig erfüllbar, so würden wir durch deren Erfüllung auch jeden Fall von Gicht völlig und dauernd heilen können: „Ohne Harnsäure keine Gicht", sagte Dyce Duckworth mit Recht. Das ist aber begreiflicherweise nicht möglich, und wir müssen uns vorläufig dabei bescheiden, relativ möglichst günstige Bedingungen herbeizuführen.

Was nun die exogene Purinzufuhr betrifft, so ist es natürlich unmöglich, dieselbe in der Ernährung auf die Dauer vollständig auszuschalten, weil ja selbst Gemüse, vor allem z. B. Spinat, frische Schoten, Rosenkohl, Erbsen, Bohnen, Steinpilze, Pfifferlinge, Salat, sogar Kartoffeln und Schwarzbrot auch nicht purinfrei sind.

Th. v. Fellenberg[1]) hat wertvolle planmäßige Untersuchungen über den Purinbasengehalt der Nahrungsmittel angestellt, aus welchen ich hier einige Zahlen angeben will:

[1]) Th. v. Fellenberg, Bioch. Zeitschr. 1918, Bd. 88.

Puringehalt pflanzlicher Produkte in Prozentgehalt von frischer Substanz:

	Weißmehl	0·014	Kartoffeln 0·01
	Ganzer Weizen	0·064	Topinambur 0 018
	Weizenkleie	0·084	Gelbe Rübchen 0·017
	Grünkern	0·076	Kohlrabi 0·01
	Roggen	0·057	Rettiche, Radieschen 0·01
	Gerste	0·056	Schwarzwurzel 0·004
	Haferflocken	0·064	
	Maiskorn	0·037	Zwiebel 0·003
	Geschälter Reis	0·039	Knoblauch 0·018
	Reiskleie	0·104	Lauch 0·026
	Kastanien	0·035	Schnittlauch 0·01
			Gurken 0·007
Hülsenfrüchte	Linsen	0·150	Kürbis 0·006
	Erbsen, gelbe	0·096	Tomaten 0·009
	„ schwarze	0·133	Aubergine 0·011
	Bohnen, weiße	0·095	Schnittbohnen 0·039
			Blumenkohl 0·036–0·048
	Walnüsse	0 018	Rosenkohl 0·040
	Haselnüsse	0·021	Grünkohl 0·029
	Mandeln	0·019	Weißkraut 0·011
			Rotkraut 0·018
	Eierschwamm	0·030	Spinat 0·035–0·066
	Pfifferling	0 014	Kopfsalat 0·031

Es muß aber vor allem dafür gesorgt werden, daß diejenigen Nahrungsmittel gänzlich aus dem Speisezettel der Gichtischen verschwinden, welche sich durch besonders hohen Puringehalt auszeichnen und die ja auch erfahrungsgemäß die Harnsäureausfuhr des Gesunden steigern. Dahin gehören in erster Linie Thymus (Schweser [Kalbsmilch] oder Kalbsbries), ferner Leber, Niere, Hirn, d. h. die inneren kernreichen, nucleoproteidhaltigen Organe in jeder Form. Geradezu gefährlich ist die Kalbsmilch, deren Genuß direkt Anfälle auslösen kann. Ich habe die Erfahrung gemacht, daß solche Anfälle dann mit um so größerer Wahrscheinlichkeit zu erwarten sind, je längere Perioden purinfreier Ernährung vorausgegangen sind, oder aber wenn die Zufuhr in die Zeit stärkerer Retention, z. B. in das postkritische Harnsäuredepressionsstadium hineinfällt.

Auch das relativ purinarme Muskelfleisch und das purinfreie Eiweiß überhaupt soll beschränkt werden, da es reizerhöhend wirkt auf die Bildung der endogenen Purine im Darm.

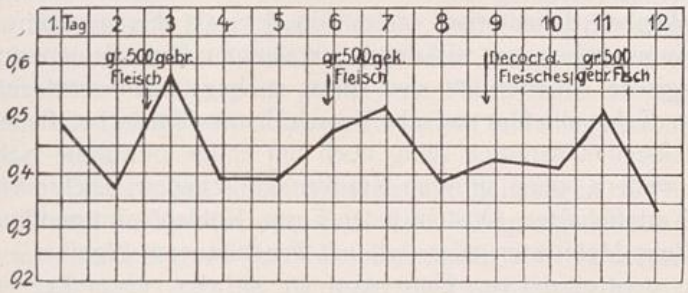
Die Form, in welcher das Fleisch dargeboten wird, ist nach unseren Erfahrungen nicht gleichgültig, worauf übrigens auch Ebstein hinweist. Gebratenes Fleisch ist schädlicher, denn es wirkt harnsäurevermehrender beim Gesunden als die entsprechenden Mengen gekochten Fleisches, was ja leicht verständlich ist, da das Dekokt des Fleisches,

die Bouillon, an sich harnsäurevermehrend wirkt. v. Fellenberg hat gezeigt, daß ungefähr die Hälfte der Purinbasen des Rindfleisches durch Kochen ausgezogen werden.

Ich möchte das durch nachstehende Harnsäurekurve demonstrieren, die einer meiner Mitarbeiter (Dr. Unna jun.) seinerzeit im Stoffwechselversuch an einem purinfrei eingestellten stoffwechselgesunden 17jährigen Mädchen gewonnen hat.

G. Klemperer hat bereits vor Jahren beim Vergleich der Wirkung von Fischkost und der Fleischkost auf die Harnsäureausscheidung an einem Fall ähnliche Beobachtungen gemacht, wenngleich er auch damals

Abb. 48.



noch nicht von der purinfreien Kost als Standardkost ausging, was wir ja inzwischen als unerläßliches Postulat aller derartigen Untersuchungen erkannt haben.

Einen Unterschied zwischen weißem Fleisch und rotem Fleisch habe ich nie beobachten können, und ich halte daher ein Verbot des letzteren nicht für berechtigt.

Fische wirken fast ebenso harnsäurevermehrend wie Fleisch, u. zw. auch hier wiederum der gebratene Fisch mehr wie der gekochte. Kaviar ist völlig purinfrei, bei einem N-Gehalt von 5·1%, nicht aber Austern.

Wieviel Fleisch darf man dem Gichtischen im einzelnen Falle zubilligen?

Wir haben bereits oben bemerkt, daß dem Gichtanfall ein Stadium vermehrter Harnsäureretention voraufgeht: anakritisches Depressionsstadium, und ein ebensolches folgt: postkritisches Depressionsstadium. Während dieser Depressionsstadien ist der Gichtische streng purinfrei, also auch ganz fleischfrei zu ernähren. Praktisch will das sagen, daß, wenn der Gichtische einen Anfall wittert, er sofort purinfrei leben soll und ebenso wenigstens 8—14 Tage nach dem Anfall.

Diese Vorschrift hat sich bewährt. Kein Geringerer als der große Gichtkenner Garrod hat sie — nur aus rein empirischen Gründen — vor 60 Jahren gleichfalls aufgestellt, indem er sagte:

„In den ersten paar Tagen, bis die Krankheit entschiedene Neigung zur Rückbildung zeigt, sollte der Kranke strenge Diät halten und wenig mehr als verdünnte und mehlhaltige Nahrungsmittel genießen: Brot, Arowroot, Sago, Tapioka u. dgl. mit Milch, dünnen Grützen, Gerste oder gebranntem Brotwasser, wohl auch schwachem Tee."

Kurz, Garrod wünschte ebenfalls streng purinfreie Ernährung in den Anfallszeiten, ohne die Eigentümlichkeiten des Purinstoffwechsels zu kennen, die dieses Gebot erheischen: Ein schönes Beispiel dafür, wie jene alten Empiriker durch ihre kritische und sorgsame Beobachtung am Krankenbett divinatorisch vieles von dem als therapeutische Forderung erkannt haben, was wir durch jahrelange mühevolle experimentell-physiologische Arbeiten erst viel später zu begründen vermochten!

Wir dürfen die Garrodsche Vorschrift zur diätetischen Behandlung der Anfallszeiten natürlich ruhig noch um einige purinfreie Nahrungsmittel erweitern, ohne unseren Kranken zu schaden: leichte Gemüsesorten, Kartoffelpüree, Obst in jeder Form, Kohlenhydratpuddings (aus Grieß, Reis, Mehlsorten aller Art) mit Fruchtsaucen, Eigelbe.

Wie steht es mit der Fleischkost in anfallsfreien Zeiten beim Gichtischen?

Ich habe schon in der Praxis bei meinen Gichkranken, bevor v. Noorden u. Schliep die Toleranzprüfung gegenüber den Purinzulagen beim Gichtischen als Unterlage für das erlaubte Fleischmaß empfahlen, den Weg verfolgt, daß ich dem purinarm ernährten Kranken eine bestimmte Purinzulage einmal einstellte, gewöhnlich 200 *g* Fleisch, und nun beobachtete, wie die Harnsäureausfuhr dabei war, bzw. wie viele Tage die Harnsäurekurve brauchte, um wieder zu ihrem endogenen Werte abzusinken; je nach dem Ausfall dieser Beobachtung, d. h. je nach der Zahl der Tage, die der Kranke braucht, um nach der Fleischzulage wieder zu seinem endogenen Niveau der Harnsäureausscheidung zurückzukehren, pflege ich dann mehr oder weniger „Purinfasttage" in der Woche einzuschalten: bei günstigen Ausscheidungsverhältnissen 2—3 pro Woche, bei ungünstigen Ausscheidungsverhältnissen 4—6 pro Woche, und wenn nötig wochen-, monate- oder gar jahrelange purinarme Kostperioden. An den Purintagen lasse ich die Fleischzulagen nicht größer als 150 *g* wählen. v. Noorden und Schliep empfahlen, in jedem Fall von Gicht die Ausscheidbarkeit der eingeführten Purinstoffe zu prüfen und darnach die Quantität der täglich erlaubten Fleischmengen zu berechnen. Ich halte das von mir geübte Verfahren

für praktisch besser durchführbar und einwandfreier, weil ich glaube, daß jede Fleischzulage beim Gichtischen Gelegenheit zur Retention gibt, und außerdem die absolute Größe der normalerweise zu einer Fleischportion gehörigen Harnsäureausscheidung schwer anzugeben ist, wegen des schwankenden Puringehalts des Fleisches, zu dessen Nachweis wir ja noch dazu bekantlich keine zuverlässige Methode besitzen, und wegen der Unsicherheit in der Beurteilung der Reizgröße, welche die Fleischzufuhr für die Steigerung der endogenen Harnsäurebildung beim einzelnen bedeutet

Es ist gar keine Frage, daß der Gichtische sich am günstigsten steht, wenn er möglichst lange Perioden völlig purinfreier, resp. purinarmer Ernährung durchführt! Dazu gehören nicht Wochen, sondern Monate und Jahre! Das erfordert aber eine große Energie von seiten des Kranken und Beharrlichkeit des Arztes. Der Erfolg wird nicht ausbleiben und in einer Reihe von Fällen habe ich sogar ganz hervorragende Erfolge beobachten können von jahrelang durchgeführter purinfreier Kost.

Meine Erfahrungen stimmen auch mit denjenigen v. Noordens in dem Punkt völlig überein, daß durch langausgedehnte Perioden purinfreier Ernährung die Eliminationsfähigkeit für Harnsäure steigen kann, vorausgesetzt, daß die gichtische Stoffwechselstörung einen nicht zu intensiv progredienten Charakter hat. Einen glänzenden Beweis in größtem Maßstab für die hohe therapeutische Bedeutung der purinarmen Kost bei der Gichtbehandlung haben uns die Erfahrungen während der Kriegszeit und der Nachkriegsjahre gebracht. Es ist eine unumstößliche Tatsache, daß die Gichtkranken, die sich in diesen Jahren sowohl hinsichtlich der purinreichen Fleischkost als hinsichtlich der Gesamtzufuhr erhebliche Beschränkungen auferlegen mußten, hierdurch ganz auffällige Besserung ihrer Zustände und Freiwerden von den bis dahin gewohnten Anfällen erfahren haben. Das kann ich aus eigener großer Erfahrung heraus auf das bestimmteste behaupten, und ist auch von anderen Beobachtern hervorgehoben worden. Mit der Aufbesserung der Ernährungsverhältnisse in den letzten Jahren spielen die Anfälle bei den Gichtkranken wieder die gleiche Rolle wie ehedem!

Darf man purinfreies Eiweiß, also Milch, Eier, Käse, Milchpräparate (Emmentaler enthält nur 0·002% Purine nach v. Fellenberg), Plasmon, Sanatogen u. dgl., in beliebigen Mengen in die Kostordnung einstellen?

Im Verhältnis zu den obenerwähnten purinhaltigen Nahrungsmitteln, den Organen, dem Fleisch, spielen diese purinfreien Eiweißkörper als Harnsäurequellen nur eine untergeordnete Rolle, aber die Reizwirkung

auf die endogene Harnsäurebildung ist bei all diesen eiweißhaltigen Nahrungsmitteln doch erheblich größer als bei Kohlenhydraten und Fetten. Haben wir doch im Tierversuch und im Stoffwechselversuch am Menschen den Nachweis führen können (Hirschstein), daß ein beträchtlicher Teil der endogenen Harnsäure aus den im Magendarmkanal abgesonderten Verdauungssäften stammt. Die Abscheidung der Verdauungssäfte und damit die Höhe der endogenen Purinkurve wurde dabei durch Zufuhr von (purinfreiem) Eiweiß ganz beträchtlich mehr gesteigert als durch Zufuhr von Kohlenhydraten und Fetten. Daraus ergibt sich, daß auch ein größeres Quantum von Harnsäure ausgeschieden werden muß, wenn Eiweiß, als wenn Kohlenhydrate und Fette genossen werden, daß also auch die purinfreien Eiweißkörper zu beschränken sind.

Wie weit dürfen wir nun die Eiweißzufuhr beschränken?

Als eins der Grundgesetze der Ernährungslehre gilt der Satz, daß man bei einer Kostordnung nicht ungestraft unter ein gewisses Mindestmaß von Eiweißzufuhr heruntergehen darf, wenn man den Organbestand des Körpers schützen will. Das lange Zeit gültige Voitsche Mindestmaß verlangt pro Kilo Körpergewicht 1·5 *g* Eiweißmindestzufuhr. Vor allem Chittendens eingehende, in großem Maßstabe unternommene Versuche haben gezeigt, daß bei einer täglichen Zufuhr von 0·8 *g* Eiweiß pro Kilo Körpergewicht bei ausreichender Calorienzufuhr dauerndes N-Gleichgewicht und Wohlbefinden erhalten bleibt. Das entspricht auch meiner eignen Erfahrung. Ich habe, wenn ich mich auf zahlreiche N-Bilanzen bei meinen Gichtkranken berufen darf, mit einer Eiweißzufuhr von 0·8 bis 0·9 *g* pro Kilo N-Gleichgewicht und dauernde Leistungsfähigkeit durch Jahre hindurch erhalten können. So schied z. B. eine Kranke in der ersten Zeit ihrer purinarmen Kost pro Tag 9·38 *g* N im mehrtägigen Durchschnitt aus, nach 2 Monaten 8·61 *g* N (5tägiger Durchschnitt), nach $1^1/_2$jähriger purinfreier Kostordnung 7·88 *g* N bei Erhaltung, bzw. Vermehrung des Gewichts und Wiederkehr voller Leistungsfähigkeit. Wenn wir als Kotstickstoff 10% des Harnstickstoffs veranschlagen, so hielt sich also die genannte Person mit 10·31 – 9·47 – 8·66 *g* N = 64·4 – 59·1 – 54·1 *g* Eiweißzufuhr = 0·77 – 0·92 *g* Eiweiß pro Kilo jahrelang im Gleichgewicht. Ich könnte mehrere Reihen derart aus meinen Stoffwechselbilanzen bei Gichtischen anführen, um daraus zu beweisen, daß sich ein normaler Mensch von 70 *kg* Gewicht mit einer täglichen Eiweißzufuhr von höchstens 60 *g* dauernd im Gleichgewicht und bei voller Leistungsfähigkeit erhalten kann, und das soll auch bei der strengen Form der Kostordnung unserer Gichtkranken berücksichtigt werden! Mehr als 0·6 – 0·8 *g* Eiweiß pro Kilo Körpergewicht sind in der Kost-

ordnung zu vermeiden, und eine Gesamt-N-Ausfuhr von nicht mehr als 0·1 *g* N pro Kilo anzustreben.

Zu welcher Tageszeit verordnet man am rationellsten die Eiweiß-, bzw. Fleischkost?

Auch die Beantwortung dieser Frage ergibt sich aus unsern obenerwähnten Untersuchungen über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die endogene Purinausscheidung (Hirschstein). Es hat sich hierbei herausgestellt, daß in der Nacht eine weitgehende physiologische Herabsetzung der Harnsäureausscheidung statthat, die von einer konstant auftretenden hohen Harnsäureausscheidung in den Morgenstunden gefolgt wird, u. zw. betrifft die physiologische nächtliche Retention nicht nur den endogenen, sondern auch den exogenen Purinstoffwechsel. Dabei wandert aber der alimentäre Kurvengipfel der endogenen Harnsäure mit der Verschiebung der (purinfreien) Mahlzeit.

Die Harnsäureausscheidung wurde hierbei in 8 stündiger Periode verfolgt und die purinfreie Hauptmahlzeit an den verschiedenen Tagen zu verschiedenen Zeiten gereicht; es wurden hierbei ausgeschieden an Prozenten der 24 stündigen Harnsäure:

Von 6–2 Uhr vormittags	Von 2–10 Uhr nachmittags	Von 10–6 Uhr nachts	Um wieviel Uhr die (purinfreie) Hauptmahlzeit?
45·7 %	25·0 %	29·3 %	6 Uhr nachmittags
43·7 %	35·4 %	20·9 %	12 „ mittags
50·4 %	26·3 %	23·3 %	7 „ vormittags

Hieraus ergibt sich also, daß der Gichtische vor allen Dingen seine Hauptmahlzeit nicht abends zu sich nehmen soll! Denn sonst muß notwendigerweise die größte Harnsäurebildung im Körper mit der Zeit der physiologischen Retention zusammenfallen, d. h. mit der Nachtzeit, und damit also der Gichtische unter besonders ungünstigen Verhältnissen seiner Purinausscheidung stehen.

Also vormittags oder spätestens mittags die Hauptmahlzeit für den Gichtischen! Zu einem ähnlichen Gebot wurde auch der erfahrene Garrod durch seine aufmerksame Beobachtung geführt.

Wie sollen wir die Kohlenhydrate und Fette in der Gichtdiät bewerten?

Wenn schon die Bewertung des Fleisches in der Gichtdiät ehemals die gegensätzlichsten Urteile hervorgerufen hat, auf die ich aber deshalb nicht näher eingegangen bin, weil unsere Bewertung der Schädlichkeiten heute auf so viel sicherer physiologischer Basis ruht als ehedem, so

gilt das nicht minder von der Bewertung der Kohlenhydrate und Fette: So verbieten die einen, z. B. Cantani, die Kohlenhydrate gänzlich, Ebstein beschränkt sie auf das „tunlichst geringste Maß", ebenso Dyce Duckworth, welche beide alle Süßigkeiten bei der Gicht streng verbieten. Man wird aber vergeblich nach triftigen Gründen für dies Kohlenhydratverbot ausschauen.

Hingegen weisen neuere Untersuchungen (Kaufmann u. Mohr) darauf hin, daß durch Verabreichung von Kohlenhydraten die endogene Purinkurve absinkt und offenbar der Purinumsatz durch Verabreichung von Kohlenhydraten verringert wird, in ähnlicher Weise wie der Eiweißumsatz. Auch wir selbst verfügen über derartige Erfahrungen: Als nämlich Hirschstein im Selbstversuch nach mehrtägiger purinfreier, völlig gleichmäßiger Ernährung fast seinen ganzen Calorienbedarf durch purinfreies Eiweiß deckte, betrug seine Tagesausscheidung an Harnsäure: 0·450 *g*, im Gegensatz dazu am fettreichen Tag 0·221 *g*, am kohlenhydratreichen Tag 0·165 *g*.

Es kann nicht zweifelhaft sein, daß durch Kohlenhydrat- oder Fettzufuhr der Purinumsatz und damit die Harnsäurebildung im Körper verringert werden kann. Auch die Feststellungen von Horbaczewski u. Canera, die bei 100 *g* Butter oder Speckzulage keine Vermehrung sahen, sprechen in demselben Sinne. Daher halte ich es auch für richtig, die Fette und Kohlenhydrate dem Gichtischen nicht mehr zu beschränken, als es der Körperbestand des betreffenden Kranken erheischen würde, wenn er keine Gicht hätte. Mit andern Worten: Gichtischen, die zu Fettleibigkeit neigen, sind die Kohlenhydrate und vor allen Dingen die Fette zu beschränken, den glykosurischen Gichtkranken nur die Kohlenhydrate. Den mageren, unterernährten oder gar kachektischen Gichtischen sind im Gegensatz hierzu die Kohlenhydrate und Fette sogar besonders zu empfehlen. In ähnlichem Sinne haben sich übrigens auch Minkowski u. Strauß geäußert. Selbst Süßigkeiten scheue ich hierbei nicht und habe niemals davon Schaden gesehen. Ich wüßte auch wirklich nicht, auf Grund welcher physiologischen Überlegungen oder klinischen Erfahrungen man dem Gichtischen den Zucker vorenthalten sollte!

Weil etwas diesem oder jenem Gichtiker „gut bekommen ist", sei es ausschließliche Fleischnahrung, sei es ausschließliche Pflanzennahrung, sei es ausschließliche Milchnahrung, daraus darf man beileibe keine Regel ableiten! Besonders die englischen Gichtmonographien lieben es, einzelne Beispiele zu zitieren, wo „ein Soundso, der an Gicht gelitten, beschwerdefrei blieb, als er folgende Diät einhielt" u. s. w. Wenn man Einzelbeobachtungen als maßgebend betrachten wollte, könnte

man für alles Verbote und für alles Empfehlungen konstruieren, wie das ja auch tatsächlich geschah; das Bild der Gicht wechselt zu sehr, als daß die Einzelerfahrung hier zu Worte kommen dürfte. Ich kannte z. B. einen hervorragenden Gelehrten, der viel von Gicht geplagt wurde. In der Schweiz befällt ihn ein schwerer Gichtanfall, der ihn völlig daniederwirft, just da er in den nächsten Tagen einem wissenschaftlichen Kongreß in Paris zu präsidieren hat. Er kneipt in seiner Verzweiflung tüchtig Sekt und „kuriert" sich dadurch prompt seinen Anfall, so daß er nun in seinem Vorhaben nicht mehr gestört wird. Wer gerne kasuistische Erfahrungen als Grundlagen für seine Therapie wählt, der könnte aus diesem Beispiel die verwegenste Gichtbehandlung ableiten!

Die bereits alte Erfahrung von der Schädlichkeit des Alkohols bei der Gicht erscheint heute physiologisch wohlbegründet: Pollak hat in der Müllerschen Klinik den Nachweis geführt, daß durch Alkoholismus Störungen des Purinstoffwechsels hervorgerufen werden, ähnlich wie wir sie bei der Gicht selber kennen: Retention der Harnsäure und verschleppte Harnsäureausfuhr! Und nach den Untersuchungen von Retzlaff[1]) scheint Alkohol Depotpurine im Körper mobilisieren zu können. Zwischen Alkoholismus und einem bescheidenen Alkoholgenuß ist aber noch ein großer Unterschied, und es kann gewiß kein ernsterer Gegengrund dagegen angeführt werden, daß man dem Gichtischen, der sehr daran hält, sein Glas Moselwein oder sein Glas Rotwein erlaubt, wenn auch freilich verdünnte Form und möglichste Beschränkung erwünscht ist.

Bier und Sekt wird fast allgemein von den Gichtkennern verboten und die breite Erfahrung berechtigt Bierbeschränkung und Sektverbot, wenigstens für den täglichen Speisezettel.

Kaffee und Tee enthalten auch Purinbasen, aber in Form von Trimethyl- und Dimethylxanthin: Coffein, Theobromin, Theophyllin. Die Annahme, daß diese Purinderivate zum Teil unverändert, zum Teil als Monomethylxanthin in den Harn übergingen und am Harnsäurestoffwechsel keinen Anteil nähmen, und also auch für den Gichtischen keine Schädlichkeit darstellten, trifft nicht zu. Schittenhelm u. Kotake haben durch Organversuche erwiesen, daß Coffein in Leber und Lunge entmethyliert wird und teilweise in Xanthin und Hypoxanthin übergehen kann. Der Übergang der entmethylierten Xanthine in Harnsäure ist aber umstritten. Die Möglichkeit einer Harnsäurevermehrung durch Genuß von coffeinhältigem Kaffee hat Besser[2]) an der endogenen Harnsäurekurve von Gesunden und Gichtkranken meiner Abteilung beweisen können. Auch hier spielt offenbar eine Reizwirkung,

[1]) Retzlaff, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 43. – [2]) Besser, Ther. d. Gegenw. 1909.

vielleicht mit centralem Angriffspunkt (Schittenhelm, Brugsch, Dresel u. Ullmann, Joël[1]), eine wesentliche Rolle. Ein Übermaß von coffeinhaltigem Kaffee halte ich in der Kostordnung des Gichtischen jedenfalls für unzweckmäßig.

Die Früchte sind fast allgemein gern und reichlich in die Kostordnung der Gichtischen eingestellt worden. Zwar haben Brugsch u. Schittenhelm die Vorstellung geäußert, daß ihre Verwendung deshalb nicht gutzuheißen sei, weil die fruchtsauren Salze als kohlensaure Alkalien wieder ausgeschieden werden und nach den Erfahrungen von His, v. Loghem u. a. die Gegenwart von Natriumsalzen die Löslichkeit des Mononatriumsalzes verschlechtere. Die ganz allgemeine Erfahrung deutet aber auf die Zweckmäßigkeit des Fruchtgenusses bei der Gicht. Garrod hat behauptet, daß die fruchtsauren Salze, die nicht als Natriumsalze, sondern als Kalicarbonate im Stoffwechsel vorhanden seien, in der Form von Kalicarbonat für die Löslichkeit der intermediären Harnsäure viel günstigere Bedingungen schaffen als die Natriumsalze. Er hat sogar die Beobachtung gemacht, daß Kalicarbonat selbst Uratherde im Knorpel zu lösen vermag, im Gegensatz zum Natriumcarbonat, welches ihre Unlöslichkeit erhöht! — Ich möchte schon deshalb nicht auf den reichlichen Fruchtgenuß verzichten, weil dadurch die Durchführung der purinfreien Diät ganz bedeutend erleichtert wird. Vom Gesichtspunkt der kolloidchemischen Forschung, derzufolge die Harnsäure in neutral gehaltenen Lösungen durch Vermittlung von Alkali die Fähigkeit gewinnt, in eine leichter lösliche kolloide Form überzugehen, ist eine gewisse Alkalizufuhr sogar wünschenswert.

„Alles, was nicht zur Ernährung des Körpers notwendig ist, ernährt nur die Krankheit", sagt Garrod, der gleich allen Autoren, die je seit Sydenham über die Gicht geschrieben haben, der Meinung ist, daß das quantitative Maßhalten in der Ernährung mit zu den wichtigsten Dingen in der Therapie der Gicht gehört. Daran muß auch unbedingt festgehalten werden; die Kriegserfahrungen haben das von neuem bestätigt!

Wenn ich nun nach Besprechung der hauptsächlichsten Gesichtspunkte der Gichtdiät dazu schreite, eine zweckmäßige Kostordnung anzuführen, so wie es sich mir bewährt hat, so sei doch vorerst noch einmal darauf hingewiesen, daß nichts verkehrter wäre, als nun einfach ein derartiges Regime schematisch einem Gichtischen zu verordnen. Gerade bei der Gicht sollte man sich davor hüten, zu schematisieren, und ehe man überhaupt Vorschriften gibt, sich erst sorgfältig nach den Lebens- und Ernährungsgewohnheiten informieren und darnach

[1]) Joël, Zeitschr. f. klin. Med., 1922, Bd. 95.

dann einen individuellen Ernährungsplan festsetzen. Es ist ein Unterschied, ob wir einen Gichtischen zu beraten haben, der sich im Stadium der Unterernährung befindet, oder ob es sich um einen Kranken handelt, der gleichzeitig an Fettleibigkeit und Gicht leidet. Die Purinbeschränkung gilt für beide, aber verschieden ist die Bewertung von Fetten und Kohlenhydraten in solchen Fällen:

bei magerer Gicht:	bei fettleibiger Gicht:
I. Frühstück:	
Teller Kompott oder rohe Früchte, besonders Äpfel, Apfelsinen, Steinobst, Grape fruit.	Desgleichen.
Dünner Tee, coffeinfreier Kaffee mit Rahm, Kakao oder Nährsalzkakao in Milch gekocht.	Dünner Tee, coffeinfreier Kaffee mit wenig Milch ohne Zucker (eventuell Saccharin).
Toast oder Weißbrot mit Butter oder Jam. Zwiebacke.	Grahambrod, Schwarzbrot oder Simonsbrot mit wenig Butter.
1–2 Eigelbe, eventuell in Speck gebraten.	
II. Frühstück:	
Früchte, roh oder gekocht, mit Weißbrot und Butter, oder 1 Glas Rahm mit Zwieback, eventuell 1 Ei.	Zuckerarme rohe Früchte (Äpfel, Erdbeeren, Johannisbeeren, Himbeeren, Steinobst) oder zuckerfrei eingekochte Früchte, oder eine Gemüseplatte.
Mittagsmahlzeit:	
Fruchtsuppe, Wassersuppe, Milchsuppe. (Keine Bouillonsuppe!)	Keine oder nur ganz bouillonfreie Suppe.
Eine Gabe gekochtes oder entsprechend kleinere Gabe gebratenes Fleisch, Geflügel oder Fisch, deren Quantität von der Eliminationsfähigkeit der exogenen Harnsäure abhängig ist. (Nicht mehr als 150 *g*.)	Nicht mehr als 150 *g* Fleisch, Geflügel oder Fisch.
(An Purinfasttagen fällt diese Gabe weg!) Keine Saucen!	

bei magerer Gicht:	bei fettleibiger Gicht:
Reichlich Gemüse unter Beschränkung der purinreicheren[1]) (wie Spinat, Rosenkohl, frische Schoten, Bohnen, Steinpilze, Pfifferlinge, Hülsenfrüchte (getrockn. Erbsen, Linsen, Bohnen), Salate aller Art (die ebensogut mit Essig wie mit Citrone bereitet werden können!).	Gemüse, englisch zubereitet (in Salzwasser gekocht! mit ganz wenig Butter).
Kartoffeln.	Beschränkte Kartoffelzulage.
Kompott.	
Nachtisch von Kohlenhydratspeisen oder Früchte.	Früchte.
4 Uhr:	
Coffeinfreier Kaffee oder dünner Tee mit Milch.	Coffeinfreier Kaffee oder dünner Tee mit wenig Milch.
Weißbrot mit Butter oder Konfitüren.	
Zwieback, Toast mit Butter oder Gebäck.	
7 Uhr:	
Milchbrei, Grützen (Buchweizen, Porridge) mit eingerührter Butter, Sauermilch,	Nicht mehr als 1 Ei in beliebiger Form mit reichlicher Gemüsemahlzeit und Früchten. Etwas Butter und Weißbrot.
oder eine Eierspeise von mehreren Eiern, Gemüse, bzw. Salat, Radieschen, Sellerie, Butter, Käse, Früchte.	

Je nachdem der Gichtkranke die Purinzulagen besser oder schlechter verwertet, was durch Beobachtung der endogenen Purinkurve bei Purinzulagen (s. o.) festgestellt werden kann, lasse ich ein- oder mehrmals in der Woche die bereits erwähnten Purinfasttage einschalten, an denen

[1]) cf. v. Fellenberg, Bestimmungen d. Purinbasen in Nahrungsmitteln. Bioch. Zeitschr. 1918, Bd. 88, S. 323; dort ausführliche Tabellen! (cf. Tab. S. 470).

auch die beschränkte Fleischgabe bei der Mittagsmahlzeit wegfällt. Desgleichen in dem postkritischen Harnsäuredepressionsstadium, also etwa 8—14 Tage lang nach dem Anfall.

Daraus ergibt sich ganz von selbst, daß bei gehäuften Anfällen die Diät ganz purinfrei wird. Viele Gichtische merken an ihrem Allgemeinbefinden einen bevorstehenden Anfall und werden dann auch zweckmäßig in dieser Zeit (anakritische Harnsäuredepression!) Purinzulagen ganz vermeiden.

Es sei nochmals hervorgehoben, daß therapeutisch gar nichts erreicht wird, wenn derartige Diätvorschriften nur eine kurze Zeit lang durchgeführt werden, auch Wochen genügen nicht, sondern es kann sich nur dann der Erfolg dieser auf verminderte Purinbildung im Organismus hinzielenden Vorschrift in einer für den Kranken merklichen Weise geltend machen, wenn der Kranke jahrelang oder doch wenigstens in jedem Jahr mehrfach monatelang nach diesem Regime lebt. Nichts ist verkehrter, als dasselbe beiseite zu legen, „weil es in 6 Wochen nichts geholfen hat". Das ist auch gar nicht zu erwarten, denn im intermediären Purinstoffwechsel der Gichtischen handelt es sich ja nur um geringe Bruchteile von Grammen, die täglich falsche Wege gehen und deren längere, wohl oft jahrelange Summation erst zu den subjektiv vom Kranken empfundenen Veränderungen und Beschwerden im Körper führen. Wenn wir also therapeutisch etwas erreichen wollen, müssen wir das auch dem verständigen Kranken klarmachen und ihn auf die Notwendigkeit lang durchgeführter Purinbeschränkung bei knapper Kost hinweisen, die aber, wie ich aus vielfacher Erfahrung sagen kann, außerordentlich viel leistet.

Können wir die Harnsäureausscheidung therapeutisch befördern?

Durch eine reichliche Flüssigkeitsdurchspülung an sich schien, nach den bisherigen experimentellen Erfahrungen am gesunden Menschen, die Harnsäureausfuhr nicht deutlich beeinflußt zu werden, indessen sind die spärlichen vorliegenden Untersuchungen nicht geeignet, die Frage zu entscheiden, ob die Harnsäureausfuhr beim Gichtischen, der unter dem Zeichen der Harnsäureretention steht, durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr gesteigert werden kann. Wir sind dieser Frage auf meiner Abteilung nähergetreten (Dr. Besser, Dr. Siebel), indem wir bei purinfrei ernährten Gichtischen den Einfluß reichlicher Purinzufuhr (400—500 *g* Thymus) mit und ohne gleichzeitige Wasserzufuhr auf die endogene Harnsäurekurve prüften. Dabei hat sich gezeigt, daß unter reichlicher Wasserzufuhr offenbar die alimentäre Purinzulage viel besser ausgeschwemmt wird als ohne Wasserzufuhr. Bei der Anwendung von

Karlsbader Mühlbrunnen und Wiesbadener Kochbrunnen schien die Wirkung noch ersichtlicher.

Daß eine reichliche Wasserdurchspülung des Gichtischen, die ja auch die Ausschaltung der N-haltigen Extraktivstoffe des Stoffwechsels befördert, rationell ist, ist fraglos, sofern Kreislauforgane und Nieren keine Gegenanzeige abgeben.

Es fragt sich nun, kommt der Mineralquelle außer der eigentlichen Wasserwirkung an sich noch eine weitere therapeutische Wirkung auf die Gicht zu?

Diese Frage ist unzertrennbar mit der Frage, wie die Alkalizufuhr auf den Stoffwechsel des Gichtischen einwirkt, bzw. ob wir durch anorganische Salze die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure, bzw. die Purinausscheidungsverhältnisse des Gichtischen verbessern können?

Die Empfehlung der Mineralquellen gegen Gicht pflegte man ja von jeher gern in diesem Sinne zu begründen. Diese Frage liegt indessen sehr kompliziert und bedarf, besonders seitdem Schade auf die Bedeutung der intermediären Kolloidform der Harnsäure und der Urate hingewiesen hat, weiterer Aufklärung. Bis zur Kenntnis dieser leichter löslichen Kolloidform glaubten wir ja, daß die Harnsäure in den Geweben und Körpersäften gar nicht als Harnsäure, sondern ausschließlich als saures harnsaures Natron vorhanden sei, welches in sog. wahren Lösungen völlig anderen Löslichkeitsbedingungen unterworfen ist als die reine Harnsäure! So wird im Gegensatz zur Harnsäure die Löslichkeit des Mononatriumurates durch Zufügen von Na-Ionen zu seiner Lösung verschlechtert, und His u. Paul haben gezeigt, daß schon der Kochsalzgehalt des Blutes ausreicht, um die Löslichkeit des Natriumuratgehaltes auf weniger als den zehnten Teil der Wasserlöslichkeit herabzusetzen! Später haben die experimentellen Untersuchungen v. Loghems am Kaninchen und am Hunde gezeigt, daß aus eingespritzten Harnsäurelösungen um so reichlicher Natriumuratablagerungen in den Geweben entstehen, je größer der Alkaligehalt derselben durch verfütterte Alkalien gemacht wurde. Desgleichen beförderten alkalische Mineralwässer, wie Vichy-Célestin, Wiesbadener Gichtwasser, die Entstehung von Uratablagerungen, wo hingegen die Säurezufuhr günstige Lösungsbedingungen für die Monourate zu bringen schien (v. Loghem, Silbergleit). Ähnliches wie bei den alkalischen Wässern wurde auch bei der Zufuhr von Lithionsalzen und Lithionquellen (Aßmannshauser Quelle) beobachtet, und ein gleiches gilt von den sog. Harnsäurelösungsmitteln, wie Piperazin und Lysidin. Sie ließen alle einen günstigen Einfluß auf die experimentelle Monouratablagerung nicht erkennen.

Wenn in früheren Untersuchungen (Posner, Goldenberg, Klemperer) der Nachweis versucht wurde, daß durch Zufuhr von alkalischen Mineralwässern (Fachinger, Vichy, Salzbrunn, Wildunger, Salzschlirfer) die harnsäurelösende Eigenschaft des Harnes nachweislich erhöht wäre, oder das Verhältnis zwischen freier Harnsäure (durch das freilich von Nicolaier angefochtene Hissche Rotationsverfahren ausfällbare) und salzartig gebundener Harnsäure zu gunsten der letzteren verschoben wäre, so war ja damit für die Gicht therapeutisch nichts gewonnen, sondern nur für die Bekämpfung der Uratabscheidungen im Harn, die uratische Diathese, die mit Gicht nichts zu tun hat. Sehr lehrreich ist zur Illustration dessen ein älterer schon vor His u. Paul von Roberts angestellter Versuch: In einer Standardlösung, die Kochsalz und Natrium bicarbonicum enthält, wurden Harnsäurekrystalle gelöst. Nach einiger Zeit fallen nun spontan Urate aus, u. zw. um so mehr, je mehr Natrium die Lösung enthält! Trenkner hat im Serum als Lösungsmittel ganz gleichsinnige Beobachtungen gemacht. Damit stimmte überein, daß auch im Stoffwechselversuch eine die Harnsäureausfuhr steigernde Wirkung der Alkalizufuhr nicht nachweisbar war. Im Gegenteil, es läßt sich sogar eher eine Verminderung der Harnsäureausscheidung durch Alkalien erkennen, wie das aus der kritischen Zusammenstellung der Literatur im v. Noordenschen Handbuch hervorgeht.

Indessen haben vor allem die Studien von Schade gezeigt, daß die Harnsäure und ihre Salze im intermediären Stoffwechsel den Gesetzen der einfachen sog. wahren Lösungen nur zum Teile folgen. Die Möglichkeit der kolloiden Lösungsform der Harnsäure und Urate, der wegen ihrer viel größeren Löslichkeit offenbar eine sehr bedeutende physiologische Rolle zukommt, und die nach Schade ausnahmslos als Zwischenstufe auftritt, wenn Ausfällungen entstehen, hat man früher nicht gekannt. Die Entstehung dieser kolloidalen Lösungsform wird aber unter gewissen Bedingungen durch die Anwesenheit von Alkalihydroxyden begünstigt. Es sei in diesem Zusammenhang ferner an die neueren Erfahrungen erinnert, die es wahrscheinlich machen (s. Severin, Hab.-Schrift 1916, S. 88), daß die Harnsäure normalerweise im menschlichen Blut und den Gewebssäften nicht nur in Form von Harnsäure, resp. Mononatriumurat kreist, sondern sogar vorzugsweise in organischer Bindung als Harnsäurenucleotid, resp. Nucleosid. Das Vorhandensein dieser äußerst labilen, leicht dissociierbaren Verbindungen kompliziert sicherlich das in Rede stehende Problem von der Wirkung alimentärer Alkalizufuhr noch weiterhin erheblich.

Daß durch den Gebrauch gewisser Mineralquellen die Gicht günstig therapeutisch beeinflußt werden kann, ist jedenfalls durch jahrhunderte-

lange Erfahrung erprobt. Schon der günstige Effekt der Wasserdurchspülung an sich, in dem bereits Garrod den Schwerpunkt der Mineralwasserkuren erblickte, die geregelte Lebensweise der Kranken, die Entfernung aus ihrem Milieu und nicht zuletzt das verständnisvolle Eingehen speziell geschulter Ärzte auf ihre kleinen und großen Klagen, das alles sind bei der Wirkung der Gichtkurorte zweifellos wichtige therapeutische Faktoren! So kommt es, daß die atonischen Fälle von Gicht mit versteiften Gliedern, chronischen Katarrhen der Atemwege, mit mangelhaften sekretorischen Verhältnissen des Magens im allgemeinen in Wiesbaden, Homburg, Kissingen, Vichy, wo Trink- und Badekuren kombiniert werden, mehr am Platze sind, während hingegen in Karlsbad, Marienbad, Neuenahr der adipose plethorische Gichtkranke oder derjenige, welcher gleichzeitig an Glykosurie leidet, besser gedeiht. Die Wildbäder, wie Gastein, Wildbad, Contrexéville, haben ähnliche Indikationen wie Wiesbaden. Eines besonderen Aufschwunges erfreut sich in Deutschland Salzschlirf.

Die breite Erfahrung lehrt seit alters her den günstigen Erfolg der Trinkbadekuren bei der Gicht, insofern nicht wahl- und ziellos bei der Aufstellung der Indikationen verfahren wird. Bereits Garrod betont, daß Badekuren nicht verordnet werden sollen im Stadium des Anfalls oder wenn organische Erkrankungen von Herz oder Nieren die Gicht komplizieren, und selbst bei leichten organischen Leiden empfiehlt er größte Vorsicht. Die regelrechte Durchführung einer Trinkbadekur stellt aber erhöhte Anforderungen an das Herz und die Nieren, weshalb die Warnung Garrods sehr berechtigt ist. Wenigstens sollte der Gichtkranke, der mit krankem Herzen und kranken Nieren einen Badeort aufsucht, dort mit größter Behutsamkeit und in gemäßigter Form unter strenger ärztlicher Kontrolle die Trinkkuren und Bäder anwenden. Es ist eine den erfahrenen Ärzten wie dem erfahrenen Publikum selbst wohlbekannte Tatsache, auf die auch z. B. Garrod bereits hinweist, daß im Beginne einer Badekur nicht selten Gichtanfälle auftreten, während welcher die Kur ausgesetzt werden muß. Der Grund hierfür ist schwer anzugeben. Ich habe öfter die Erfahrung gemacht, daß auch beim Eintritt von Gichtischen in klinisch-diätetische Behandlung zunächst vermehrte Beschwerden oder sogar heftige Anfälle in den gichtischen Gelenken auftraten, die offenbar lediglich mit der Veränderung der Lebensweise im Zusammenhang stehen, und ein gleicher Zusammenhang dürfte wohl auch anzunehmen sein für das Auftreten von Anfällen im Badeorte. Sachs (Karlsbad) vertritt die Auffassung, daß es sich bei letzteren nicht um echte Gichtanfälle, sondern um „gichtische Pseudoattacken“ handle, deren Auftreten in den dazu prädisponierten

Gelenken durch abendliche kalte Umschläge verhütet werden könne. Die von uns während klinisch-diätetischer Behandlung auftretenden Anfälle waren indessen allemal auch durch die pathognomonische Form der endogenen Harnsäurekurve als echte Gichtanfälle, schwerer oder leichterer Art, gekennzeichnet.

Ebstein hat durchaus recht, wenn er hervorhebt, daß betreffs der Indikation bei der Auswahl unter den einzelnen Badeorten, bzw. Mineralquellen viel zu viel theoretisiert worden ist, und wir sahen ja, wie schwer es überhaupt ist, eine besondere Wirkung der Mineralquellen auf den Gichtstoffwechsel theoretisch zu begründen. Es kann daher in der Auswahl der Badeorte bei der Gicht heute lediglich die Empirie zu Worte kommen.

Was eben für die Alkalitherapie der Gicht angeführt wurde, gilt, wie schon angedeutet, auch für die Menge von **Gichtmitteln,** welche darauf hinwirken sollten, die Löslichkeit der Harnsäure zu erhöhen: Piperazin, Lysidin, Lithiumsalze, Uricedin u. s. w. Das alles sind Substanzen, welche die Wasserlöslichkeit der freien Harnsäure in „wahren" Lösungen erhöhen. Wir haben aber mehrfach ausgeführt, daß man die intermediäre Harnsäure und ihre Verbindungen nicht vom Standpunkt der „wahren", d. h. der molekular-, resp. ionendispersen Lösung aus betrachten kann, wie Schade sehr richtig hervorhebt, und fast alle therapeutischen Spekulationen standen bisher auf diesem Standpunkt. Irgendein therapeutischer Effekt bei der Gicht kommt diesen Mitteln meines Erachtens nicht zu.

Die Salzsäuretherapie der Gicht (3mal täglich 20—40 Tropfen in Wasser während der Mahlzeit!), die seinerzeit von Falkenstein auf Grund der unzutreffenden Vorstellung eingeführt wurde, daß die Gicht durch eine vererbte Anomalie des Magens und Erkrankung der salzsäureabsondernden Fundusdrüsen verursacht werde, wird in der Praxis nicht selten angewandt. Ob ihr ein therapeutischer Effekt hinsichtlich von Uratablagerungen im Körper zukommt, scheint mir nicht ausgemacht. Wenn eine minderwertige sekretorische Tätigkeit des Magens besteht, ist eine günstige Wirkung wohl verständlich. Tatsächlich besteht aber keinesfalls bei allen Gichtischen eine Herabsetzung der Funktion der Fundusdrüsen, wie ich mich durch funktionelle Magenprüfungen des öfteren überzeugte. Erfahrene Gichtkenner sprechen anderseits der Salzsäuretherapie oft genug eine Wirkung ab. Meine eigenen Erfahrungen sind keineswegs einheitliche, manchmal scheint die Salzsäuretherapie einen gewissen Nutzen in der Verhütung von Anfällen zu haben, und einen Schaden habe ich davon jedenfalls nie gesehen.

Ganz andere Ziele verfolgen diejenigen therapeutischen Bestrebungen, welche darauf ausgehen, das Ausfallen von Uraten dadurch zu verhindern, daß die Harnsäure an ein Molekül gebunden wird, derart, daß in der Lösung nicht mehr das Harnsäureion, sondern die löslichere komplexe Verbindung der Harnsäure als Ion auftritt. Hierher gehört die Formaldehydtherapie. His hat bekanntlich die Beobachtung gemacht, daß der Formaldehyd mit der Harnsäure derartige komplexe Verbindungen bildet, wobei die Harnsäure mit mehreren Molekülen Formaldehyd zu Mono- oder Diformaldehydharnsäure u. s. w. zusammentritt. Die Verbindungen sind weit löslicher als die Harnsäure, und diese Urate werden durch verdünnte Säuren nicht gefällt, sind aber durch die Silberfällungsmethode nachweisbar. Sie zerfallen bei den Lösungen nicht wie die Harnsäure, resp. Uratverbindungen in ein Metallion und ein Harnsäureion, sondern in ein höher zusammengesetztes Ion, ein Mono- oder Diformaldehydharnsäureion. Als derartige leichtlösliche Diformaldehydharnsäureverbindung soll auch die Harnsäure nach Zufuhr von Formaldehydpräparaten, wie Urotropin und Citarin, im Harn erscheinen. Das Urotropin spielt indessen in der Gichtherapie keine Rolle mehr. Da sich der Formaldehyd aus ihm erst im Harn abspaltet, kann er zur Bekämpfung der Uratablagerungen in den Geweben des Gichtischen nicht viel helfen, wenn ihm auch nach Klemperer von den formalinabspaltenden Mitteln (Urotropin, Chinotropin, Citroform, Helmitol) noch relativ am kräftigsten die Wirkung zukommt, die Harnsäure im Urin zu verestern, d. h. in Diformaldehyd überzuführen. Wenn Rosenfeld u. Orgler, Nicolaier u. a. eine Verminderung der Harnsäureausscheidung durch Urotropin gesehen haben, so kann uns das erst recht nicht ermutigen, diese Präparate therapeutisch bei der Gicht zu verwenden! Auch die intravenöse Einverleibung von Formaldehydpräparaten hat mir — in Form des heute im Handel befindlichen Fonabisits, das eine 10%ige Lösung von Formaldehyd-Natriumbisulfurosum in physiologischer Kochsalzlösung darstellt, niemals irgend einen Einfluß auf die endogene Harnsäurekurve der Gichtischen gezeigt.

Vom Citarin, dem methylencitronensauren Natron, einem gleichfalls Formaldehyd abspaltenden Präparat, kann ich aus eigenster Erfahrung nichts Günstiges berichten. Brugsch hat seinerzeit aus meiner Abteilung unsere Erfahrungen darüber mitgeteilt. Irgendein Nachweis, daß eine leicht lösliche Formaldehydverbindung der Harnsäure im Urin auftrete, ließ sich an einer ansehnlichen Reihe von Stoffwechselanalysen an 8 Gichtkranken und 4 Gesunden bei täglichen Gaben bis zu 16 *g* Citarin nicht erbringen. Ebensowenig irgendein erkennbarer Einfluß auf die klinischen Krankheitserscheinungen.

Formaminttabletten enthalten zu wenig Formaldehyd, als daß sie hier etwas leisten könnten.

Kossel hat darauf hingewiesen, daß ein Nucleinsäurespaltprodukt, die Thyminsäure, die den Purinkern nicht enthält, mit Harnsäure leicht lösliche Verbindungen eingeht. Die Technik hat denn auch ein Thyminsäurepräparat als Solurol in den Handel gebracht, welches aus Hefe dargestellt wird. Schittenhelm u. Bendix haben indessen auch in diesem Präparat reichlich Purinbasen (in 100 *g* = 1·904 *g* Basen N!) nachweisen können. Im Experiment am Kaninchen haben sie eine erhöhte Ausfuhr von Harnsäure durch Solurol nicht erreicht. Fenner u. Bluth wollen zwar am Krankenbett günstige, ersterer sogar „glänzende" Erfolge beobachtet haben. Die einzelnen der Mitteilung Bluths beigefügten Harnsäureanalysen können aber deshalb eine Steigerung der Harnsäureausfuhr nicht beweisen, da sie ja im Gichtanfall gewonnen sind, also während der Harnsäureflut, ganz abgesehen, daß dreitägige Stichproben der Harnsäureausscheidung völlig wertlos sind, wenn sie nicht bei purinfreier Ernährung gewonnen werden. Wir selbst haben das Solurol bei Gichtischen, welche unter genauer Stoffwechselbeobachtung standen, ohne jeden klinischen Effekt und ohne jede Einwirkung auf die Harnsäurekurve verwandt.

Es gibt übrigens wohl kaum ein sog. Gichtmittel, von dem nicht dieser oder jener Autor „glänzende" Erfolge zu berichten gewußt hätte!

Die vor Jahren vielgepriesene Chinasäuretherapie der Gicht mit Urosin, Sidonal, Chinotropin, Urol ist heute wohl gänzlich verlassen und beruhte auf falschen Voraussetzungen.

„Wir können also mit vollem Rechte sagen, daß alle medikamentösen Bestrebungen, welche darauf ausgegangen sind, die Harnsäureausfuhr zu steigern, die Lösung der Uratablagerungen zu befördern oder die Harnsäurebildung zu verringern, gänzlich bankrott gemacht haben! Eine heilsame medikamentöse Beeinflussung des gichtischen Stoffwechsels existiert bis heute nicht, und die Erfolge, die uns die fortschreitende Erkenntnis gebracht hat, liegen lediglich auf diätetischem Gebiet."

Diese in den vorhergehenden Auflagen ausgesprochene Auffassung besteht meines Erachtens auch heute noch zu Recht.

Auf die durch His und seine Schule inaugurierte Radiumtherapie hat man anfangs große Hoffnungen gesetzt. Das Radium, bzw. die von ihm ausgehende gasförmige Emanation und deren Zerfallsprodukte, die von den Lungen und den Schleimhäuten des Verdauungstraktes absorbiert und so in Blut und Gewebe aufgenommen werden, schien zunächst die Eigenschaft zu haben, die Harnsäure aus dem Blut zum

Verschwinden bringen zu können (His), und man glaubte auch, eine günstige Beeinflussung gichtischer Beschwerden durch Radiumbehandlung zu erkennen, so daß man dieselbe als ein außerordentlich wirksames Heilmittel in den meisten Fällen von Gicht pries, freilich mit der Einschränkung, daß sich einzelne Personen dagegen refraktär verhielten. Nicht allein sollte die Blutharnsäure verschwinden, sondern auch exogene Purinzulagen vom Gichtkranken nach der Emanationsbehandlung so prompt wie vom Gesunden ausgeschieden werden, und die Auflösung der gichtischen Ablagerungen sowie die Zerstörung der Harnsäure befördert werden[1]). Man dachte an eine specifische Wirkung auf die Harnsäure und ihre Salze und auf die Stoffwechselvorgänge, welche die Harnsäure im Körper regeln. Dazu kam, daß Gudzent den Nachweis erbracht zu haben glaubte, daß durch die Radiumbehandlung günstigere Löslichkeitsbedingungen für die intermediären Harnsäureverbindungen geschaffen würden.

Die Formen, in welcher die Radiumbehandlung durchgeführt zu werden pflegt, können verschiedene sein:

Die älteste Form, in welcher Radiumbehandlung von alters her unbewußt geübt worden ist, ist die der radiumhaltigen Bäder. Die Dosen, die dabei lediglich durch Inhalation der dem Badewasser entströmenden Emanation wirksam werden, sind indessen zu gering. Man hat deshalb besondere, freilich kostspielige Emanationskammern (Radiogen-Emanatorien von Gudzent[2] u. Löwenthal) konstruiert, in denen ca. 2 Mache-Einheiten Emanation pro 1 *l* Luft entwickelt werden und in welchen mehrere Patienten zugleich sich aufhalten können. Die tägliche Sitzungsdauer soll mindestens 2 Stunden betragen.

Die Radiumzufuhr per os geschieht in Form von Trinkkuren, unter denen die von Lazarus[3]) empfohlene Sippingkur oder Schlürfkur erwähnt sei. Alle 20–30 Minuten 2–3 Stunden hindurch, während und nach größeren Mahlzeiten mehrmals täglich, wird emanationshaltiges Wasser (in Einzeldosen von ca. 200 M.-E.) geschlürft.

Ferner hat man intravenöse, bzw. subcutane Injektion von radioaktiven Substanzen empfohlen, die in Ampullen à 2 cm^3 auf Veranlassung von Gudzent im Handel sind (lösliche Salze als Radiogeninjektion pro Ampulle 1000 M.-E., unlösliche Salze als Radiogenol pro Ampulle 348 M.-E.). Außerdem sind radioaktive Kompressen und radioaktiver Schlamm zur örtlichen Anwendung im Handel.

Wir selbst haben die Radiumtherapie in Form von Radiogentrinkkuren, sodann in Form langdauernder Emanationskuren in gut arbeitenden und dauernd kontrollierten Emanatorien drei Jahre hindurch auf meinen Abteilungen durchgeführt, oft mit Kombination von örtlichen radioaktiven Packungen, uns aber von einem wirklichen therapeutischen Nutzen nicht überzeugen können. Die Beschwerden blieben subjektiv meist unbeeinflußt, in mehreren Fällen sahen wir — ob post oder propter bleibt dahingestellt — ein auffälliges Exacerbieren der Anfälle, das man sogar

[1]) His, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 5. — [2]) Gudzent, Ther. d. Gegenw., Dezember 1910. — [3]) Paul Lazarus, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 8.

als prognostisch günstig deuten wollte. Eine Beeinflussung der endogenen Harnsäureausscheidung haben wir bei keinem einzigen unserer Gichtkranken gesehen. Auch intravenöse Injektionen von Thorium X haben nach meinen persönlichen Erfahrungen an Gichtkranken weder einen Einfluß auf die endogene Harnsäureausscheidung noch auf die Gichtbeschwerden.

Wenn in Kurorten, die radiumhaltige Quellen besitzen, wie Joachimsthal, Kreuznach, Gastein, Baden-Baden, Landeck u. s. w., Gichtkranke mit Nutzen behandelt werden, so ist das kein Beweis für die Wirksamkeit der Radiumemanation, denn die bereits erwähnten allgemeinen Kurfaktoren spielen dort doch die Hauptrolle. Hydrotherapeutische Maßnahmen, Dampf- und Heißluftbäder, Sandbäder, elektrische Lichtbäder, Moorbäder, Fangokuren, Schwefelschlammbäder können bei der Behandlung chronischer Gelenkgicht zuweilen recht erfreuliche Erfolge hinsichtlich der Bekämpfung von Schmerzen und Wiederherstellung der Beweglichkeit bringen. Ein vorsichtiger Versuch einer Reiztherapie, sei er durch Sanarthritinjektionen oder Proteinkörper — hierher gehört auch die Ameisensäure, die in Form des Fonabisits (Formaldehyd-Natriumbisulfurosum) im Handel ist — kann in vereinzelten Fällen die physikalische Therapie bei chronischen Gichtfällen unterstützen. Diese Reiztherapie darf aber nur mit größter Vorsicht und unter genauester Überwachung der Reaktionen versucht werden. Sie zeitigt nach meinen Erfahrungen bei der echten Gicht nicht entfernt so günstige Erfolge wie bei der chronischen Infektarthritis, sondern wirkt nicht selten schädigend und anfallsfördernd.

Die Muskelbewegung ist von alters her als heilsamer Faktor der Gichttherapie empfohlen, aus Erfahrungsgründen, nicht aus physiologischen. Auch heute liegen über die specifische Wirkung der Muskelbewegung auf den Purinstoffwechsel wenig einwandfreie Untersuchungen vor, denn maßgebend können nur solche sein, die von purinfreier Ernährung ausgehen.

Die Praxis hat hier das Wort. Schon Sydenham kannte den Nutzen der körperlichen Tätigkeit, nicht nur bei der chronischen Gicht, sondern auch in der Zwischenzeit der Anfälle. „Obwohl der Schmerz" — sagt er — „und die große Unbehilflichkeit in den Gliedern die von mir so sehr gerühmte Bewegung zu kontraindizieren scheinen, so muß sie doch geübt werden; und wenn der Kranke im Beginn des Anfalls kaum in den Wagen gehoben werden kann und noch weniger die Bewegung desselben verträgt, so wird er doch, wenn er den Versuch macht, in kurzer Zeit ebensowenig Schmerzen fühlen wie beim Sitzen in seinem Armstuhle." Sydenham empfiehlt als weitaus beste Art der Bewegung

das Reiten und sagt: „Ich habe in der Tat oft selbst bei mir gedacht, daß, wenn jemand ein Geheimmittel erfinden würde, welches sich gegen die Gicht ebenso wohltätig erweisen würde wie regelmäßiges und anhaltendes Reiten, so könnte er sich dadurch ein großes Vermögen erwerben.“ Auch Garrod ist gleicher Ansicht und rühmt den Nutzen der „regelmäßig und mäßig“ betriebenen Bewegung.

Wo Bewegung im hinreichenden Maße nicht ausführbar ist, wünscht Garrod Massage, und er zitiert hierbei einen Ausspruch von William Temple, daß kein Mensch an Gicht leiden würde, der einen Sklaven unterhalten könnte, welcher ihn regelmäßig frottiert. Auch unsere modernen Erfahrungen haben daran nichts geändert, und alle erfahrenen Gichtautoren, Ebstein, Minkowski u. a., haben sich in gleichem Sinne geäußert. Viel körperliche Bewegung ist für den Gichtischen und zu Gicht Veranlagten ein unbedingtes Erfordernis, welche Art der Bewegung das sei, ob Reiten, Rudern, Radfahren, Schwimmen, Schlittschuhlaufen, Fechten, Golfspielen, Bergsteigen oder Holzhacken und Gartenarbeit, ist ziemlich gleichgültig. Wesentlich ist dabei, daß möglichst der ganze Muskelapparat durchgearbeitet werde und dauernde einseitige Bewegungen vermieden werden. Derjenige, welcher die oben genannte intensivere Muskeltätigkeit mit Rücksicht auf Alter oder Beschaffenheit seiner Organe nicht ausführen darf, muß sich mit dosierter aktiver Muskeltätigkeit, einfachen gymnastischen Freiübungen, Widerstandsbewegungen, passiven Bewegungen und Massage begnügen. Wenn Anzeichen eines drohenden Gichtanfalls bestehen, so kann manchmal fleißige Körperbewegung den Ausbruch verhindern, ist der Gichtanfall einmal da, so soll man denselben zunächst ruhig abklingen lassen, ehe Bewegung verordnet wird. Mit heroischer Unterdrückung der Schmerzen im Anfalle die entzündlichen Gelenke zur Arbeit zu zwingen, wie das häufig geschah, ist völlig zwecklose Grausamkeit. Eine leichte, kunstgerechte Effleurage der befallenen Gelenke kann auch im Anfalle selbst manchmal die Schmerzen lindern und den Anfall abkürzen; jede energischere Massage muß aber in die anfallsfreie Zeit verlegt werden, wo sie zu den nützlichen Maßnahmen bei der Gicht gehört.

Damit kommen wir zur symptomatischen Behandlung des **akuten Gichtanfalls.**

Man sorge zunächst für absolute Ruhigstellung des entzündlichen Gelenks in Bettruhe eventuell sogar durch fixierenden Verband, und packe es warm ein in dicken Watteverband, wobei zweckmäßig die Haut des entzündlichen Gelenkes mit heißem Öl, Fett, Ichthyolvaselin oder einem mesotan-, salit- oder spirosalhaltigen Öl oder Alkohol vorsichtig einzusalben, bzw. einzupinseln ist. Diese letztgenannten percutan

wirkenden Salicylester tragen zweifellos dazu bei, die Empfindlichkeit der befallenen Gelenke, bzw. der hyperästhetischen Haut herabzusetzen. Manchem nützen Kompressen mit essigsaurer Tonerde oder Bleiwasser. Ein vorsichtiger Versuch mit Fangopackungen, mit Glühlichtbestrahlung oder heißer Luft ist erst angezeigt, wenn der erste Sturm vorüber ist.

Altberühmt und souverän in der Behandlung des akuten Anfalls ist das Colchicum und seine Präparate. Das Colchicum autumnale, die Herbstzeitlose, wird bereits seit dem XVIII. Jahrhundert als Heilmittel angewandt und wurde nach Garrod im Jahre 1763 von Baron Stoerk zuerst empfohlen, während eine Abart der Herbstzeitlose, der Hermodactylus, sich schon im Jahre 500 n. Chr. als Gichtmittel von Alexander v. Tralles besprochen findet. Es ist gar keine Frage, daß wir im Colchicum ein ausgezeichnetes symptomatisches Mittel gegen die akuten Gichtanfälle besitzen, und sein altehrwürdiger Ruf ist durch die vielhundertjährige Erfahrung fest begründet. Die Theorie freilich, bzw. die epxerimentelle Forschung vermag auch heute noch keine ausreichende Aufklärung über die Art seiner Wirkung zu geben. So bemerkt schon Garrod, daß ein Einfluß des Colchicums weder auf die Harnsäureausscheidung noch auf Harnstoff und die übrigen Harnbestandteile nachweisbar sei, daß es auch nicht diuretisch wirke und die purgierende Darmwirkung des Mittels auch nicht zur Erklärung seiner Wirkung dienen könne. Purgantien anderer Art haben, wie alle Beobachter der Gicht zugeben müssen, nicht die specifische Wirkung des Colchicums auf den Gichtanfall. Jacobj vermochte von einer Wirkung des Colchicums auf Blutkreislauf, Herz oder Gefäße bei der tierexperimentellen Prüfung seiner Wirkung nichts nachzuweisen. Die mit histologischer Analyse an colchicinvergifteten Katzen und Fröschen von Loewe gemachten Beobachtungen einer hochgradigen kapillaren Hyperämie in der Schleimhaut des Magens und Darms, und vielleicht auch in anderen Kapillarbereichen, also die Erkenntnis, daß das Colchicin zu den „Kapillargiften" (Schmiedeberg, W. Heubner) gehört, scheint mir für das Verständnis der klinischen Colchicinwirkung am Gichtkranken nicht viel zu besagen. Denn gastroenteritische Erscheinungen sind keineswegs wesentlich bei der Heilwirkung am Krankenbett, und die Colchicinwirkung auf den Gichtanfall ist bei Kranken, die keine Darmstörungen durch das Colchicin erfahren, nicht schlechter. Auch nicht schlechter in solchen Fällen, in denen man die Darmwirkung durch gleichzeitige Opiumgaben verhindert. Ich kann mich dem Eindruck nicht verschließen, daß dem Colchicum auch eine erhebliche anästhesierende Wirkung der bedrohten oder befallenen Gelenke zukommt, und daß auch fraglos die anatomischen Entzündungserscheinungen unter Colchicum schneller

abklingen. Wie Duckworth bemerkt, hat schon Rutherford das Colchicum als eines der kräftigsten Cholagoga bezeichnet, eine Vorstellung, die auch z. B. Kionka vertritt. Indessen kann hierdurch die specifische Wirkung des Mittels auf den Gichtanfall nicht erklärt werden. Eine tausendfach bestätigte Erfahrungstatsache ist es jedenfalls, daß Colchicum auf den Gichtanfall einen fast specifischen Effekt hat. Vielleicht liegt der Angriffspunkt im sympathischen System, dem ich beim Zustandekommen des Anfalls, wie oben angeführt, eine erhebliche Bedeutung beimesse.

Wenn Garrod bemerkt, daß es zwar „manche Heilkraft" auch gegen rheumatische Entzündungen besitzt, aber doch hier nicht so specifisch wie bei der Gicht wirke, so kann ich das aus eigener Erfahrung bestätigen, nachdem ich bei einer Reihe von akuten Polyarthritisfällen systematisch die Wirkung des Mittels erprobt habe. Meistens haben erfahrene Gichtkranke schon selbst ausprobiert, in welchem Moment die Colchicumgabe angezeigt ist, und fast stets hört man in diesen Fällen die Angabe, daß durch Colchicum das Auftreten des Anfalls vermieden werden könne, wenn es bei den ersten Anzeichen des herannahenden Anfalls genommen wird. Der Standpunkt von Duckworth, daß man mit dem Colchicum so lange warten soll, „bis der Anfall heraus ist", läßt sich durch meine und ebenso der meisten anderen Autoren Erfahrungen jedenfalls nicht rechtfertigen. Das Colchicum soll im Beginn des Anfalls, darin ist Garrod unbedingt zuzustimmen, in vollen Dosen gegeben werden, dann muß unter sorgfältiger Überwachung des Pulses und der Allgemeinerscheinungen mit der Dosis zurückgegangen werden. Meistens ist das Auftreten von Durchfällen bei der Colchicumverabreichung der Anhaltspunkt dafür, daß man mit der Gabe zurückgehen soll, wobei allerdings zu bedenken ist, daß keineswegs bei allen Kranken die Darmwirkung überhaupt auftritt. Das Colchicum sollte indessen nur in den Anfallszeiten gebraucht werden und der Kranke von der Anwendung des Mittels außerhalb der Anfallszeiten sowie überhaupt vor dem Mißbrauch des Mittels gewarnt werden. Anderseits möchte ich aber besonders darauf hinweisen, daß vielfach bei den Ärzten eine unbegründete Angst vor Colchicumpräparaten herrscht, die durch nichts gerechtfertigt ist. Auch ich habe — in völliger Übereinstimmung mit den von Becker gemachten Bemerkungen — verhältnismäßig selten gesehen, daß bei den mich konsultierenden Gichtischen eine ärztlich überwachte energische Colchicintherapie durchgeführt gewesen wäre. Wo Colchicum gebraucht wurde, war es oft genug auf eigene Faust von dem Kranken angewandt, in der Form irgend eines der geläufigen Geheimmittel. Bei einer großen Zahl von Gichtischen habe ich es in recht bedeutenden Dosen verabreicht,

ohne daß ich irgend welchen Schaden jemals davon konstatieren konnte. Die befreiende wohltätige Wirkung energischer Colchicingaben im Anfall wird zweifellos von den Ärzten viel zu wenig ausgenutzt, und das ist zu bedauern.

Die Angst vor der Colchicintherapie, die leider auch in ärztlichen Kreisen noch eine erhebliche Rolle spielt, ist durchaus unbegründet und die Ursache jener zaghaften, verschleppten kleinen Dosen, mit denen man auch nur kümmerliche Erfolge erzielt.

Selbst exzessiv hohe Dosen, die irrtümlich von Patienten geschluckt wurden, sind wiederholt ohne ernstlichen Schaden vertragen worden.

So hat kürzlich Leibholz (Med. Kl. 1923, Nr. 51/52) eine Beobachtung mitgeteilt, in welcher ein 51jähriger kräftiger Gichtiker versehentlich **50** Kompretten Colchicin **à 1** *mg* (!), auf 4 Portionen verteilt, im Laufe von 4 Stunden im Anfall zu sich nahm. Durch Erbrechen und Magenspülung mag vielleicht die resorbierte Dose verringert worden sein, ist aber sicherlich immer noch enorm groß gewesen. Leichte Collapserscheinungen, starkes Erbrechen und profuse Durchfälle durch 2 Tage hindurch, aber sonst keinerlei Störungen und darnach völlige Genesung waren die Folge.

Was nun die verschiedenen Präparate anbelangt, so sei darauf hingewiesen, daß man sich schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts bemüht hat, das Alkaloid der Herbstzeitlose, das in dem Samen am reichlichsten vorkommt, krystallinisch darzustellen, aber erst die neuere Zeit hat uns es in brauchbarer Form geliefert (1884 Houdé, 1886 Zeisel), während die alten Präparate meist Zersetzungsprodukte des Colchicums enthielten. Unter den modernen krystallinischen Reinpräparaten des Colchicins seien vor allem genannt das Colchicin Merck (das halbmilligrammweise, bei kräftiger Konstitution milligrammweise in Pillenform oder in den Originalkompretten ordiniert werde und bis zu 5—7 *mg* pro Tag verabreicht werden darf, am besten in stündlichen Zwischenpausen), ferner die Granules titrés Colchicine Houdé, die 1 *mg* Colchicin enthalten und in gleicher Dosis zu geben sind. Auch die Colchicum-Dispert-Pillen (Krause, Medico Ges. München), von denen jede 0·5 *mg* Colchicin entspricht, seien erwähnt.

Die volle Dose muß möglichst, je nach der Schwere des Gichtanfalls, 2 oder 3 Tage lang wiederholt werden und dann in den folgenden 3 Tagen schnell reduziert werden. Treten die oft damit verbundenen Durchfälle zu heftig auf, so setze man für diesen Tag das Medikament mit Eintreten der Durchfälle ab oder verabfolge gleichzeitig entsprechende Dosen von Opiumtinktur, wodurch die Darmwirkung wesentlich abgeschwächt wird, nicht aber die günstige Wirkung auf den Gichtanfall.

Die Colchicintherapie soll so früh wie möglich, im Beginn des

Anfalls, einsetzen und nach 5—6 Tagen beendigt sein. Keine Verschleppung der Dosen, keine chronische Colchicindarreichung!

Sehr beliebt ist seit alters her bei vielen Gichtkranken der Likör des Dr. Laville, ein Geheimmittel, dessen Zusammensetzung offenbar nicht konstant ist und die obengenannte Abart der Herbstzeitlose, den Hermodactylus neben Convallaria majalis, Gentiana lutea, Fraxinus excelsior, Scilla maritima, Colocynthin u. s. w. enthalten soll. Es wird in Gaben von 1 bis 2 bis 3 Teelöffeln im Laufe von 24 Stunden genommen. Die Tinctura Mylius ist viel billiger und in der Wirkung dem Laville ähnlich. Gabe: 4—8 *g* in 24 Stunden, 1—2 *g* pro dosi. Die Tinctura Colchici der Pharmakopöe (Semen colchici 1·0, Spir. dil. 10·0) wird in gleichen Gaben ordiniert, ebenso Vinum colchici (Semen colchici 1·0, Vin. xerense 10·0), sind aber von unsicherer Wirkung. Tötliche Vergiftungen bei 5 Soldaten, von denen jeder 60 *g* Vin. colchici versehentlich getrunken hatte, sind übrigens von Roux berichtet worden (s. Leibholz l. c.).

Es existiert noch eine ganze Reihe von Colchicumpräparaten, wie Alberts Remedy, Likör Bejean, Colchisal (Kombination von Colchicum und Salicylsäure-Methylester), die dieser oder jener mit Vorliebe nimmt. Ich selbst habe unter anderem als wirksames Präparat durch Gichtkranke ein in England und Amerika vielbenutztes Präparat, die Blairs Gout and rheumatic pills (Trout & Harsaut, London), kennen gelernt, die nach dem Begleitschreiben bereits seit 1801 eingeführt sein sollen. (In 100 Pillen sind nach der Aufschrift enthalten: Rhabarber 3·50 *g*, Aloe Soccotrina 7·00 *g*, Safran 0·32 *g*, Ingwer 1·40 *g*, Natr. sulfur. 0·32 *g*.) Indessen hat Hirschstein in meinem Laboratorium Colchicin in den Pillen nachweisen können, während die Analysen auf Morphium kein völlig sicheres Resultat gaben. Die Pillen sollen, je 2 nach der Mahlzeit, 3 mal täglich, eventuell auch nachts, bis zur Wirkung genommen werden. Eine Schädlichkeit dieser Medikation habe ich bei Kranken, die zuweilen diese Pillen allen anderen Präparaten vorziehen, nicht gesehen. Nur der Vollständigkeit halber will ich sie genannt haben und weil ich in der mir zur Verfügung stehenden Gichtliteratur vergeblich darnach gesucht habe.

Die Salicylsäure und ihre Präparate, besonders das Aspirin, werden gleichfalls seit Germain Lée vielfach zur Behandlung des akuten Gichtanfalls herangezogen, wenn auch ganz allgemein der Erfolg des Colchicums weit höher bewertet wird. Zahlreiche Autoren haben bei Salicyldarreichung eine Steigerung der Gesamtstickstoffausfuhr sowie der Harnsäureausfuhr beobachtet, sogar bis zu 50% gegenüber dem Normalwerte. Meine eigenen Erfahrungen haben mir einen Einfluß

auf die endogene Purinkurve (bei purinfreier Ernährung) nicht deutlich gezeigt. Jedenfalls ist es unwahrscheinlich, daß die Salicylpräparate irgendwelcher Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels ihre Wirksamkeit auf den Gichtanfall verdanken, vielmehr scheint hier eine, speziell die Gelenke betreffende Anästhesierung, ähnlich wie bei der Polyarthritis rheumatica, das Wesentliche zu sein. Eine besondere Affinität der Salicylsäure zu den Geweben der Gelenke, insbesondere der infizierten Gelenke, haben ja Jakoby u. Bondi nachgewiesen.

Ähnlich der Salicylwirkung, aber noch intensiver, sowohl in bezug auf Linderung der Schmerzen im Anfall als vor allem in bezug auf Steigerung der Harnsäureausfuhr, ist die Wirkung der 2-Phenylchinolin-4-Carbonsäure, die als Atophan im Handel ist.

Nicolaier u. Dohrn[1]) haben zuerst die Erfahrung gemacht, daß der gesunde Mensch Tagesdosen von 3—4 *g*, auch 5 *g*, mehrere Tage hintereinander verabfolgt, gut verträgt, aber eine bedeutende Steigerung der Harnsäureausscheidung im Harn aufweist, die am ersten Tage zu reichlicher Uratabscheidung führt und bei fortgesetzter Darreichung zu bordeauxroter Färbung des Harns. Die Harnsäureausscheidung betrug bei gemischter Kost bei Tagesgaben von 3 *g* über 200% des normalen Mittelwertes, sank aber am 2. und 3. Tage bei gleichen Tagesgaben auf etwa 45% herunter. Nach dem Aussetzen des Mittels sank die Harnsäureausscheidung sogleich sehr beträchtlich und stieg dann zu mittleren Werten an. Die gleiche Erscheinung trat bei purinfrei ernährten Gesunden ein. Es handelt sich also um eine merkwürdige Steigerung auch der endogenen Harnsäureausfuhr durch das genannte Präparat, die Nicolaier u. Dohrn als eine toxische Wirkung auf diejenigen Faktoren auffaßten, die bei der Harnsäurebildung in Betracht kämen.

Weintraud[2]) und seine Mitarbeiter haben dann zuerst, nach Bestätigung dieser Angaben beim Gesunden, das Mittel bei Gichtkranken klinisch erprobt, unter Berücksichtigung der Harnsäureausfuhr. Auch der Gichtkranke reagiert mit analoger Steigerung der Harnsäureausfuhr und zeigt dabei in vielen Fällen eine recht günstige Beeinflussung der lokalen Erscheinungen, speziell im akuten Anfall, der unter Umständen in einigen Stunden durch einige Tabletten à 0·5 *g* Atophan sogar coupiert werden kann. Die günstige Wirkung auf das subjektive Befinden und die lokalen Erscheinungen sieht man nicht nur bei der Gicht, sondern auch oft in ganz ähnlicher Weise bei akuten und chronischen Infektarthritiden, wie bei Anwendung von Salicylpräparaten, wohl infolge chininartiger Wirkung dieser Phenylchinolincarbonsäure.

[1]) Nicolaier u. Dohrn, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 93, S. 331. — [2]) Weintraud, Ther. d. Gegenw., März 1911.

Die harnsäurevermehrende Wirkung des Atophans ist schwer zu erklären und hat die verschiedensten Deutungen erfahren. Vornehmlich in der von Frank u. Bauch ermittelten Tatsache, daß intravenös injizierte Harnsäure, die ja nach unserer eignen Feststellung vom Gichtkranken ganz oder größtenteils retiniert wird, an Atophantagen wieder quantitativ im Harn erscheint, sieht Weintraud den Beweis, daß Atophan die Durchlässigkeit der Niere für Harnsäure steigert. Er sieht also den Angriffspunkt des Atophans in den Nieren, deren Partialfunktion der Harnsäureausscheidung dadurch ganz elektiv beeinflußt werde.

Einen erheblichen Zerfall von Körpereiweiß haben Schittenhelm u. Schmid[1]) bei atophangefütterten Hunden feststellen können, während Retzlaff[2]) auf Grund zahlreicher Studien an Gesunden und Gichtkranken zur Ansicht gekommen ist, daß das Atophan eine „harnsäuremobilisierende" Wirkung habe und diejenigen Nucleinreservedepots zum Zerfall bringe, die normalerweise als Reservematerial im Körper zurückbleiben. Die vermehrte Harnsäureausscheidung durch die Niere ist etwas Sekundäres. Eine eliminierende Wirkung des Atophans auf physiologische Harnsäuredepots beim Menschen folgerten auch Starkenstein und Wiechowski[3]), und die allmählich versagende harnsäuresteigernde Wirkung fortgesetzter Atophangaben erklären sie durch Erschöpfung dieser Depots. Auf eine fieberwidrige und entzündungshemmende Wirkung des Atophans folgerten sie aus ihren Tierversuchen, die auch Dohrn[4]) bestätigt hat. Weintraud u. Abl[5]) sahen die Ursache der vermehrten Harnsäureausfuhr durch Atophan in einer splanchnicuslähmenden Wirkung, die die synthetische, durch Verdauungsdrüsen gelieferte endogene Harnsäure vermehre, und nach Ullmann[6]) erregt Atophan den Parasympathicus, eine Wirkung, die durch Atropin wieder aufgehoben wird. Plehn[7]) schließlich glaubt an eine zweckmäßige Beeinflussung der gesteigerten Gewebsaffinität bei der Gicht durch Atophan, und B. Mendel[8]) bringt die vermehrte Harnsäureausscheidung durch Atophan mit einem vermehrten Leukocytenzerfall in Zusammenhang.

Die günstige Wirkung des Atophans auf Schmerzen scheint mit der Harnsäurevermehrung gar nichts zu tun zu haben, denn andere Derivate der Chinolincarbonsäure haben fast ebenso günstige therapeutische Wirkung auf die gichtische Gelenkentzündung, ohne die Harn-

---

[1]) Schittenhelm u. Schmid, Samml. zwangl. Abh. a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., Bd. 2, Heft 7. – [2]) Retzlaff, Zeitschr. f. exp. Path. und Ther., Bd. 12. – [3]) Starkenstein u. Wiechowski, Prager med. Wochenschr. 1913. – [4]) Dohrn, Ther. d. Gegenw. 1913, N. 5. – [5]) Weintraud u. Abl, Kongr. f. inn. Med. 1913. – [6]) Ullmann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923, Bd. 32, S. 319. – [7]) Plehn, Deutsche med. Wochenschr. 1912, N. 3. – [8]) B. Mendel, Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 25.

säureausfuhr zu vermehren (Klemperer[1]), Weintraud[2]). Immerhin sind erheblichere Schädigungen von Gichtkranken durch Atophantherapie noch nicht beobachtet worden, abgesehen von Fällen, die auf Atophan mit intestinalen Störungen reagieren, Erbrechen, Durchfälle, Appetitlosigkeit, Widerwillen vor weiterem Gebrauch, wie ich das oft genug erlebt habe.

Eine von Weintraud bereits hervorgehobene absolute Kontraindikation gegen Atophan stellt die Uratsteindiathese in den Harnwegen dar, die durch die abnorm gesteigerte Harnsäureausfuhr im Urin natürlich ungünstig beeinflußt werden muß. Daß sie mit der Gicht ihrem Wesen nach nichts zu tun hat, wenngleich sie auch neben der Gicht beim Gichtischen vorkommen kann, haben wir von jeher betont.

Um Schädigungen durch die infolge von Atophangebrauch hervorgerufene Uraturie zu verhüten, ist es nützlich, mit demselben die Zufuhr von reichlichem Mineralwasser und etwas gebrannter Magnesia oder doppeltkohlensaurem Natron zu verbinden, um die ausgeschiedenen Urate möglichst in Lösung zu halten. Trotz der auch heute noch etwas unbehaglichen Unsicherheit in der Deutung der durch das Atophan hervorgerufenen exzessiven Vermehrung der Harnsäureausfuhr wird man unter den angeführten Kautelen die Atophantherapie heranziehen dürfen, im akuten Anfall dann, wenn die Colchicintherapie versagt, sowie in chronischen Fällen mit Neigung zu verschleppten Anfällen.

Das Atophan in der Absicht anzuwenden, die Harnsäureausfuhr auch bei Gichtischen, die keine Anfälle haben, zu steigern, möchte ich angesichts der Unklarheit seiner Wirkungsweise widerraten, ganz abgesehen davon, daß die harnsäurevermehrende Wirkung des Atophans nicht immer beim Gichtischen zur Geltung kommt, wie folgende beide Beobachtungen aus meiner Erfahrung zeigen:

1. 54jähriger Gichtkranker. Spuren von Albumen, vereinzelte hyaline Cylinder im Urin. Purinfreie Ernährung seit Wochen.

Urin	Menge	Reakt.	spec. Gew.	Ges.-N	Harnsäure
16./17. März 1912	1900	s.	1008	8·5	0·0399
17./18. „ „	1420	s.	1008	7·7	0·0521
18./19. „ „ 4 *g* Atophan	1380	s.	1005	7·1	0·0579
19./20. „ „ 4 „ „	1320	s.	1010	4·9	0·0568
20./21. „ „ 4 „ „	1080	s.	1007	5·6	0·0578
21./22. „ „ 4 „ „	1640	s.	1005	8·6	0·0774
22./23. „ „ 4 „ „	1440	s.	1005	6·8	0·0483

[1]) G. Klemperer, Kongr. f. inn. Med. 1913. – [2]) Weintraud, ebenda.

Nachdem wurde das Atophan abgesetzt und die endogene Harnsäurekurve bewegte sich unverändert in denselben Grenzen. Diese Atophandarreichung fiel in eine anfallsfreie Zeit. In drei verschiedenen Perioden der Atophandarreichung vermißten wir bei diesem Kranken stets die Beeinflussung der endogenen Harnsäurekurve.

2. 41jähriger Gichtkranker. Urin eiweißfrei, im Sediment kein pathologisches Formelement. Purinfreie Ernährung seit Wochen. Atophandarreichung in anfallsfreier Zeit.

Urin	Menge	Reakt.	spec. Gew.	Ges.-N	Harnsäure
25./26. März 1912	920	s.	1016	12·9	0·3632
26./27. „ „ 4 *g* Atophan	1000	s.	1012	10·3	0·3885
27./28. „ „ 4 „ „	840	s.	1018	11·1	0·2363
28./29. „ „ 4 „ „	1800	s.	1005	13·1	0·3169
29./30. „ „ 4 „ „	1260	s.	1013	9·6	0·6456
30./31. „ „	1100	s.	1015	9·0	0·4432

Wenn man Atophan gebrauchen will, so dosiere man folgendermaßen: Unmittelbar im Anschluß an den Gichtanfall 2—4mal täglich 1 *g* (Originalröhre Atophan Schering enthält 20 kakaohaltige Tabletten à 0·5 *g*) in reichlich Wasser aufgeschwemmt nach den Mahlzeiten. Ist am dritten oder vierten Tage nach ca. 10 *g* Atophan noch kein Erfolg zu merken, so ist das Mittel beiseite zu lassen, ebenso wenn gastrointestinale Nebenwirkungen oder Urticaria auftreten. Fortdauernde Atophanmedikation ist unzweckmäßig. 8—10tägige atophanfreie Intervalle und dann 2—3 Atophantage à 3 *g* täglich bei Gichtkranken mit schmerzhaften Tophi und Neigung zu Anfällen! Dabei reichlich Flüssigkeit und Natrium bicarbonicum oder Magnesia messerspitzenweise! Atophan kann auch in Suppositorien à 1 *g* angewandt werden (G. Klemperer), falls es per os nicht gut vertragen wird, und befindet sich auch in Dragéeform à 0·1 im Handel.

Das Novatophan (Schering) ist ein geschmackloses Derivat des Atophans von gleicher Wirkung und Dosierung. Novatophantabletten Schering à 0·5 *g* sind nicht kakaohaltig.

Ein mit Salicylsäure kombinierter Abkömmling der Phenylchinolincarbonsäure ist das Hexophan (Höchst), welches in ähnlicher Dosierung gereicht wird wie Atophan, 3—4mal tägl. 1 *g*. Das Hexophan-Natrium ist wasserlöslich (im Verhältnis von 1 : 6) und kann in Dosen von 0·5 subcutan, intramuskulär und intravenös injiziert werden.

Atophanyl, Leukotropin sind gleichfalls intravenös leicht injizierbare Phenylchinolincarbonsäureverbindungen.

Eine Kombination von 0·5 *g* Acitrin (Phenylcinchoninsäureäthylester) und 0·0003 *g* Colchicin stellt das Acitrinum compositum

Bayer dar, dessen günstige, von Nebenwirkungen freie, harnsäureausfuhrerhöhende Wirkung Lampé bei chronischen Gichtfällen gerühmt hat.

Das Falkenberger Gichtwasser dürfte da, wo es schmerzstillend wirkt, wohl vorzugsweise durch seinen Phenacetingehalt wirken.

Die Frage, ob man im akuten Gichtanfall abführen soll oder nicht, wird nicht einheitlich beantwortet. Sydenham, selbst Gichtiker, sprach sich gegen die Anwendung von Purgantien aus, während Scudamore, und mit aller Vorsicht und individualisierend auch Garrod dazu rät. Da, wo keine Obstipation besteht, Purgantien zu ordinieren, hat keinen Zweck.

Die diätetische Behandlung des akuten Anfalls ist bereits oben besprochen, es sei nochmals daran erinnert, daß während und nach dem Anfall (postkritische Harnsäuredepression!) die Purinzufuhr unbedingt ganz aufgehoben werden muß.

Alle weiteren medikamentösen Maßnahmen in der Behandlung der Gicht, deren Zahl in der Literatur, besonders der englischen, eine z. T. recht beträchtliche ist, haben sich nicht behaupten können und ich übergehe sie also.

Die Verordnung von Jod, das Garrod ein „schätzbares Mittel" nennt, hat nur da eine gewisse Berechtigung, wo — wie auch Ebstein hervorhebt — die Gicht mit Syphilis in einem kausalen Zusammenhang steht, was aber nur selten vorkommt; mich persönlich hat es auch in solchen Fällen im Stich gelassen, ebenso der von Falkenstein empfohlene chronische Gebrauch der Jodglidine.

Was die **Kleidungsweise** des Gichtischen anbelangt, nach der der Arzt von den Kranken häufig gefragt wird, so sei darauf hingewiesen, daß der Gichtische schon selbst ein gesteigertes Wärmebedürfnis empfindet und leicht zu frieren pflegt. Dem sei auch durch Verordnung warmen wollenen oder seidenen Unterzeuges Rechnung getragen, besonders in den kühleren und wechselnden Jahreszeiten. Die Abhärtung werde anderseits unterstützt durch Seewasserabreibungen oder Franzbranntweinabreibungen des Morgens.

Zum Schluß noch eine kurze Bemerkung über die **chirurgischen Erfolge** bei der Bekämpfung gichtischer Ablagerungen. Sie hat natürlich da einen Sinn, wo ein Tophus derartige Dimensionen erreicht, daß er mechanische Beschwerden und Behinderung der Gelenkbewegung macht, sei es an den Fingern, sei es am Großzehengelenk. Da ist ein Versuch zur Beseitigung der mechanischen Hindernisse durchaus berechtigt, wenn man sich durch die Röntgenplatte vorher vergewissert hat, daß die Gelenk- und Knochenstruktur intakt ist und also wirklich durch Ausräumung des Tophus die Funktion des Gelenkes wiedergewonnen werden

kann. Auch da, wo die Tophi durch ihre Größe oder die Neigung zum Aufbrechen lästig werden, ist die Entfernung berechtigt. Freilich bleiben dabei oft chronische, schwer beeinflußbare Harnsäurefisteln zurück. Riedel hat zweimal Gelegenheit gehabt, Kranke mit Podagra zu operieren und dadurch dauernd zu heilen. Vorsichtige Auswahl der geeigneten Fälle wird man sich freilich zur Pflicht machen, wenn man keinen Schaden, Vereiterung und Versteifung u. s. w., gewärtigen will, und die Warnung eines erfahrenen Chirurgen, wie Franz König (vgl. Ebstein, Monographie) muß Beachtung finden, aber Duckworth geht entschieden zu weit, wenn er behauptet, jeder Eingriff mit dem Messer sei zu unterlassen!

IX. Steinbildung in den Harnwegen.

A. Der Nephrolithiasisanfall und seine Behandlung.

Wenn auch die primäre Entstehung von Konkrementen in den Harnwegen aus ganz verschiedenen Ursachen zu stande kommt und daher die Konkremente eine ganz verschiedene Zusammensetzung zeigen können, je nachdem sie einer Uratdiathese, einer Oxalat-, einer Phosphat- oder einer Cystindiathese ihren Ursprung verdanken: die Symptome des Nephrolithiasisanfalls, die durch die Anwesenheit der Konkremente in den Harnwegen hervorgerufen werden, sind in weitem Ausmaß unabhängig von der Natur der Konkremente und lediglich der Ausdruck einer Fremdkörperreizung in den Harnwegen, eventuell mit Harnstauung und sekundärem Infekt der Harnwege.

Das **klinische Bild** desselben sei daher der Besprechung der einzelnen ihm zu grunde liegenden Diathesen vorweggenommen.

Die Größe der Konkremente ist keineswegs bestimmend für die Beschwerden, die sie hervorrufen. Ich habe bei einem alten Mann in beiden Nierenbecken kinderfaustgroße Konkremente, gewissermaßen steinerne Ausgüsse des Nierenbeckens und der Kelche bei der Sektion gesehen, ohne daß irgendwelche Beschwerden im Leben je bekannt geworden wären, anderseits sah ich einige kaum reiskorngroße, spitzige Oxalatkonkremente im Nierenbecken einer mit Hufeisenniere behafteten jungen Frau tödliche Blutungen verursachen. Eigentliche Kolikanfälle sind in diesem letzteren Falle anamnestisch nie vorhanden gewesen, manchmal können aber auch kleine Konkremente die lebhaftesten Beschwerden hervorrufen, von jenen dumpfen nagenden Schmerzen in der Lendengegend an bis zu den unerhört schmerzhaften Anfällen von Steinkoliken, die so heftig werden können, daß robuste Männer sich wie wahnsinnig auf dem Boden wälzen, besonders dann, wenn Konkremente in den Harnleiter eintreten.

Ein typischer Anfall pflegt sich gewöhnlich in Form von mehr oder minder plötzlich auftretenden, paroxysmenartig gesteigerten Schmerzen abzuspielen, wobei die Schmerzen in der Nierengegend lumbal-

wärts seitlich der oberen Lendenwirbelsäule beginnen, nach dem Rippenbogen hin ausstrahlen, häufig nach dem Ureter hin bis in die Blase hinein, bei Männern nicht selten in den gleichseitigen Hoden, in die Glans penis, beim Weib in die große Schamlippe, in die vorderen Partien des Oberschenkels, in die Gegend der Fossa ovalis, dem Verlauf des Nervus genito-femoralis entsprechend, der hinter dem Ureter abwärts zieht und sich in den Nervus lumboinguinalis und spermaticus externus teilt. Durch den Anfall können reflektorisches Erbrechen und Schüttelfröste ausgelöst werden, und wenn er von der rechten Niere ausgeht, kann dann begreiflicherweise die differentialdiagnostische Abgrenzung von einem Gallensteinanfall unter Umständen außerordentlich schwierig werden. Man erinnere sich hierbei, daß bei der Gallensteinkolik die palpatorische Empfindlichkeit gewöhnlich mehr nach der Mittellinie hin gelegen ist als bei der Nierenkolik. Doch wird die genaue Lokalisation ja oft genug durch eine gleichzeitige einseitige, reflektorische Bauchdeckenspannung unmöglich gemacht. Dazu kommt, daß der Schmerz bei der Nierenkolik ganz ebenso wie bei der Gallensteinkolik seltenerweise auch auf der kontralateralen Seite hervortreten kann!

Wenn der Schmerz der Nierenkolik, wie das zuweilen der Fall ist, die Palpation in einem ganz circumscripten Gebiet der Lendengegend vorzugsweise empfindlich macht, so wird dadurch die Diagnose sehr erleichtert, ebenso wenn die bimanuelle Nierenpalpation in sehr ausgesprochener Weise schmerzhaft ist. Freilich kann bei mageren Personen mit ausgezogener Gallenblase auch zuweilen ein empfindlicher, dislozierter Gallenblasentumor bimanuell palpabel werden und dadurch seine Abgrenzung gegenüber einer dislozierten schmerzhaften Niere bei gleichzeitiger reflektorischer Bauchdeckenspannung sehr schwierig machen. Es sei ferner darauf hingewiesen, daß die Schmerzanfälle der Cholelithiasis mit einer gewissen Vorliebe des Nachts auftreten, der Nierenkolikanfall vorzugsweise am Tage, besonders nach Bewegungen oder Erschütterungen des Körpers. Die Ausnahmen von dieser Regel sind indessen so häufig, daß man sie nur mit größter Vorsicht in Gesamtheit mit anderen Kennzeichen verwerten darf. Eine akute Myositis der Lendenmuskeln, der Lumbago, der differentialdiagnostisch in Frage kommen kann, ist dadurch erkennbar, daß die Muskelbäuche selbst besonders empfindlich sind, dagegen die Palpation der Nierengegend vom Abdomen her unempfindlich.

Anderseits ist bei jedem chronischen Lumbago doch mit Sorgfalt die Frage zu erwägen, ob nicht Nierensteine dahinterstecken, die sich gern in Form von dumpfen, drückenden Schmerzen in der Lenden-

gegend äußern, ganz an Lumbago erinnernd. Sie sind häufig Vorläufer späterer Nierensteinkoliken.

Die palpatorische Empfindlichkeit des Ureters pflegt sich dann ungemein zu steigern, wenn das Konkrement in den Ureter eintritt, was zu den heftigsten Paroxysmen führen kann.

Die Wanderung des Steines durch den Ureter nach abwärts wird häufig an der Stelle aufgehalten, wo die Pars abdominalis des Ureters in die Pars pelvina übergeht, d. h. vor dem Eintritt in das kleine Becken, unmittelbar über der Liniea arcuata des Os coxae. Daselbst erweitert sich nämlich der Ureter spindelförmig, ehe er mit gleichmäßigem Lumen an der lateralen Wand des kleinen Beckens abwärts zieht. Wenn an dieser erweiterten Stelle das abwärts gedrängte Konkrement aufgehalten wird und entzündliche Veränderungen in der Wand des Ureters und dem benachbarten Bindegewebe verursacht, kann unter Umständen die differentialdiagnostische Abgrenzung von einer Erkrankung des Wurmfortsatzes in Frage kommen, der normalerweise nur wenig oberhalb und lateralwärts gelegen ist. Daß ein an dieser Stelle eingeklemmter Ureterstein auch zu Nekrosen des Ureters, Absceßbildung und peritonitischen Folgen führen kann, bedarf keiner weiteren Erläuterung. Gleichfalls aus anatomischen Gründen ist ein Steckenbleiben des herabwandernden Steines im Ureteranteil der Blase ein nicht seltenes Ereignis.

Ein Nierenkolikanfall kann unter Umständen die Schleimhäute der Harnwege ganz intakt lassen und der einzige im Leben bleiben, zumal wenn eine rationelle Lebensweise die Entstehung von weiteren Konkrementen verhindert. Es können sich aber auch entzündliche und eitrige Prozesse im Sinne einer Pyelitis und Cystitis an das Vorhandensein eines Konkrementes anschließen, die sekundäre Infektion, wie Kümmell sie nennt, die den aseptischen Stein zum infizierten Stein macht, mit all ihren Folgeerscheinungen, unter denen die Pyelonephritis und Nierenabscesse besonders gefahrdrohend werden. Steinbildung in den Harnwegen kann auch ferner unabhängig von jeglicher Diathese eine Folge primär infektiöser, hämatogener oder ascendierender Prozesse in den Schleimhäuten der Harnwege darstellen (sekundäre Steinbildung). Es handelt sich dann in der Regel um kalk- und phosphatreiche Konkremente, die das Produkt der infektiösen Schleimhautentzündung, u. zw. Inkrustationen von Eitersedimenten oder nekrotischen Gewebsfetzen darstellen. Der einmalige Anfall kann ein erfolgreicher sein, d. h. mit der Ausstoßung der Konkremente in die Blase einhergehen. Der Stein kann dann oft noch tage- oder wochenlang mehr oder minder symptomenlos in der Blase liegen und dann eines Tages mit oder ohne Schmerzen durch die Urethra nach außen entleert werden. Es ist manchmal er-

staunlich, wie große Steine unvermerkt durch die Urethra abgehen. Ich sah wiederholt kirschkerngroße spitzige Phosphatsteine, die einige Zeit vorher heftige Nierenkoliken ausgelöst hatten, ganz symptomenlos die Urethra passieren! Manchmal wird aber der Stein erst nach stundenlangen Wehen aus der Urethra geboren. Oft genug bleibt er im Nierenbecken sitzen, um von Zeit zu Zeit wieder neue Koliken auszulösen oder auch dauernd latent zu bleiben. Was die Urinverhältnisse während eines Nierenkolikanfalls betrifft, so können dieselben dabei völlig normal bleiben. Anderseits können Veränderungen im Harn und der Harnsekretion wertvolle diagnostische Anhaltspunkte ergeben:

Die Harnsekretion kann in der Zeit des Anfalls ganz versiegen. Das ereignet sich dann, wenn ein Konkrement im Ureter stecken bleibt und dadurch die Harnabscheidung der zugehörigen Niere mechanisch unmöglich macht, oder gar eine reflektorische Anurie der gesunden Seite mit hinzukommt, oder wenn bei Hufeisenniere nur ein Ureter vorhanden ist und dieser durch den Stein verlegt ist. Eine ausgedehnte Hydronephrose bei gleichzeitiger Verminderung der Harnmengen wird dann eintreten, wenn der eine Nierenbeckenausgang verlegt ist und die andere Niere weiter secerniert. Dann pflegt nach dem erfolgreichen Anfall eine Harnflut aufzutreten. Gewöhnlich aber werden auffälligere Schwankungen der Harnmenge vermißt, indem der Urin an dem Konkrement vorbeifließt oder die gesunde Niere kompensatorisch secerniert. Infolge der mechanischen Reizung der Schleimhaut durch das Konkrement können sich dem Harn Blutkörperchen und Epithelzellen aus den Harnwegen hinzugesellen. Die Eiweißmengen können unter Umständen bei erheblichen Blutungen beträchtlich sein, wenn man bedenkt, daß das Blut selbst 69·5‰ Gesamteiweiß und 24·6‰ Serumalbumin enthält (nach Hammarsten). Die Epithelien der Harnwege, denen man es übrigens nicht mit Sicherheit ansehen kann, aus welchem Teil der Harnwege sie stammen, sowie die Beimengungen von Blutspuren können sich längere Zeit, auch ohne daß Schmerzen weiterdauern, im Harn aufhalten, oder aber sie verschwinden zusammen mit der Kolik. Auch intermittierende Blutungen aus den Harnwegen ohne Schmerzanfälle können das alleinige Symptom von Nierensteinen darstellen. Die Blutungen können sehr profus sein, daß der Urin dunkelrot wie reines Blut aussieht, sie können, wenn sie weniger reichlich sind, dem Harn das „fleischwasserähnliche" Aussehen verleihen und schließlich sich auf die Anwesenheit von nur mikroskopisch erkennbaren ausgelaugten roten Blutkörperchen, den Blutkörperchenschatten, beschränken, deren konstantes Vorkommen im sonst normalen Urin für Nephrolithiasis besondere differentialdiagnostische Bedeutung hat. Wo es sich um nennens-

werte Blutungen handelt, müssen natürlich auch weiße Blutkörperchen im Harn vorhanden sein, während man Cylinder auch nach jahrelangem Bestehen von unkomplizierter Nephrolithiasis vermißt. Immerhin kann es durch beständige Anwesenheit von Konkrementen im Nierenbecken und dadurch geförderten Infekt und entzündliche oder eitrige Prozesse zu entzündlichen Veränderungen in den Nieren selbst kommen und zur Entwicklung von sog. pyelogener Schrumpfniere, das ist aber selten. Nierenabscesse durch sekundäre Infektion hingegen sind nicht ungewöhnliche Begleiterscheinungen von pyelitischen Veränderungen im Nierenbecken, besonders wenn gleichzeitig Ureterverschluß eintritt.

Die Art des dem Urin beigemengten Eiters, Blutes oder Formelements läßt gewöhnlich keinen sicheren Schluß zu, ob es sich in einem Fall von Konkrementbildung um Sitz im Nierenbecken, im Harnleiter oder der Blase handelt.

Zur größten diagnostischen Bedeutung haben sich die modernen Methoden der Röntgenuntersuchung und der Cystoskopie, bzw. des Harnleiterkatheterismus entwickelt, deren Resultat in den meisten Fällen für die Diagnose ausschlaggebend und bestimmend dafür ist, ob operative Therapie heranzuziehen ist oder nicht.

Kunstgerecht aufgenommene Röntgenplatten zeigen uns — ziemlich unabhängig von der chemischen Natur des Konkrementes — den Steinschatten, wenn das Konkrement so groß ist, daß es den Ureter nicht mehr passieren kann (Albers-Schönberg), d. h. dann, wenn es Gegenstand chirurgischer Erwägungen zu werden beginnt.

Fünf technisch einwandfreie Platten, von jeder Niere eine, von jedem Harnleiter eine und eine Blasenblatte, dienen in der Regel zur Beurteilung.

Eine gute Nierenplatte, auf die man ein maßgebendes Urteil gründen kann, muß folgenden Kriterien genügen: Die Querfortsätze der Lendenwirbel, die Spitze der 12. Rippe, bzw. der Rand der Darmbeinschaufel müssen scharfe Struktur erkennen lassen und der schräg verlaufende Musculus ileopsoas muß deutlich sichtbar sein. Sind diese Kriterien strikte erfüllt und ist dabei kein Steinschatten zu erkennen, so darf man annehmen, daß ein Konkrement von über Linsen-, bzw. Kirschkerngröße wohl nicht vorhanden ist. Ist ein verdächtiger Schatten sichtbar, so hat man erst genau zu prüfen, ob nicht ein Steinschatten durch Plattenfehler, Rippenflecke (Verknöcherungsstellen in den knorpeligen Rippen, Albers-Schönberg), sog. Beckenflecke (Venensteine in den Beckenvenen?), Darminhalt, vorgetäuscht wird. Eventuell ist durch eine 2. Aufnahme, auch nach eingeführter Ureterensonde, mit veränderter Strahlenrichtung festzustellen, ob die Lage des vermeintlichen Steinschattens zum Skelett dieselbe geblieben

ist oder ob sie sich verändert hat, wie das der Fall ist, wenn der betreffende Schatten nicht dem Skelett, sondern den Weichteilen angehört. Aber auch dann ist immer noch sorgfältig zu erwägen, ob nicht etwa ein Kotstein oder ein Tumor, eine verkalkte Drüse, Gallenkonkremente einen Nierensteinschatten vortäuschen. So ist es mir z. B. passiert, daß die sehr gut gelungene Röntgenplatte bei einer starkleibigen Frau, bei welcher wir die klinische Diagnose auf Nierentumor gestellt hatten, einen verhältnismäßig scharf vom vergrößerten Nierenschatten abgehobenen Schatten, offenbar einen ziemlich großen Steinschatten zeigte. Die Operation ergab ein gut abgekapseltes kastaniengroßes Hypernephrom in der Niere, welches enucleiert werden konnte. Albers-Schönberg wurde einmal durch einen perforierten Kotstein, der eine Kalkschale hatte und extraperitoneal hinter der Nierengegend lag, getäuscht. Das sind unvermeidliche Zufälle. Indessen wird durch technisch richtige Aufnahmen und erfahrene Deutung einer Platte meistens eine äußerst wertvolle Ergänzung der klinischen Diagnose gebracht.

Nicht minder hoch einzuschätzen ist das heute sehr vollkommen ausgebildete, von Nitze im Jahre 1874 geschaffene Verfahren der Cystoskopie und des Harnleiterkatheterismus, dessen systematische Anwendung ein Verdienst Caspers (1895) ist.

Mit dem Cystoskop sind wir im stande, in den meisten Fällen das Innere der Blase auf die Anwesenheit von Konkrementen abzusuchen und den aus den Ureterschlitzen austretenden, eventuell mit Carminum caeruleum gefärbten Harnstrahl, den sog. Ureterstrahl, zu beurteilen.

Durch Einlegen der Ureterenkatheter sind wir im stande, die Durchgänglichkeit der Harnleiter zu prüfen, die Höhe eines Uretersteines zu messen, eventuell mit Zuhilfenahme der Röntgenplatte bei eingelegten Ureterenkathetern.

Wir sind ferner in der Lage, den Harn der beiden Nieren gesondert aufzufangen und daraus die Herkunft einer renalen Hämaturie, bzw. Pyurie zu lokalisieren sowie die Funktion der beiden Nieren gesondert zu prüfen durch Vergleichung der molekulären Konzentration, der Glykosurie nach Phlorizingaben u. s. w.

Infolge der Bedeutung, welche die genannten Methoden der Röntgenographie sowie der Cystoskopie und des Harnleiterkatheterismus für die Diagnose der Konkremente in den Harnwegen gewonnen haben, sind sie auch heute Allgemeingut der Klinik geworden. Deshalb sei hier auch ihre Anwendung ganz besonders hervorgehoben.

Wenn die Diagnose auf Steinbildung in den Harnwegen gestellt ist, so hat sich die **Therapie** während des akuten Anfalls zunächst mit der

möglichst schnellen Beseitigung derselben zu befassen. Zu diesem Zweck ist vollständige Bettruhe einzuhalten, durch reichliches Trinkenlassen warmer oder heißer Getränke, Bärentraubentee, Lindenblütentee u. dgl. sowie von Wasser, bzw. geeigneter Brunnen die Diurese möglichst anzuregen, um eine Ausspülung der Konkremente zu befördern. Auch das Glycerin (50—100 *g* Glycerin unverdünnt oder 100 *g* Glycerin auf 1 *l* Limonade gelöst pro Tag, mehrere Tage wiederholt) sowie Öl hat man zum gleichen Zwecke angewandt. Ich habe einzelne Fälle erlebt, in denen eine durch den Ureterenkatheter in das Nierenbecken, bzw. den Ureter applizierte Glycerininjektion erfolgreich war.

Außerdem wird man durch intensive Wärmeapplikation, Kataplasmierungen in der Nieren-, Ureter- oder Blasengegend sowie protrahierte heiße Bäder die Schmerzen zu lindern versuchen und die Spasmen durch Opium-, resp. Belladonna-Papaveringaben, Morphium- oder Atropininjektionen, oder -Suppositorien bekämpfen. Bei heftigen Schmerzen ist die subcutane Morphiumgabe souverän. Nach Abklingen der Koliken wende man der diätetischen Bekämpfung der ursächlichen Diathese (s. nächstes Kapitel) auch durch Badekuren in Kalsbad, Neuenahr, Tarasp, Wildungen, Vichy u. s. w. volle Aufmerksamkeit zu.

Dauern die Schmerzen an, wiederholen sich die frustranen Anfälle in erschöpfender Weise und ist dabei das Konkrement nachweislich zu groß, als daß es per vias naturalis abgehen könnte, oder hat es sich in dem Ureter festgekeilt, so muß operiert werden, falls es nicht in die Blase gezogen und dort mit dem Lithotriptor gefaßt werden kann. Anzeichen einer sekundären Infektion oder gar gefahrdrohende Komplikationen derselben: Eiterungen des Nierenbeckens und der Harnwege, Peritonitisgefahr, pyämische Symptome, Erscheinungen von Nierenabsceß und Pyämie, von Pyelonephritis calculosa erfordern schnelles chirurgisches Handeln. Eine unbedingte Indikation für möglichst baldiges chirurgisches Eingreifen ist die calculäre Anurie, sofern dieselbe nicht durch Ureterenkatheterismus zu lösen ist. Länger als höchstens 48 Stunden nach Eintritt der Anurie soll dann die Encheirese nicht hinausgeschoben werden. Ebenso sind zweifellos Indikationen für baldige chirurgische Intervention vorhanden: bei schweren Blutungen, wie sie besonders bei infizierten Steinnieren vorkommen, und wenn die Möglichkeit von Tuberkulose oder Tumor besteht.

Dem Chirurgen stehen, abgesehen von der heute wegen der Gefahr der Urinfistel ziemlich verlassenen Pyelotomie, zwei Methoden zur Verfügung: die Nephrotomie mit nachfolgender genauer Inspektion und Palpation des Nierenbeckens und der Kelche, eventuell Sondierung des Ureters von da her. Handelt es sich um aseptische Steine, die entfernt

wurden, so empfiehlt Kümmell die Naht, bei infizierten Steinen die Drainage. Bei stärker infizierten Nieren oder ausgedehnteren Zerstörungen des Parenchyms, ferner bei Komplikationen mit Tuberkulose oder Tumor, führt die Nephrektomie am sichersten und schnellsten zur Heilung. Sie darf aber nur dann ausgeführt werden, wenn der Beweis vorliegt, daß die andere Niere gesund und funktionell leistungsfähig ist.

Bei der kalkulösen Anurie muß, falls auf der freigelegten Seite kein Stein gefunden wird, sofort die andere Niere freigelegt werden. Die Ureterotomie dient zur Beseitigung eines eingekeilten Uretersteins.

Es ist indessen nicht gerechtfertigt, in jedem Anfall von Hämaturie, in jedem Anfall von Nierenkolik oder rezidivierender Nierenkolik bei aseptischem Stein schon eine Indikation zum chirurgischen Eingriff zu sehen, der selbst bei aseptischer Steinniere doch immerhin eine Mortalität von ca. 4% mit sich bringt, bei infizierter Steinniere sogar 15—25%. Blutungen aus den Nieren kommen auch da vor, wo es sich gar nicht um Steine oder Tumor handelt, u. zw. auf dem Boden von infektiösen Nierenerkrankungen sowie offenbar auch bei gesunder Niere, wenn eine gleichzeitige hämophile Veranlagung besteht. Ob es sich um angioneurotische Blutungen handelt, deren Vorkommen ich übrigens bezweifle, um embolische Blutungen oder um Blutungen aus tuberkulösen oder circumscripten nephritischen Herden, speziell um Hämaturien bei der Löhleinschen embolischen Herdnephritis, die recht profus sein können, ist aber oft nicht leicht zu entscheiden. Ich habe auf meiner Abteilung zwei Fälle ganz kurz hintereinander beobachtet, in denen renale Blutungen bei ganz jugendlichen Leuten mit hämophiler Anlage auftraten. Der eine litt an einer Nephritis, bei dem andern aber bestanden keinerlei Zeichen von irgendwelcher Nierenerkrankung, und bei beiden war nicht der geringste Anhaltspunkt für das Bestehen einer steinbildenden Diathese oder eines Konkrementes vorhanden. Mit diesen Blutungen können sogar auch Kolikschmerzen einhergehen, die lediglich durch Blutgerinnsel im Ureter hervorgerufen werden. Auch die schweren Anfälle von Nierenkolik bringen in der Regel keine Lebensgefahr mit sich. Ich habe noch niemals jemand unmittelbar an einem Nierenkolikanfall zu grunde gehen sehen. Dabei besitzen wir Mittel, um die steinbildende Diathese zu bekämpfen und die Konkremente zur Verkleinerung und dann eventuell zur Ausstoßung zu bringen, wie wir nachher sehen werden. Der chirurgische Eingriff stellt eine höhere Lebensgefahr dar als die unkomplizierte Nierenkolik! Außerdem ereignet es sich nicht selten, daß die die Blutung verursachenden Konkremente nicht bei der Operation gefunden werden, besonders wenn sie sich in der Spitze irgend eines Nierenkelches versteckt und angespießt haben. Und

schließlich gibt der chirurgische Eingriff keine Garantie für das Ausbleiben von Rezidiven.

So habe ich z. B. in einem Falle erlebt, daß bei einer jüngeren Dame in kaum zwei Jahren nach gründlicher Ausräumung der beiden steinerfüllten Nierenbecken zweimal erneute Operationen notwendig wurden, in denen jedesmal festgestellt wurde, daß wieder die beiderseitigen Nierenbecken von neuem mit Konkrementen erfüllt waren, die sich in der Zeit nach dem ersten Eingriff entwickelt hatten.

Der chirurgische Eingriff bei aseptischer Steinniere ist ein rein symptomatischer, er entfernt das Produkt einer Diathese, die Diathese selber bleibt davon unberührt. Auf deren Bekämpfung kommt aber alles an, wenn wir dem Kranken helfen wollen.

Darum ist es unsere Aufgabe, zunächst festzustellen, an welcher steinbildenden Diathese der Erkrankte leidet, ob eine Uratdiathese, eine Oxalatdiathese, eine Phosphatdiathese oder Cystindiathese vorliegt.

Die Beschaffenheit des Harnes gibt uns da schon einige Anhaltspunkte, bei uratreichem Harn werden wir an Harnsäurekonkremente zu denken haben, bei ausgesprochener Oxalurie an Oxalatsteine und bei auffallendem Phosphatreichtum des Harns an Phosphatsteine, letztere besonders dann, wenn cystitische oder pyelitische Erscheinungen in der Anamnese dem eigentlichen Steinleiden vorausgegangen sind. Gewißheit über die Natur des Steins gibt uns aber erst die Analyse des Konkrements oder eines Konkrementsplitters, nach dem wir systematisch zu suchen haben, am besten, indem wir jede Harnportion durch ein feinmaschiges Koliertuch gießen und die Rückstände genau prüfen auf die Anwesenheit von Konkrementen.

B. Die steinbildenden Diathesen.

I.

Die Uratdiathese.

Die Uratdiathese hat mit Gicht oder der gichtischen Diathese nichts zu tun! Bei der Gicht handelt es sich, wie wir gesehen haben, um eine Störung der Purinausscheidung derart, daß die Elimination der Harnsäure in mangelhafter Weise vor sich geht und es zu einer Aufstapelung von Harnsäure in den Geweben kommt. Anders die Uratdiathese! Hier ist von einer Störung der Purinausscheidung keine Rede. Hier handelt es sich lediglich darum, daß die Harnsäure, die in normalen Mengen im Verhältnis zur Purinzufuhr ausgeschieden wird, im Urin als Sediment ausfällt, auch in Form ihrer Natrium- und Ammoniumverbindungen.

Lange Zeit hindurch war die von Ebstein[1]) z. T. in Gemeinschaft mit Nicolaier begründete Vorstellung die herrschende, daß es erst dann zu Konkrementbildungen in den Harnwegen kommen könne, wenn nie organisches Gerüst vorhanden sei, an welches die steinbildenden Krystalle ansintern könnten. Diese organische eiweißartige Gerüstsubstanz sollte entweder in der Niere infolge der giftigen, auf die Nierenepithelien nekrotisierend wirkenden Harnsäure entstehen, oder aber in den ableitenden Harnwegen, wenn es daselbst infolge eines epithelialen Katarrhs zur epithelialen Abschilfung komme. Diese organische Gerüstsubstanz führt dann, so hieß es, bei Vorhandensein genügend konzentrierter Steinbildner zur sekundären Steinbildung. Der Einwand von Moritz[2]), daß jedem normalen Harnsäurekrystall ein hyalines Stroma als Gerüstsubstanz diene, das man bei der Auflösung des Krystalls sehen könne, und daß also in jedem normalen Harn die Vorbedingungen zur Steinbildung vorhanden seien, wurde zunächst von Schreiber[3]) u. Ebstein zurückgewiesen und erschütterte die Ebsteinsche Lehre nicht.

Die Studien von Aschoff, zum Teil in Gemeinschaft mit Kleinschmidt[4]), haben indessen gezeigt, daß das sog. organische Gerüst bei der Steinbildung innerhalb der lebenden Harnwege keine primäre Rolle spielt. Die Steinbildner und nicht die Eiweißgerüstsubstanzen sind der maßgebende Faktor bei der Urolithiasis. Das Ausfallen der krystallbildenden Substanzen ist das primäre Moment, der Krystall baut sich dann sekundär aus den Eiweißubstanzen des Harnes sein Eiweißgerüst. Die Ursachen der primären Krystallbildung sind noch im Stadium der Diskussion. Man dachte daran, daß die für die Löslichkeit der schwerlöslichen steinbildenden Substanzen wichtigen Kolloidstoffe eine Fällung erleiden durch elektrisch entgegengesetzt geladene Kolloide und so die Fällung der Steinbildner nach sich ziehen (Lichtwitz[5]). Schade[6]) hat in ausgedehnten kolloidchemischen Forschungen erkannt, daß klümpchenartige kolloidale Abscheidungen, die durch Adsorptionswirkungen in kolloidalen Lösungen bei der sog. tropfigen Entmischung entstehen, die Vorstadien der Steinbildung darstellen, und die Verhältnisse des Harnsäurekolloids sowie die Vorgängerin der Harnsäureübersättigungen in ihren Gesetzmäßigkeiten

[1]) Ebstein, Natur und Behandlung der Harnsteine, 1884; ferner in kritischer Zusammenfassung Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 32, S. 1377. – [2]) Moritz, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1896, S. 33. – [3]) E. Schreiber, Virchows Archiv 1898, Bd. 153, S. 147. – [4]) Aschoff, Deutsche pathol. Ges., Meran 1900. Kleinschmidt, Die Harnsteine. Springer 1911 (dort Lit.). – [5]) Lichtwitz, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 15. – [6]) Schade, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 1 u. 2; 1911, Nr. 14; Zeitschr. f. phys. Chem. 1913, Bd. 83, S. 347, Zeitschr. f. phys. Chem. 1913, Bd. 83, S. 347, Zeitschr. f. klin. Med. 1922, Bd. 93, S. 1.

erheblich geklärt. Er hat es wahrscheinlich gemacht, daß bei der Löslichhaltung solcher kolloidaler Lösungen kolloidstabilisierende „Schutzstoffe" eine bedeutsame Rolle spielen. Beim Harnsäurekolloid sind als solche Schutzstoffe z. B. Glykogen, nucleinsaures Natrium, Casein, Globulin zu deuten.

Die Auffassung Schades ist freilich nicht ohne Widerspruch geblieben, und zukünftige Förderung dieser hochwichtigen, aber sehr komplizierten Probleme muß ergeben, inwieweit sie im stande sind, die Konkrementabscheidungen bei der Uratdiathese des Menschen aufzuklären.

Die einfache Salzform des iondispersen Harnsäuremonourates ist nicht die einzige Form der Harnsäure im Serum, sondern die Harnsäure kann auch in weiten Grenzen (5—90 *mg* per 100 cm^3 Serum) in kolloider Form als solche auftreten (Schade).

Ein Teil der Harnsäure des normalen Harns ist in Form der an Basen gebundenen Harnsäure enthalten, u. zw. ist der Bruchteil dieser gebundenen Harnsäure von der Gesamtharnsäure, von dem Alkalescenzgrad des Harns, abhängig. Diese an Basen gebundene Harnsäure, die Urate, sind in Wasser ungleich viel besser löslich: 1 *g* saures harnsaures Natron bedarf bei 17° nur 1100—1200 cm^3 Wasser, 1 *g* freie Harnsäure dagegen etwa $36^1/_2$ *l*!

Daß der menschliche Harn viel größere Mengen freier Harnsäure in physikalisch gelöstem Zustande erhalten kann, als ihrer chemischen Löslichkeit entspricht, wird durch die Anwesenheit der ausschüttelbaren freien Harnsäure (His[1]) bewiesen und ist zurückzuführen auf ihre kolloidalen Eigenschaften (Schade), auf die Anwesenheit von Schutzkolloiden (Lichtwitz[2]), vielleicht auch auf den Gehalt des Harns an Harnfarbstoff, Urochrom (G. Klemperer[3]). Die Abscheidung dieser freien Harnsäure im Urin folgt den Gesetzen der kolloidalen Lösungen. Die Harnsäure besitzt eine ausgesprochene Neigung zu übersättigten Lösungen, nach Schade deshalb, weil beim Zusammentreffen der Harnsäure und des Alkalis in der Lösung eine Substanz entsteht, welche in Form eines Emulsionskolloids ausfällt und nach Art solcher kolloiden Emulsionen eine ziemliche Stabilität besitzt.

Der Urin wird um so reicher an Harnsäure sein, je größer die Zufuhr von Harnsäurebildnern, d. h. Nucleoproteiden, in der Nahrung ist, die ja bestimmend sind für den größeren, exogenen Teil der Harn-

[1]) His, Ther. d. Gegenw. 1901. — [2]) L. Lichtwitz, Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 92; Ders.: Über die Bildung von Niederschlägen und Konkrementen im Harn und den Harnwegen. Spec. Pathol. u. Ther. von Kraus-Brugsch. — [3]) G. Klemperer, Kongr. f. inn. Med. 1902, S. 219.

säure im Urin. Fleischnahrung befördert aber gleichzeitig die saure Reaktion des Harns in außerordentlicher Weise, so daß sie also in zweifacher Hinsicht dem Zustandekommen der Uratdiathese die Wege ebnet, bei der ja überhaupt fehlerhafte Bedingungen der Ernährung eine wesentliche Rolle spielen. Auch eine zu geringe Wasserzufuhr mit sekundärer Oligurie kann unter Umständen schon zur Uratsteindiathese führen, wie eine Beobachtung von Jungklaus[1]) zeigt:

Zwei Eheleute wurden durch schwere Schicksalsschläge neurasthenisch und zeigten in derselben Weise starkes Schwitzen, Appetitlosigkeit, Obstipation, mangelndes Durstgefühl und Oligurie. Im Laufe einer Woche trat bei beiden eine Nierenkolik auf, und bei beiden wurde ein Uratstein aus der rechten Niere ausgestoßen.

Die Uratdiathese ist also nicht eine Folge von Stoffwechselanomalien im engeren Sinne, am allerwenigsten von Gicht, die ja gerade mit ihrer herabgesetzten Harnsäureausscheidung im Gegensatz zur Uratdiathese steht. Es kommt aber gar nicht selten vor, daß ein Gichtischer zu Harnsäuresteinen in den Harnwegen kommt, dadurch, daß papilläre Nierentophi aus der Papille in die abführenden Harnwege ausgeschwemmt werden und dort Krystallisationspunkte für weitere Konkrementbildungen abgeben. Das hat aber mit der uratischen Diathese nichts zu tun.

Dieser vollkommenen Lostrennung der Uratdiathese von der Gicht, wie wir sie heute dringend fordern müssen, hat bereit Virchow[2]) im Jahre 1884 das Wort geredet, indem er ausdrücklich hervorhebt, daß seine Erfahrungen ihn nicht dazu geführt haben, nahe Beziehungen zwischen Gicht, Grieß, Nieren- und Blasensteinen zu finden.

Sodann hat G. Klemperer[3]) die Meinung vertreten, daß der Begriff der harnsauren Diathese als ein zusammenfassender Begriff für beide Krankheiten, Gicht und Harnsteine, am besten ganz gestrichen würde, und v. Noorden[4]) äußert sich gleichfalls in unserem Sinne, indem er hervorhebt, daß wir gar keinen Anlaß haben, bei Nephrolithiasis an eine Harnsäureretention im Blut und in den Geweben zu denken, es müßte denn sein, daß eine Komplikation mit Gicht, einer vollständig anderen Krankheit, vorliege.

Ich will zur Illustration für die Richtigkeit unserer Behauptung, daß Gicht und Uratdiathese gar nichts miteinander zu tun haben, die Resultate anführen, die ich mit meinem Assistenten Dr. Besser zusammen an einem typischen Fall von Urolithiasis gewonnen habe:

Es handelt sich um ein 37jähriges Fräulein, das seit $1^1/_2$ Jahren an z. T. sehr heftigen Nierenkoliken leidet, bei welchen mehrfach kleine Uratkonkremente zutage gefördert worden sind.

[1]) Jungklaus, Med. Klinik 1912, S. 357. – [2]) Virchow, Berl. klin. Wochenschr. 1884, Nr. 1. – [3]) G. Klemperer, Untersuchungen über Gicht und harnsaure Nierensteine. Berlin 1896. – [4]) v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw., Bd. 2, S. 573.

Somatisch ist an der Kranken eine ausgesprochene Enteroptose mit beiderseits deutlich palpablen, tiefstehenden, etwas empfindlichen Nieren, fluktuierender X. Rippe, enteroptotischem Magen nachzuweisen, neben nervösen Erscheinungen mit Ovarie und aufgehobenem Conjunctivalreflex. Im Anschluß an einen heftigen Kolikanfall auf der Abteilung konnten im Harn mehrere hirsekorngroße Harnsäurekonkremente nachgewiesen werden.

Als einziges Sediment im Harn waren während der klinischen Beobachtung immer nur Abscheidungen von reiner Harnsäure in Form typischer Wetzsteinkrystalle festzustellen, das jedesmal zu Zeiten der Anfälle besonders reichlich war. Im übrigen war der Harn normal und eiweißfrei. Die Röntgenplatten ergaben keine Steinschatten.

Von irgendwelchen anamnestischen oder somatischen Anzeichen von Gicht war nicht die geringste Spur, auch in der ganzen Familie nichts von Stoffwechselkrankheiten.

Nahrung	Urin				Bemerkungen	Körpergewicht
	Menge	spec. Gew.	Ges.-N	Purin-N		
Täglich:	4 Vortage					
2 *l* Vollmilch, ½ *l* Sahne, 250 *g* Feinbrot, 50 *g* Butter, 4 Eier, 200 *g* rohes Obst, 200 *g* Gemüse oder Reis oder Gries, 750 *cm*³ Helenenquelle	1720	1014	16·13	0·146	–	–
	600	1022	8·84	0·0899	Verlust! Viel freie Harns.	–
	2200	1014	15·65	0·123	–	61 *kg*
	2700	1012	13·57	0·149	–	–
	2000	1012	14·0	0·184	–	–
	1900	1012	13·89	0·159	–	–
	1200	1016	8·4	0·117	–	–
	1200	1024	10·08	0·173	–	–
do. + **420 *g* Thymus!**						
+ 1 × 0·3 Pyramidon	1400	1022	14·26	**0·290**	–	–
+ 3 × 0·3 „	1150	1022	13·04	0·088		
+ 4 × 0·3 „	1120	1020	15·68	0·167	–	62 *kg*
+ 4 × 0·3 „	1100	1012	10·78	0·114	–	–
+ 4 × 0·3 „	1620	1010	13·15	0·129	–	–
+ 4 × 0·3 „	1800	1010	12·09	0·166	–	–
+ 4 × 0·3 „	1800	1012	13·65	0·178	–	–

Dieser Fall schien mir nun als unkomplizierter Fall von Uratdiathese bei doppelseitiger Renoptose zur Prüfung des Purinstoffwechsels besonders geeignet, zumal hier irgendwelche sonstige den Purinstoffwechsel beeinflussende Momente, Alkohol, Blei, nicht in Frage kamen.

Die Patientin war während der ganzen klinischen Beobachtung (siehe vorstehende Tabelle) im Einzelzimmer.

Wie man aus dieser Beobachtung ersieht, sind die endogenen Purinwerte, die die Kranke ausscheidet, keineswegs herabgesetzt, im Gegenteil, sie bewegen sich eher an der oberen Grenze der Norm. Die einmalige Zulage von exogenen Purinen (420 *g* Thymus) wird prompt am selben Tage ausgeschieden, von Störung des Purinstoffwechsels im Sinne einer Harnsäureretention ist also keine Rede!

Eine Blutharnsäurebestimmung im Kolikanfall ergab keine erhöhten Harnsäurewerte.

Es ist uns ferner mehrfach gelungen, zu zeigen, daß Patienten mit Uratdiathese intravenös injizierte Harnsäure genau so ausscheiden wie Gesunde und nicht etwa wie Gichtische retinieren.

Die ältere Vorstellung von dem Zusammenhang der uratischen und der gichtischen Diathese, die seit Morgani und Sydenham auch heute noch von manchen Autoren vertreten wird, ist zurückzuführen auf die ehemalige, heute als falsch erwiesene Vorstellung, daß die Harnsäure im Urin der Gichtischen vermehrt sei. Lecorché bezeichnete sogar geradezu als das Charakteristische bei der gichtischen Diathese das Übermaß von Harnsäure im Urin. Von seinen 150 Gichtkranken hatten 48 Steinkoliken. Ebstein zählt unter 194 Gichtfällen 20 Fälle von Urolithiasis, davon 18 mit Uraten und 2 mit Oxalaten, und auch andere Autoren, die die Gicht und die Uratdiathese als Äußerung einer gemeinsamen gichtischen Diathese ansehen, stützen sich auf die relative Häufigkeit der Urolithiasis bei Gicht. Wir erwähnten bereits, daß darin kein Beweis erblickt werden kann. Es mag wohl häufig genug in dem Sinne ein Zusammenhang da sein, daß bei einer Störung im Sinne der gichtischen Purinausscheidungsinsuffizienz ein starker Fleischgenuß, der die Uratdiathese nach sich zieht, auch dem Ausbruch der gichtischen Erscheinungen Vorschub leistet. Daher kommt es wohl auch, daß in der Jugend die Uratdiathese eine Rolle spielen kann bei Leuten, die im höheren Alter gichtisch werden, wie Garrod es häufig beobachtet hat.

Die reinen Harnsäuresteine sind die häufigsten unter den Nierensteinen.

Die Uratsteine machen der röntgenographischen Darstellung oft erhebliche Schwierigkeiten, da sie wegen ihrer relativ geringen Dichte, oder aber wegen ihrer Bröckeligkeit zu durchlässig für Röntgenstrahlen sind. In solchen Fällen bringt die Pyelographie die Diagnose zuweilen weiter; bei der Kollargolfüllung des Nierenbeckens mittelst Ureterenkatheter kann dann ein durchlässiges Konkrement in dem dichten Kollargolschatten durch lichtere Aussparungen erkennbar werden (Eugen Joseph[1]).

Die **Therapie** der Uratdiathese ergibt sich aus den soeben ausgeführten Tatsachen. Es wird sich vor allen Dingen darum handeln, die absolute Menge der Harnsäure möglichst herunterzudrücken, die Acidität des Harns herabzusetzen, für reichliche Urinmengen zu sorgen und alle katarrhalischen oder entzündlichen Erscheinungen seitens der Harnwege zu verhindern, bzw. zu beseitigen.

Bezüglich der Quellen der Harnsäure im Körper verweise ich auf das bei der Gicht näher Ausgeführte. Wenn wir die Harnsäureausscheidung

[1]) Eugen Joseph, Med. Klin. 1919, Nr. 43.

verringern wollen, so müssen wir vor allem dafür sorgen, daß die Purinkörper in der Nahrung, die Muttersubstanzen der exogenen Harnsäure, möglichst reduziert werden. Dahin gehören das Fleisch und besonders die nucleoproteidreichen Organe (Thymus, Leber, Nieren, Gehirn u. s. w.).

Vor allen Dingen ist die Fleischnahrung bei der Uratdiathese zu beschränken, u. zw. nicht allein wegen der harnsäurevermehrenden Eigenschaft derselben, sondern auch wegen ihrer aciditätssteigernden Wirkung. Neben einer fleischarmen Kost ist die reichliche Heranziehung von Früchten erwünscht. Die pflanzensauren Salze des Obstes verbrennen im Organismus zu kohlensauren Salzen, die die Alkalescenz des Harns erhöhen. Daneben ist reichliches Trinken von alkalischen Brunnen, vor allem Fachinger, das 4·8 *g* Na. bic., Vichy-Célestin, das 7·3 *g* Na. bic. im Liter enthält, anzuempfehlen. Ihr Natriumbicarbonatgehalt befördert die Lösungsbedingungen für die Urinharnsäure (Posner u. Goldenberg[1], G. Klemperer[2]). Und zwar beginnt die deutliche Einwirkung, z. B. des Fachinger Brunnens, auf die Verminderung des freien Anteils der Harnsäure im Harn erst bei einer Zufuhr von wenigstens 400 cm^3 Brunnen pro Tag, und nach $1-1^1/_2$ Flaschen pro Tag pflegt die freie Harnsäure ganz zu verschwinden.

Diese Brunnen, zu denen auch Gießhübler, Biliner, Salzbrunner, Offenbacher u. a. gehören, oder aber eine in Wasser gelöste Gabe von $2^1/_2$ *g* doppeltkohlensaurem Natron werden am zweckmäßigsten zur Zeit des ersten Frühstücks, 2 Stunden vor und 5 Stunden nach der Mittagsmahlzeit und vor dem Zubettegehen genommen, aber nicht in den gefüllten Magen. Dann ist die Garantie, den Harn bei geeigneten Alkalescenzgraden zu erhalten, am größten. Das Natrium bicarbonicum kann auch durch die citronensauren Salze (Sandowsche Salze) ersetzt werden. Es erreicht seinen Zweck viel besser als die zu dem gleichen Zweck in den Handel eingeführten künstlichen Präparate, wie z. B. das leicht abführende, teure Uricedin. Alle Abführwirkung muß vermieden werden, da sie infolge der Wasserentziehung durch den Darm die Konzentration des Harns und damit die Ausscheidungsneigung der Harnsäure steigert. Auch die Lithionsalze wirken nicht anders und nicht besser als das doppeltkohlensaure Natron. Piperazin und Lysidin, die organischen Basen, lösen zwar im Reagensglas die Harnsäure, aber nicht im Urin. Harnsaures Piperazin und harnsaures Lysidin lassen sogar ihre Harnsäure beim Zusatz von Urin ausfallen (Klemperer).

Die formaldehydhaltigen Präparate, Urotropin, Citarin, Formamint, erscheinen in zu geringen Mengen im Harn, um dort die Harnsäure

[1]) Posner u. Goldenberg, Zeitschr. f. klin. Med. 1888, Bd. 13, S. 580. – [2]) G. Klemperer, Ther. d. Gegenw. 1904, S. 337.

als leichter lösliche Formaldehydharnsäure (His) in Lösung zu erhalten. G. Rosenfeld[1]) hat als Lösungsmittel für Uratsteine tägliche Harnstoffgaben von 10 *g* empfohlen, und zur Beförderung ihrer Ausschwemmung daneben vereinzelte Glyceringaben, u. zw. alle 6 Wochen 2 *g* pro 1 *kg* Körpergewicht, davon je $^1/_4$ in Tee oder Selterwasser in 2stündlichen Gaben.

v. Noorden[2]) hat gegen die Uratdiathese die Anwendung des kohlensauren Kalks empfohlen, ausgehend von der Erwägung, daß dadurch nicht allein durch die resorbierten Kalkmengen die Alkalescenz des Harns erhöht werde, sondern daß auch das Verhältnis der alkalischen Phosphate zu den sauren Phosphaten, welch letztere ja den Säuregrad des Harns bestimmen, günstiger werde, weil der nicht resorbierte Kalk im Darm dem Organismus Phosphorsäure entziehe. Bei Diarrhöen dürfte der kohlensaure Kalk besonders geeignet sein, das Na. bic. zu ersetzen. Man muß sich aber sehr hüten, worauf auch v. Noorden u. Klemperer hinwiesen, den Harn zu alkalisch zu machen, damit man nicht vom Regen in die Traufe kommt und das Ausfallen von Phosphatkonkrementen dadurch fördert. Am besten sucht man eine amphotere oder aber schwach alkalische Reaktion zu erreichen und gleichzeitig den Harn durch reichliche Flüssigkeitszufuhr möglichst zu verdünnen.

G. Klemperer hat den Nachweis erbracht, daß ein durch Trinken von Natriumbicarbonat oder Fachinger schwach alkalisch gehaltener Harn sogar im stande ist, Uratsteine zu lösen; es handelt sich dabei freilich nur um Zentigramme, die in Lösung gehen, aber durch dauernde rationelle Therapie wird man bei Anwesenheit von kleinen Konkrementen demnach auch die Hoffnung hegen dürfen, dieselben allmählich ganz in Lösung zu bringen oder so zu verkleinern, daß sie die natürlichen Wege passieren können.

Die Verabfolgung von Atophan und seinen Derivaten ist als contraindiziert zu betrachten.

Daß natürlich alle infektiösen Erscheinungen in den Harnwegen der sorgfältigsten Aufmerksamkeit und Bekämpfung bedürfen, ist selbstverständlich. Wiederholte Kuren in Karlsbad, Neuenahr, Tarasp, Wildungen, Vichy sind in der Therapie der Uratsteindiathese von Wert.

Bezüglich der chirurgischen Intervention sei auf das voraufgehende Kapitel verwiesen.

II.

Oxalatdiathese (Oxalurie).

Das **Wesen der Oxalatdiathese** (Oxalurie) beruht in einer auffälligen Neigung zur Ausscheidung von Oxalatkrystallen in den Harnwegen.

[1]) G. Rosenfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 52. – [2]) v. Noorden, Kongr. f. inn. Med. 1896; Handb. d. Stoffwechselpath., Bd. 2, S. 565.

Seitdem Prout im Jahre 1843 den Begriff eines besonderen klinischen Krankheitsbildes, das er als Oxalurie bezeichnete, zu schaffen suchte, welches sich durch charakteristische Symptome auszeichnen sollte, ist viel über dieses Kapitel diskutiert worden.

Gleich ihm haben Golding-Bird, vor allem Cantani u. a. ein bestimmtes klinisches Krankheitsbild zu konstruieren versucht, das mit vermehrter Oxalsäureausscheidung vergesellschaftet sein sollte.

So behauptet z. B. Cantani[1]) unter Anführung zahlreicher Krankengeschichten, daß die „Oxalurie" hauptsächlich in zwei Krankheitsformen auftrete: Einmal in der Form von Hypochondrie und Abmagerung, und zweitens als Neuralgien mit Furunkulosis. Die erstere Form, die er als charakteristischere bezeichnet, soll sich kennzeichnen durch allgemeines Unbehagen, Schlechtbefinden ohne genauere Präzision, Neigung zu Indigestionen, Druck im Epigastrium, Torpor und Dilatation des Magens, Dyspepsie, Säurebildung, Trägheit der Därme, Verstopfung, Flatulenz und Kolik. Als sehr hervorstechend bezeichnet er die nervösen Symptome: Magendruck nach der Mahlzeit, Reizbarkeit, exzessive Erregbarkeit, Eigensinn, Verstimmung, Melancholie, Hypochondrie, Mißtrauen, allgemeine Niedergeschlagenheit, Impotenz, Dilatation und Incontinenz der Blase, Brennen in der Urethra während des Urinierens, lähmungsartige Schwäche der unteren Extremitäten ohne Paralyse, Parästhesien, Abnahme der Geisteskräfte, Vergeßlichkeit, Apathie, mangelnde Willensenergie, Furcht vor einem unmittelbar bevorstehenden Tode, bisweilen bis zum Wahnsinn gehend, Selbstmordneigung. Rheumatische Schmerzen verschiedenster Art, besonders in Rücken- und Lendengegend Epigastrium, damit Hand in Hand zunehmende Kachexie mit Prostration der Kräfte, Trockenheit der Haut, Ausfallen der Haare. Dabei oxalatreicher Harn.

Die zweite klinische Form der oxalsauren Diathese soll mit Neuralgien und Furunkulose, Karbunkeln und Abszessen einhergehen und gleich der ersten Form mit drückenden Lendenschmerzen. Sie soll meist bei Fettleibigen vorkommen. Die Furunkel- und Asceßbildungen werden auf Thrombosierungen der Capillaren durch oxalsauren Kalk erklärt! Auch diese zweite Form kann mit nervösen Symptomen vergesellschaftet sein, die Abmagerung indessen spielt hier keine Rolle.

So das von Cantani gezeichnete Krankheitsbild der Oxalurie, das freilich, wie man sieht, nichts anderes darstellt als eine Kombination von neurasthenischen Symptomen!

Darum wurde auch schon frühzeitig von Gallois, Owen, Beneke

[1]) Cantani, Spez. Pathol. u. Therap. d. Stoffwechselkrankh. Aus dem Italienischen von Dr. S. Hahn. Berlin 1880, Bd. 2, S. 52.

u. a. das Vorkommen eines als Oxalurie zu bezeichnenden selbständigen Krankheitsbildes rundweg abgelehnt, und mit Recht! Ist doch gerade in späterer Zeit durch einwandfreie Untersuchungen mit zuverlässigen Methoden, ich nenne da vor allem die Untersuchungen von Mohr und Salomon[1]) sowie Klemperer u. Tritschler[2]), nachgewiesen worden, daß das Auftreten von Oxalatkrystallen im Harn keineswegs den Schluß auf erhöhte Oxalatauscheidung zuläßt, und daß oft genug die von Fürbringer[3]) als obere Grenze der normalen Oxalsäure ausscheidung des Menschen von 20 *mg* pro die bei sog. Oxalurikern längst nicht erreicht wird. Anderseits können Mengen von 20—30 *mg* Oxalsäure und mehr im 24stündigen Harn völlig in Lösung bleiben, so daß also trotz hoher Oxalatwerte keine Oxalurie zu stande kommt. Es ist also nicht die Oxalsäuremenge, die bei der Oxalurie pathologisch ist, sondern die Form, in der sie im Harn erscheint. Der Gesunde scheidet seine Oxalate in gelöster oder vorzugsweise gelöster Form aus, während der Oxaluriker seine Oxalate vorzugsweise in Krystallform ausscheidet.

Daß dauernde Ausscheidung der Oxalsäure in Form von Oxalkrystallen aber ein pathologischer Vorgang ist, lehrt die Erfahrung. Ich will zum Beweis dessen aus meinen zahlreichen Beobachtungen drei anführen, die das deutlich zu illustrieren vermögen:

Fall I.

Am 18. Januar 1908 suchte mich der frische, blühende, nichts weniger als neurasthenische 19jährige Sohn eines deutschen Arztes in Brasilien auf mit der Angabe, daß er vor 7 Jahren an einer Hüftgelenkseiterung mit Incision behandelt worden sei, wodurch im Laufe eines Jahres völlige Heilung erzielt worden sei. Von da ab bestand völliges Wohlbefinden bis zum September 1907. In diesem Monat traten zum erstenmal starke Hämaturien auf, das eine Mal 3 Tage nach einem Sturz aus der elektrischen Bahn auf Hände und Knie, welcher äußerlich nur eine leichte Kontusion am Knie zur Folge hatte, sonst aber das Wohlbefinden nicht gestört hatte. Unter starken Schmerzen in der Harnröhre und Blasengegend trat dann eine ziemlich profuse Hämaturie auf. Im selben Monat des Abends nach einem Theaterbesuch heftige Schmerzen in der Blasengegend und Harndrang, der die ganze Nacht dauerte, bis am folgenden Morgen tropfenweise Blut aus der Harnröhre entleert wurde. Dann hörte der Harndrang allmählich auf, aber es traten am Schluß jeder Miktion krampfartige Schmerzen in der Blasengegend ein und ein paar Tage später abermals eine starke Hämaturie nach längerem Spaziergang. Nach dieser Hämaturie verschwand das Blut wieder aus dem Harn. Es wurde nun von seiten des behandelnden Arztes eifrig nach Tuberkelbacillen im Harn gesucht, aber ohne Erfolg. Die Schmerzen und das Drängen in der Blase, besonders beim Stehen, hörten nicht auf und so entschloß sich Patient denn zur Europareise, um von seinem Leiden befreit zu werden. Er suchte zunächst chirurgische Hilfe, da

[1]) Mohr u. Salomon, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 70. — [2]) Klemperer u. Tritschler, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 44, S. 337; Klemperer, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 52. — [3]) Fürbringer, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1876, S. 143.

der behandelnde Arzt ihm schriftlich mitgegeben hatte, daß an der Nierentuberkulose nicht zu zweifeln sei. Es wurde der Ureterenkatheterismus ausgeführt, Röntgenplatten von den Nieren aufgenommen, die Pirquetsche Cutanreaktion auf Tuberkulose ausgeführt, aber alles ohne irgendwelches Resultat. Darum wurde er zunächst aus der chirurgischen Beobachtung entlassen, mit der Weisung, im Falle einer Blutung sich wieder zu melden.

Patient unternahm darauf eine Reise nach Stockholm, und während derselben stellte sich eine erneute, freilich nicht sehr schwere Blutung ein, die den Patienten veranlaßte, sich bei mir in klinische Beobachtung zu geben.

Ich fand bei dem jungen Mann, der, abgesehen von einer leichten Versteifung im Hüftgelenk, organisch völlig gesund war, im makroskopisch nicht mehr blutig verfärbten Harn noch vereinzelte rote Blutkörperchen, spärliche Leucocyten und Epithelien der höheren Harnwege, vor allem aber ein auffällig massenhaftes Auftreten von oxalsaurem Kalk in der Briefkuvert-Krystallform. Die Quantität des täglichen Oxalsäurenniederschlages entsprach völlig den subjektiven Beschwerden. Waren solche nicht vorhanden, so pflegte auch die jeweilige Urinportion oxalatarm zu sein. Je stärker das Brennen und die Schmerzen in der Urethra und der Harndrang, um so reichlicher das Sediment!

Es lag also nahe, hier an Oxalatdiathese zu denken, zumal die eingehendsten Untersuchungen ergeben hatten, daß von einer Tuberkulose keine Rede war. Die Röntgenaufnahme der Blase ergab mir dann auch einen sehr scharf konturierten, etwa kirschgroßen Schatten von starker Intensität, der die Annahme eines Oxalatsteines in der Blase so gut wie sicherstellte, und der der Ureterensondierung und den früher aufgenommenen Nieren-Ureterplatten entgangen sein mußte.

Die operative Entfernung des Steines durch Sectio alta (Prof. König) geschah am 21. Januar 1908. Der Stein erwies sich als kirschgroßer, runder, reiner Oxalatstein.

Auch nach dem operativen Eingriff blieb die Oxalurie unverändert, bis eine oxalatfreie Diät und Magnesiatherapie dieselbe völlig zum Schwinden brachte.

In diesem Fall hatte also eine dauernde Ausscheidung von Oxalatkrystallen im Laufe der Zeit bei einem sonst gesunden, kräftigen Jüngling zum Entstehen von Blasensteinen und Hämaturien Veranlassung gegeben, die zu schwerer Störung der Gesundheit führten und den operativen Eingriff notwendig machten.

Unter meinen klinischen Beobachtungen ist eine, bei welcher die Oxalurie sogar tödliche Folgen hatte:

Fall II.

Eine junge Frau wurde infolge von Hämaturie in extremis ausgeblutet, moribund auf die Abteilung eingeliefert. Die Obduktion ergab das Bestehen einer Hufeisenniere mit zwei getrennten Nierenbecken. In einem derselben hatten zahlreiche kleine, außerordentlich spitzige Oxalatkrystalle derartige Schleimhautverletzungen herbeigeführt, daß dadurch tödliche Hämaturien erfolgten.

Die Oxalatdiathese ist unter den steinbildenden Diathesen der Harnwege relativ häufig. So waren beispielsweise unter den letzten 80 Fällen von Nephrolithiasis meiner Klinik in der Zeit von 1921 bis 1924 18 Fälle, in denen Oxalatkonkremente nachgewiesen werden konnten. Die Nephrolithiasis der Kinder beruht fast stets auf Oxalatdiathese:

Fall III.

So beobachteten wir z. B. auf der Abteilung einen 11jährigen Knaben, der nach Aussage der Mutter seit mehreren Wochen über Schmerzen im Unterleib klagte, vornehmlich beim Urinieren, aber auch beim Stuhlgang. Seit 24 Stunden plötzliche Urinverhaltung!

Bei dem sonst ganz gesunden, normal entwickelten, nicht fiebernden Knaben fanden sich im Urin reichliche Oxalatkrystalle mit einzelnen Leukocyten und Epithelien der Harnwege. Beim Versuch zu bougieren wurden in dem hinteren Teil der Urethra sehr heftige Schmerzen geäußert und der Metallkatheter verursachte daselbst ein deutliches Steinknirschen. Die Röntgenaufnahme der Blase war ergebnislos, und am folgenden Tage vermochte man in der Pars pendulae urethrae von außen ein knirschendes Konkrement zu fühlen. Die Röntgenaufnahme des Penis ergab, daß es sich um ein traubenförmiges, kleines Konkrement von hoher Dichte — offenbar ein Oxalatstein — handelte, der in der Pars pendulae eingeklemmt war, in der Narkose extrahiert wurde, und sich als reiner Oxalatstein erwies. Nun erst war die Cystoskopie möglich, die außer leichten Reizerscheinungen in der Blase keinen weiteren Befund ergab, und die Röntgenaufnahme ergab keinen Steinschatten. Es traten dann nach ca. 3 Wochen nochmals vorübergehende Schmerzen mit leichter Behinderung der Urinentleerung auf, und bei der cystoskopischen Untersuchung konnten wir einen kleinen Steinschatten erkennen, der als kleiner Rest von Konkrementbildung zu deuten war. Unter oxalsäurefreier Diät und Magnesiatherapie verschwanden alle Beschwerden sowie die Oxalurie und es trat dauerndes Wohlbefinden ein. Mein damaliger Assistent Dr. Lomnitz prüfte die Oxalsäureausscheidung unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen (Salkowskische Bestimmungsmethode):

Datum	Ernährung	Urinmenge	Reaktion	spec. Gew.	Oxalsäure *mg*	Sediment
27. Sept.	oxalsäurefrei: 1000 *g* Haferschleim, 450 *g* Fleisch, 100 *g* Weißbrot, 40 *g* Butter	2000	s.	1011	44·2	Oxalate!
28. „	do.	1080	„	1013	11·1	„
29. „	gemischte Kost ohne Gemüse	1030	„	1015	13·1	„
30. „	oxalsäurereiche Diät: 40 *g* Kakao, 500 *g* Vollmilch, 300 *g* Fleisch, 400 *g* Spinat, Zwiebacke	1580	„	1012	15·9	„
1. Okt.	do.	790	„	1018	51·4	„
2. „	gemischte Kost ohne Gemüse	380	„	1014	47·2	„
3. „	wie am 27. Sept. (oxalsäurefrei)	2140	„	1016	139·4	„
4. „	do.	2080	„	1011	96·2	„

Nachdem nun der Kranke 18 Tage lang unter oxalsäurearme Diät und Magnesiatherapie gestellt war, erfolgte eine weitere quantitative Beobachtung:

Datum	Ernährung	Urinmenge	Reaktion	spec. Gew.	Oxalsäure *mg*	Sediment
22. Okt.	oxalsäurefreie Diät (genau wie am 27. Sept.) + 2 *g* Magnesia	1480	s.	1018	12·6	kein Oxalatsediment
23. „	do.	1100	„	1018	13·6	„
24. „	do. ohne Magnesia	1550	„	1019	24·2	„
25. „	„ „ „	1650	„	1018	23·0	„
26. „	oxalsäurereiche Diät (genau wie am 30. Sept.) ohne Magnesia	1400	„	1019	14·4	„
27. „	oxalsäurefreie Diät ohne Magnesia	2400	„	1013	15·6	„
28. „	do.	1820	„	1012	22·6	„
29. „	do.	1020	„	1014	23·4	„
30. „	oxalsäurereiche Diät + 2 *g* Magnesia	1000	„	1020	16·1	„
31. „	oxalsäurefreie Diät	1420	„	1020	22·9	„
1. Nov.	do.	1650	„	1020	19·9	„

Wir sehen aus diesen letzten Beobachtungsreihen an einem ausgesprochenen Oxaluriker mit normalen Säureverhältnissen des Magens folgendes: Die Ausscheidung der Oxalsäure bei oxalfreier Nahrung bewegt sich ungefähr in normalen Grenzen; wenn wir von dem ersten Tag absehen, in dem noch die Nachwirkung vorausgegangener oxalsäurehaltiger Nahrung zu erkennen ist, schied der Knabe bei oxalsäurefreier Nahrung 11·1, bzw. 13·1 *mg* Oxalsäure aus. Auffällig hohe Werte wurden dann durch Kakao- u. Spinatzulagen erreicht, u. zw. nicht am Spinattag selbst, welcher nur wenig höhere Werte ergibt, sondern an dem ersten, dem zweiten und dritten Nachtag! Von 2mal 400 *g* Spinat werden nach Klemperer u. Tritschler 2mal 0·44 *g* Oxalsäure gelöst, von 80 *g* Kakao sind höchstens 0·07 *g* Oxalsäure als resorbiert in Rechnung zu stellen, also insgesamt 0·95 *g*. 20% müßten nach ihren Untersuchungen im Urin davon wiedergefunden werden, also in unserm Fall 190 *mg* höchstens. Wenn wir 13·1 *mg* als Oxalsäurewert bei oxalsäurefreier Nahrung annehmen, so hätte unser Kranker in den 2 Spinattagen und 3 Nachtagen aber 284·6 *mg* mehr ausgeschieden! Somit hätte er demnach mindestens 30% der Oxalsäurezufuhr im Harn wieder

eliminiert, also einen abnorm hohen Bruchteil! Außerdem fällt auf, daß er aber durch mehrere Tage hindurch nach der Oxalsäurezufuhr sehr hohe Ausfuhrzahlen hat, noch am drittfolgenden Tage, vermutlich wird er auch am 4. Tage die normalen Werte noch nicht wieder erreicht haben, und deshalb ist die obige Prozentzahl der ausgeschiedenen Oxalsäure in unserem Falle in Wirklichkeit wohl noch größer als 32·6%. In der zweiten Reihe fällt auf, daß die Werte nach der Oxalsäurezufuhr lange nicht mehr die Höhe erreichen wie in der ersten Reihe, und man wird zur Annahme gezwungen, daß der Grund dafür in der 18 Tage hindurch durchgeführten oxalfreien Diät- und Magnesiatherapie liegt. Die Ausscheidung der exogenen Oxalsäure erfolgt auch hier wieder verspätet am 2. und 3. Tag nach dem Oxalsäuregenuß, während sie am Oxalsäuretag selbst kaum über das endogene Niveau erhöht erscheint. Aber die exogene Oxalsäureausfuhr bewegt sich nun quantitativ innerhalb der normalen Grenze! Dabei ist das in der ersten Reihe stets vorhandene Oxalsediment in der zweiten Reihe völlig verschwunden.

In diesem Falle von kindlicher Oxalurie mit Oxalatsteinbildung bestand also eine besonders hochgradige alimentäre Oxalsäureausfuhr, welche durch mehrwöchige diätetische Behandlung zu einer völlig normalen wurde, wobei alle Beschwerden und vor allem auch das Krystallsediment verschwanden.

Ob darin etwas Gesetzmäßiges liegt, ist auf Grund dieser einen Beobachtung noch nicht mit Sicherheit zu sagen, weitere gleichsinnig durchgeführte Beobachtungen in größerer Zahl wären sehr erwünscht.

Jedenfalls geht aus diesem Stoffwechselversuch die Zweckmäßigkeit der gleich zu erwähnenden therapeutischen Maßnahmen hervor.

Es ist nicht die Oxalurie als solche, sondern die Produkte derselben, die Oxalatkrystalle und die aus ihrer Konglomeration hervorgehenden Konkremente, welche zu mechanischen Ursachen von Krankheitserscheinungen werden. Daher ist auch die Bezeichnung dieser Stoffwechselstörung als „Oxalatdiathese" zweckmäßiger denn als „Oxalurie". Die kleinen, spitzigen, harten Krystalle irritieren die Schleimhaut der Harnwege, so daß über Brennen in der Harnröhre, Brennen und Schmerzen in Blasen- und Nierengegend geklagt wird, während die größeren Konkremente klinische Erscheinungen hervorrufen, die sich in nichts von denen der Urolithiasis überhaupt unterscheiden, höchstens daß sie noch leichter wegen ihrer oft scharfkantigen und harten Beschaffenheit Blutungen machen als die glatteren Konkrementformen anderer steinbildender Diathesen, und daß sie bei Kindern und ganz jugendlichen Personen auftreten, die zu anderen steinbildenden Diathesen weniger neigen.

Darum ist es von großer praktischer Bedeutung, die Oxalurie zu erkennen und durch geeignete Therapie zu beseitigen. Die operative Therapie beseitigt ja nur das Produkt der Diathese, welches sich immer wieder neu bilden wird, wenn die Diathese selbst nicht erfolgreich bekämpft wird.

Wenn wir die leicht erkennbaren briefkuvertförmigen Tetraeder, die von winziger bis zu ansehnlicher Größe ausgebildet sein können, im Harn antreffen, so ist damit noch nicht gesagt, daß wir einen Fall von Oxalurie vor uns haben. Es kann sich um vorübergehende krystallinische Abscheidung von physiologischer Oxalsäure im Urin handeln, wie sie besonders dann auftritt, wenn die Nahrung oxalsäurereich ist. Erst eine gewisse Konstanz des krystallinischen Sediments auch bei oxalatarmer Nahrung erlaubt die Diagnose der Oxalurie, wobei es auf die Menge der 24stündigen Gesamtausscheidung nicht ankommt. Gegen Verwechslung mit Kochsalzkrystallen schützt man sich im Zweifelsfalle leicht durch Unterfließenlassen von Wasser unter das Deckglas, wodurch die NaCl-Krystalle sich auflösen. Auch die Unlöslichkeit der Oxalatkrystalle in Essigsäure schützt vor Verwechslung atypischer Formen mit Calciumcarbonatkrystallen. Die typischen stark lichtbrechenden tetragonaloktaedrischen Briefkuverte sind ja an sich schon leicht erkennbar. Indessen vermögen die Oxalate auch in sog. Hantelformen auszukrystallisieren, deren endständige Kugeln radiäre Streifung erkennen lassen und deren Identität zuweilen auf die erwähnte Weise festgestellt werden muß.

Diese Krystallformen stellen das Calciumsalz der Oxalsäure

$$\begin{array}{l} CO \cdot OH \\ | \\ CO \cdot OH \end{array}$$

dar, einer zweibasischen, im Pflanzenreich weit verbreiteten Säure, wo sie als saures Kaliumsalz oder Kleesalz:

$$\begin{array}{l} CO \cdot OH \\ | \\ CO \cdot OK \end{array}$$

vorkommt, als Magnesia- und vor allem als Kalkverbindung:

$$\begin{array}{l} CO \cdot O \\ | \qquad\quad > Ca \\ CO \cdot O \end{array}$$

Die Oxalatverbindungen im Harn bestehen fast ausschließlich aus dem an sich unlöslichen Kalkoxalat. Daneben kommen andere Oxalsäureverbindungen quantitativ jedenfalls nicht in Betracht, wenn auch vielleicht das Vorkommen der Oxalsäure in Form leicht löslicher Alkalioxalate sowie als präformierte Harnstoffpaarung: Oxalursäure: $NH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CO\,OH$, u. zw. in Form des Ammonsalzes (E. Schunk,

Neubauer, E. Salkowski) möglich ist. Die Kalkverbindungen der Oxalsäure kommen praktisch jedenfalls allein in Frage, und Klemperer u. Tritschler sind sogar der Meinung, daß alle Oxalsäure des Urins an Kalk gebunden ist. In dieser Form bestimmen wir sie auch in der Analyse.

Wie kommt es nun, daß das an sich unlösliche Kalkoxalat im Harn teilweise oder sogar auch ganz in Lösung gehalten werden kann? Es ist keine Frage, daß dabei das saure phosphorsaure Natron des Harns eine wesentliche Rolle spielt, worauf Modermann, Neubauer, Kühne u. a. aufmerksam gemacht haben. Der Gehalt des Harnes an saurem phosphorsauren Natron bestimmt bekanntlich seine Acidität, und so hat man denn auch von jeher einen möglichst sauren Harn als günstigste Lösungsbedingung für die Oxalate betrachtet. Indessen weiß jeder, daß wir gerade in den sauersten Harnen, welche reichlich freie Harnsäure enthalten, nicht selten verhältnismäßig reichlich Oxalatkrystalle finden. Die Anwesenheit des zweifach sauren Phosphats kann also nicht die alleinige Ursache der Lösung sein. Klemperer u. Tritschler glaubten, daß die Magnesiasalze im Harn stark lösend auf oxalsauren Kalk wirken und daß diejenige Zusammensetzung des Harns für die Lösung der Oxalate am günstigsten sei, welche neben einem hohen Gehalt von sauren Phosphaten verhältnismäßig viel Magnesia und wenig Kalk enthalte, womöglich so, daß in 100 cm^3 Urin mehr als 20 *mg* Magnesia und weniger als 20 *mg* Kalk enthalten sind. Das zu erstrebende Verhältnis zwischen beiden sei also bei geringen Kalkmengen mindestens $CaO:MgO = 1:0{\cdot}8$.

Lichtwitz[1]) ist freilich der Meinung, daß die Versuchsprotokolle von Klemperer und Tritschler ihre Schlußfolgerungen nicht rechtfertigen und hält den Beweis für den Einfluß der Magnesiasalze auf die Löslichkeit des Calciumoxalats nicht für erbracht. Er sieht das Auftreten von Calciumoxalatsediment hauptsächlich als Folge eines fehlenden Kolloidschutzes an. Das erklärt auch das Nebeneinandervorkommen von Sedimenten im Harn, die ganz verschiedene Zusammensetzung und ganz verschiedene Löslichkeitsbedingungen haben.

Die viel umstrittene Frage nach der **Herkunft der Oxalsäure** ist heute so ziemlich aufgeklärt.

Wir wissen heute, daß die Oxalsäure, ganz ähnlich wie die Harnsäure, zum Teil exogener, zum Teil endogener Natur ist. Die **exogene Oxalsäure** entstammt den Oxalaten der Nahrung, besonders der pflanzlichen. Es sind nicht allein die präformierten Oxalate der pflanzlichen Nahrung, welche als Quelle der exogenen Harnsäure zu betrachten sind, sondern es kommen als Oxalsäurebildner auch der Leim (Lommel[2],

[1]) L. Lichtwitz, Kraus-Brugsch, Bd. 1, S. 1. — [2]) Lommel, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899, S. 599.

Stradomsky[1], Mohr u. Salomon[2]) in Betracht, u. zw. wie Klemperer u. Tritschler bewiesen haben, infolge seines Gehaltes an Glykokoll, das im Organismus, ebenso wie die damit verwandten Substanzen des Kreatins und Kreatinins, in Oxalsäure übergehen kann. Das erklärt auch, warum das Fleisch die Oxalsäure des Harns zu vermehren vermag, trotzdem es, wie der Leim, keine präformierte Oxalsäure enthält.

Kohlenhydrate und Fette können zwar durch Oxydation im Reagensglas Oxalsäure liefern, und Paul Mayer hat z. B. aus der Glykuronsäure durch Einwirkung isolierter Leber Oxalsäure gewonnen, ob aber diese Substanzen auch im Stoffwechsel alle als Oxalsäurequellen in Frage kommen, erscheint sehr zweifelhaft. Jedenfalls geht aus Untersuchungen von Wesley Mills[3]), Lüthje[4]), Salkowski[5]) u. a. hervor, daß die Kohlenhydrate und Fette die Oxalsäurebildung im Stoffwechsel beschränken, aber nicht steigern.

Die Oxalate der Nahrung werden normalerweise nur zu einem kleinen Teil resorbiert und 1—2 Zehntel der Nahrungsoxalate sind im Harn und Kot nachweisbar, weitaus die Hauptmasse, etwa 8—9 Zehntel, wird durch die Darmbakterien zerstört (Klemperer u. Tritschler). Die Oxalate der Nahrung werden nur insoweit resorbierbar, als sie durch die Salzsäure des Magens gelöst werden. Wird die Magensäure dagegen durch kohlensauren Kalk neutralisiert, so wird überhaupt keine Oxalsäure resorbiert und die Oxalsäurekurve des Harns bleibt unbeeinflußt.

Auch bei Zufuhr von reiner Oxalsäure gelang es Klemperer und Tritschler nicht, die Oxalatausscheidung in 24 Stunden höher als auf 55 *mg* zu steigern. Nach meinen eignen diesbezüglichen Erfahrungen an drei quantitativ bearbeiteten Oxalsäurevergiftungen kann freilich bei größerer Oxalsäurezufuhr die Oxalatausscheidung beträchtlich höher werden:

Fall I.

So wurde am 17. November 1908 ein 20jähriges Mädchen auf meiner Abteilung aufgenommen, das vor 3 Jahren 6 Wochen lang wegen Magengeschwür behandelt worden ist, seitdem aber keine Magenbeschwerden wieder verspürt hat. Abends um 7 Uhr schluckte sie ca. 15 *g* Kleesalz in heißem Kaffee. Gleich darauf heftiges blutiges Erbrechen und nach $^3/_4$ Stunden Magenspülung durch herbeigerufenen Arzt. 5 Stunden nach der Oxalsäureaufnahme wurde sie bei uns kollabiert und pulslos eingeliefert. Es wurde sofort eine zweite Magenspülung durchgeführt, die etwas blutigen Schleim herausbeförderte, und dann 20 *g* Magnesia usta, mit Wasser verrührt, in den Magen gegeben, neben subcutanen Excitantien.

Es waren zunächst nur leichte Schwellungen des Rachenringes nachzuweisen, am nächsten Tag aber trat bei vollkommener Anurie ein Ödem des Gesichts, vor allem

[1]) Stradomsky, Virchows Archiv 1901, S. 304. — [2]) Mohr u. Salomon, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 70, S. 486. — [3]) Wesley Mills, Virchows Archiv, Bd. 99, S. 305. — [4]) Lüthje, Zeitschr. f. klin. Med. 1898, S. 271. — [5]) E. Salkowski, Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 20.

der Lider und leichtes Knöchelödem auf. Dabei wurde morgens ein blutiger, besonders übelriechender Stuhl mit Schleimhautfetzen und in der Mittagszeit abermals ein ruhrartiger Stuhl entleert. Weder hierin noch in dem durchfälligen Stuhl des nächsten Tages wurden Oxalatkrystalle gefunden. Auch mit dem Katheter konnte an diesem Tage kein Harn gewonnen werden.

Erst am 19. November wurden zum erstenmal 200 cm^3 Urin mit dem Katheter aus der Blase entleert, von schwer nephritischer Beschaffenheit (blutig, mit reichlichen Cylindern aller Art und $^3/_4$‰ Albumen).

Erst nach einigem Stehen traten Oxalatkrystalle im Sediment auf. Auch in der Folge waren – unter der fortgesetzten Magnesiatherapie – nur ganz vereinzelte Oxalatkrystalle im Harn zu finden.

Die Nephritis besserte sich schnell, so daß die Kranke auf ihren Wunsch am 14. Tage mit Spuren von Albumen, aber freilich noch reichlichen Formbestandteilen im Harn (Epithelcylinder, granulierte Cylinder, Epithelien) entlassen wurde.

Die von meinem damaligen Assistenten Dr. Jorns durchgeführten Harnanalysen (Oxalsäurebestimmungen nach Salkowski) ergaben folgendes:

Datum (November)	Diät		Urin				
			Menge	Reakt.	spec. Gew.	Alb.	Oxals. in *mg*
17. abds. bis 18.	15 *g* Kleesalz	Magnesia 20·0	0	–	–	–	–
18./19.	Nur Flüssigkeiten	Magnesia 3 mal tägl. 1 Teelöffel	0	–	–	–	–
19./20.	„	„	530	s.	1008	$^3/_4$‰	126·1
20./21.	„	„	800	„	1006	$^1/_2$‰	66·5
21./22.	„	„	1300	„	1004	+	98·8
22./23.	„	„	1330	„	1005	Spur	91·8
23./24.	„	„	1360	„	1005	„	83·5
24./25.	„	„	2100	„	1005	„	135·7
25./26.	„	„	2050	„	1007	?	**150·9**
26./27.	Gemischte Kost		2100 Verlust?	„	1007	?	132·3
27./28.	„		1700	„	1010	?	33·0
28./29.	„		2400	„	1010	?	49·0
29./30.	„	2 × 200 Spinat	2700	„	1010	?	64·8

Wie groß die Resorption von Kleesalz war, ist hier natürlich schwer zu sagen. Von den 15 *g*, die geschluckt wurden, müssen durch das sofortige Erbrechen und die Magenspülung sicher wieder erhebliche Mengen entfernt worden sein. Daß die Mengen trotz allem beträchtliche gewesen sein müssen, beweist die schwere akute, mit anfänglicher Anurie einhergehende Nephritis.

Jedenfalls sieht man, daß bei dieser „alimentären Oxalurie“ 8 Tage hindurch sehr reichliche Oxalatmengen im Harn wieder ausgeschieden worden sind, bis zu 150·9 *mg* pro Tag! Und zwar wurden die höchsten Werte erreicht, als die Diurese wieder anstieg und die schweren nephritischen Erscheinungen sich besserten.

Durch Superposition von 400 *g* Spinat werden wieder am letzten Tage 64·8 *mg* ausgeschieden.

Fall II.

Ganz ähnlich beobachteten wir in einem zweiten Fall von Oxalsäurevergiftung, daß die noch höheren Oxalsäurewerte im Harn erst erschienen, nachdem die toxische Nephritis abgeheilt war; auch hier überschritten dann die Werte erheblich den Klemperer-Tritschlerschen exogenen Höchstwert von 55 *mg*.

39jähriger Krämer, nahm am 8. Februar 1909 um 12 Uhr mittags in suicidaler Absicht für 10 Pfennig Kleesalz in einem Glas Bier. Gegen 4 Uhr nachmittags wurde er von einem Schutzmann auf der Straße aufgefunden und nach der Wache gebracht, wo er mehrmals heftig erbrach.

Um 10 Uhr abends auf der Abteilung eingeliefert. Daselbst wurde sofort Magenspülung vorgenommen und reichlich aufgeschwemmte Magnesia carbonica eingegossen, die aber wieder erbrochen wird. Am nächsten Tage abermals reichliche Magnesiagabe.

Im spärlichen Urin reichliche granulierte und hyaline, mit Fetttröpfchen besetzte Cylinder, reichliche Epithelien der Harnwege, reichliche Eiweißausscheidung. Am 9. Tag war die Nephritis geheilt! Im Urin waren während der ganzen Beobachtungszeit nicht ein einzigesmal Oxalatkrystalle im täglichen Zentrifugat des Harnes sichtbar!

Die nach Abklingen der Vergiftungserscheinungen durch PF. geprüfte sekretorische und motorische Funktion des Magens war normal.

Normale Mengen, fr. HCl 25, ges. Acid. 55.

Die Oxalsäureausfuhr gestaltete sich nach den Analysen meines Assistenten Dr. Lomnitz folgendermaßen:

Datum (Februar)	Nahrung	Medikamente	Urin				
			Menge	spec. Gew.	Alb.	Oxals. in *mg*	
9.	Milch, Weißbrot, Eier	Magn. carb.	150	1014	+	–	
10.	"	Magn. carb. 0·24 Euphyllin subcut.	500	1012	+	21·2	
11.	"	Spec. diuret.	625	1013	1‰	59·7	
12.	"	"	775	1010	+	77·6	
13.	"	"	1700	1010	+	59·5	PF.: normal fr. HCl 25, ges. 55.
14.	"	"	2675	1008	?	146·2	
15.	"	"	3300	1009	?	194·6	
16.	Gemischte Form	"	3350	1009	–	222·4	Nephritis geheilt!
17.	"	"	3175	1010	–	238·1	
18.	"	"	2975	1009	–	220·3	
19.	"	"	2375	1010	–	173·3	
20.	"	"	2500	1010	–	100·3	
21.	"	"	2575	1010	–	–	
22.	"	"	2400	1009	–	–	
23.	"	"	2700	1009	–	69·3	

Fall III.

In einem dritten Falle hatte ein 17jähriger Hebephreniker (die anamnestischen Angaben sind nicht zuverlässig) am 14. September, nachmittags 4 Uhr, angeblich sechs Eßlöffel Kleesalz in einer Tasse Kaffee in selbstmörderischer Absicht genommen. Gleich darnach trat Erbrechen auf. Der herbeigerufene Arzt ließ heiße Milch trinken. Um 8 Uhr abends Einlieferung ins Krankenhaus.

Der Aufnahmestatus ergab keine sichtbaren Verätzungen der Schleimhäute, Brust- und Bauchorgane normal. Blutdruck $^{85}/_{100}$ (Riva-Rocci), normaler, regelmäßiger Puls.

Der Urin wies geringe Mengen von Albumen auf, die auch in den folgenden Tagen $^1/_2$‰ nicht überstiegen und vom 11. Tage an wieder verschwanden. Außerdem vereinzelte hyaline Cylinder sowie rote und weiße Blutkörperchen. Daneben war reichlich oxalsaurer Kalk in Briefkuvertform sowie Hantelform, wobei die beiden Kugeln, aus denen sich die Hanteln zusammensetzten, exquisit radiäre Streifung darboten. Diese Hantelform war vom 3. Tag an nicht mehr vorhanden, nur noch gewöhnliche Krystallformen in reichlicher Anzahl. Vom 7. Tag an fehlten auch diese.

Auch hier wurde in den ersten 5 Tagen der Urin quantitativ gesammelt und die Oxalsäureausscheidung von Dr. Lomnitz geprüft.

	Diät	Urin				
		Menge	Reaktion	spec. Gew.	Albumen	Oxalsäure in *mg*
1.	2 *l* Milch, Weißbrot	700	s.	1012	—	3·67
2.	„	950	„	1013	$^1/_2$‰	6·10
3.	„	1280	„	1010	$^1/_2$‰	51·04
4.	„	1780	„	1011	$^1/_4$‰	5·65
5.	„	2130	„	1011	$^1/_4$‰	4·95

In diesem Fall ist zweifellos auch nach dem klinischen Bilde die resorbierte Oxalsäuremenge viel kleiner gewesen, und hier deckt sich die beobachtete Höchstausscheidung mit der von Tritschler u. Klemperer beobachteten Zahl nach experimenteller Oxalsäurezufuhr.

Wie gefährlich die Oxalsäure den Nieren ist, wird durch alle drei Fälle deutlich illustriert.

Reichliche Anwesenheit von HCl im Magen steigert also bei oxalatreicher Nahrung die Oxalsäure des Harns, worauf schon Esbach hingewiesen hat.

Die Resorption der gelösten Oxalsäure ist nur im Magen und im sauren Teil des Duodenums möglich. Im alkalischen Darmabschnitt wird sie wieder in unlösliches Kalkoxalat verwandelt und so unresorbierbar.

Die resorbierte Oxalsäure wird im Stoffwechsel nicht weiter abgebaut, sondern sofort zu oxalsaurem Kalk umgesetzt und unverändert wieder ausgeschieden, wenigstens zum größten Teil. Zwar haben Salkowski[1]) u. Cipollina[2]) nachgewiesen, daß Oxalsäure durch Organbrei zerstört werden kann, indessen deuten die Beobachtungen von

[1]) Salkowski, Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 20. — [2]) Cipollina, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 20.

Klemperer u. Tritschler, nach welchen subcutan injizierter oxalsaurer Kalk quantitav als solcher wieder ausgeschieden wurde, darauf hin, daß das Calciumoxalat für den intermediären Stoffwechsel so gut wie unangreifbar ist.

Außer dieser, den Pflanzenoxalaten, dem Glykokoll und Kreatin entstammenden, exogenen Oxalsäure wird im Harn auch **endogene Oxalsäure** ausgeschieden, d. h. Oxalsäure, die nicht in der Nahrung ihren Ursprung hat, sondern im Körper selbst. Am besten beweist das wohl die von Lüthje gemachte Beobachtung, der zufolge ein Hund auch am 12. Hungertage noch 7 *mg* Oxalsäure ausschied. Auch die Beobachtungen von Fürbringer, Lüthje, Lommel, Mohr u. Salomon, Klemperer u. Tritschler zwingen alle zu dem Schluß, daß im intermediären Stoffwechsel des Menschen endogene Oxalsäure entsteht, und Minkowskis[1]) Anschauung, daß es nur eine alimentäre Oxalurie gäbe, läßt sich nicht aufrecht erhalten. Die Menge derselben beträgt nach Beobachtungen von Fürbringer bei oxalsäurefreier Kost ca. 20 *mg* pro die. Die Zahlen von Dunlop (17 *mg*) u. Autenrieth (15 *mg*) kommen dem nahe.

Diese endogene Oxalsäure hat ihren Ursprung wohl in den Leimsubstanzen (Glykokoll) des Körpers, ferner dem Methylglykokoll oder Kreatinin der Muskeln, vielleicht auch in der Glykocholsäure der Galle (Klemperer u. Tritschler). Die Harnsäure bildet zwar außerhalb des Körpers, bei der Behandlung mit schmelzenden Alkalien (Wöhler), als auch mit Eisenchlorid sowie bei der Digestion mit Organbrei (Salkowski, Cipollina) und endlich bei der Digestion mit Blut (Klemperer u. Tritschler) Oxalsäure, indessen läßt sich eine Steigerung der Oxalsäureausscheidung durch Purindarreichung in Form von Thymus oder Pankreas nicht mit Sicherheit nachweisen (Lüthje, Mohr und Salomon, Stradomsky), und Klemperer u. Tritschler haben auch durch direkte Harnsäurefütterung beim Menschen die Oxalsäureausscheidung nicht vermehren können. Somit ist es sehr unwahrscheinlich, daß die Harnsäure im Stoffwechsel in direkter Beziehung zur Oxalsäure steht.

Nach Beobachtungen von Loeper[2]) übersteigt der Oxalsäuregehalt im Blut nicht 0·01 *g* in 1000 Trockensubstanz. Ob vermehrter Oxalsäuregehalt mit Gelenkaffektionen in Zusammenhang gebracht werden darf, wie er meint, scheint mir zweifelhaft.

Als zufälliger Befund ist die Ausscheidung von Oxalatkrystallen bei den verschiedensten Krankheiten festzustellen; mit einer gewissen

[1]) Minkowski, Handb. d. Ernährungstherapie von Leyden. – [2]) Loeper, Progrès méd. 1912, S. 485.

auffälligen Konstanz habe ich sie in vielen Fällen von Gicht und Fettsucht sowie bei fettsüchtigen Diabetikern gesehen. Garrod macht die Angabe, daß er im Blut der Gichtischen Oxalsäure gefunden habe. Bei einem Diabetiker der Naunynschen Klinik fand Kausch[1]) sogar einmal 1200 *mg* Oxalsäure im 24stündigen Harn (nach Neubauer bestimmt), eine Zahl, die so exorbitant ist, daß man an irgend ein Versehen in der Berechnung denken muß. Bei einem Diabetiker der Friedreichschen Heidelberger Klinik hat Fürbringer[2]) sogar einmal im Sputum Oxalsäure gefunden („Oxaloptyse").

In einem Fall von Ikterus hat Fürbringer 500 *mg* Oxalsäure im Tagesharn gefunden, Mohr u. Salomon haben bei einem katarrhalischen Ikterus 34·4 *mg* Oxalsäure gesehen, in einem zweiten derartigen Fall normale Werte und bei einem Gallensteinfall zur Zeit der Anfälle und des gesteigerten Ikterus etwas erhöhte Werte. Nach Salkowskis Untersuchungen enthält die Galle Oxalsäure, und Klemperer u. Tritschler haben durch Verfütterung von glykocholsaurem Natron beim Hunde die Oxalsäureausfuhr steigern können, und erklären das dadurch, daß aus der Glykocholsäure im Darm Glykokoll abgespalten wird, welches die Oxalsäureausscheidung erwiesenermaßen vermehrt. Auch von anderer Seite (Smoler, Schultzen) ist gesteigerte Oxalsäureausfuhr bei Ikterus beobachtet worden.

Wenn Neurastheniker zeitweilig gesteigerte Oxalsäureausfuhr im Harn erkennen lassen, so hat das, wie Mohr u. Salomon richtig bemerken, vermutlich seinen Grund darin, daß infolge gesteigerter Saftabscheidung im Magen, wie sie bei Neurasthenie so häufig vorkommt, die Kalkoxalate der Nahrung reichlicher in Lösung gehen und dadurch in gesteigertem Maße zur Resorption kommen. Die funktionelle Magenprüfung in meinen Beobachtungen bei dauernder Oxalatdiathese hat mir dagegen fast stets normale Werte ergeben.

Die Oxalatkonkremente gehören zu denjenigen Steinbildungen in den Harnwegen, die sich relativ am leichtesten radiographisch nachweisen lassen, infolge ihrer erheblichen Dichte.

Die **Therapie** der Oxalurie, d. h. die Neigung zu krystallinischen Oxalatniederschlägen, bzw. Konkrementen in den Harnwegen, hat zwei Aufgaben: einmal die Herabsetzung der exogenen Oxalsäure, und zweitens die Verschlechterung ihrer Resorptionsbedingungen im Magen.

Um das erste Postulat zu erfüllen, d. h. die exogene Oxalsäure zu verringern, hat man zunächst darauf zu achten, daß eine möglichst

[1]) cf. bei Naunyn, Der Diabetes mellitus. – [2]) Fürbringer, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1876.

oxalatarme Nahrung genossen werde. Die Kenntnis des Oxalatgehaltes der Nahrungsmittel ist demnach erforderlich. Zur Orientierung über den Oxalsäuregehalt derselben sei nachfolgende Zusammenstellung von Esbach, welche ich der Minkowskischen Bearbeitung entnehme, angeführt:

1000 *g* enthalten Oxalsäure in Grammen:

Kakao	4·5	Gelbe Rüben	0·03
Schwarzer Tee	3·7	Sellerie	0·02
Schokolade	0·9	Grüne Erbsen	zweifelhaft
Pfeffer	3·2	Weiße Rüben	"
Zichorie	0·7	Spargel	"
Kaffee	0·1	Gurken	"
Bohnen	0·3	Pilze	"
Kartoffeln	0·4	Zwiebeln	"
Linsen	zweifelhaft	Lauch	"
Erbsen	"	Endivien	0·1
Reis	"	Kresse	Spuren
Brot	0·047	Lattich	zweifelhaft
Brotrinde	0·13	Feigen, getrocknet	1·0
Mehle, verschiedene	0—0·17	Stachelbeeren	0·13
Sauerampfer	3·6	Pflaumen	0·12
Spinat	3·2	Erdbeeren	0·06
Rhabarber	2·4	Äpfel	Spuren
Rosenkohl	0·02	Birnen	zweifelhaft
Weißkohl, Blumenkohl	zweifelhaft	Aprikosen	"
Rote Rüben	0·4	Pfirsiche	"
Grüne Bohnen	0·2	Weintrauben	"
Tomaten	0·05	Melonen	"

Nach Cipollina enthalten in 1000 *g* an prärformierter Oxalsäure:

Thymus	0·0115—0·0254	Lunge	0·015
Leber	0·0064—0·0113	Muskeln	Spuren
Milz	0·018		

Daraus ergibt sich also, daß der Oxaluriker Tee, Kakao und seine Derivate am besten vermeidet. Wenn dagegen in 1 *kg* Kaffee 0·1 Oxalsäure sind, so kann man darnach ermessen, wie verschwindend klein die in einer Tasse Michkaffee genommenen Oxalsäuremengen sind!

Von Gemüsen sind also vor allem Sauerampfer, Spinat, Rhabarber, ferner rote Rüben, Kartoffeln, grüne Bohnen, Tomaten, Sellerie, Rosenkohl (in absteigender Linie) oxalsäurehaltig und deshalb zu vermeiden.

Von 100 *g* gekochtem Spinat werden z. B. nicht weniger als 0·1101 *g* Oxalsäure im Magensaft gelöst! (Klemperer). Von Früchten sind vor allem getrocknete Feigen, Stachelbeeren, Pflaumen und Erdbeeren zu verbieten, während Äpfel und Birnen erlaubt sind.

Es ist mir unter meinen Oxalurikern mit Oxalsteinen die relativ hohe Zahl von solchen aufgefallen, die in Südamerika leben. Zweifellos muß hier der Genuß besonders oxalatreicher Gemüse eine fördernde Rolle spielen. Insbesondere scheint mir das in Brasilien übliche Nationalgericht, die schwarzen Bohnen, nach Mitteilung eines dort lebenden deutschen Arztes, der dieselben Beobachtungen gemacht hat, von besonderer Bedeutung.

Kohlenhydrate und Fette sind unschädlich. Da ferner nach dem oben Ausgeführten die Salzsäure des Magens die Lösung und damit die Resorbierbarkeit der Oxalate in der Nahrung befördert, ist es rationell, besonders bei hypersekretorischen Zuständen des Magens, während der Magenverdauung die Salzsäure abzustumpfen, etwa durch teelöffelweise Natrium bicarbonicum- oder Magnesiagaben am Schlusse der Mahlzeiten, sowie während der Mahlzeiten ein alkalisches Wasser, etwa Vichy, Fachinger, Gießhübler o. dgl., trinken zu lassen. Auch empfiehlt sich eine intermittierende Darreichung von kleinen Atropingaben (Stuhlzäpfchen mit $^1/_2$ *mg* Atropin) aus dem gleichen Grunde. Dies geschehe auf alle Fälle auch bei normalen sekretorischen Verhältnissen!

Der Möglichkeit, daß bei den Löslichkeitsbedingungen für den oxalsauren Kalk im Harn ein hoher Gehalt an sauren Phosphaten und an Magnesia und ein geringer Kalkgehalt neben den kolloidalen Verhältnissen doch wohl eine gewisse Rolle spielt, wird in der Diätverordnung dadurch Rechnung getragen, daß die Fleischzufuhr, die Hauptquelle der sauren Phosphate, reichlich gestaltet wird, Milch und Eier mit ihrem hohen Kalkgehalt aber verhältnismäßig beschränkt werden, ebenso die frischen Gemüse, die sich durch einen verhältnismäßig hohen Kalkgehalt auszeichnen.

Die Magnesia werde am besten in Form von Bittersalz, von gebrannter Magnesia oder Magnesia carbonica, etwa 2 *g* pro Tag, nach den Mahlzeiten dargereicht.

Ich verfüge über eine ganze Reihe von klinischen Beobachtungen von Oxalatdiathese mit Oxalatsteinbildung in den Harnwegen, sowie über eine Reihe von Fällen mit dauernder Oxalatdiathese, bei welchen sich diese Therapie, vor allem die Magnesiatherapie, nicht nur in Form des Magnesiacarbonats, sehr bewährt hat. Ich verweise z. B. auf den obenerwähnten Kranken, der etwa 4 Wochen lang neben der entsprechenden Diätvorschrift Magnesia carbonica genommen hatte, u. zw.

täglich 2mal 1 Messerspitze voll, welche Menge wir als diejenige ausprobiert hatten, welche die Oxalurie zum Verschwinden brachte. Sodann setzte derselbe 4 Tage lang die Magnesiamedikation aus. Sofort erschien wieder unter Reizerscheinungen und Brennen in der Harnröhre das reichliche Oxalatsediment im Harn, um bei der Wiederaufnahme der Magnesiatherapie wieder zu verschwinden.

Auch in dem weiteren oben erwähnten Falle gelang es, wie dort näher ausgeführt wurde, auf diese Weise die Oxalsäure trotz relativ hoher Werte völlig in Lösung zu halten und die Resorption von exogener Oxalsäure erheblich herabzusetzen. Offenbar spielt hierbei aber die Abstumpfung der Magensalzsäure die Hauptrolle, wodurch die Resorption des Nahrungsoxalats herabgesetzt wird.

Hat die Oxalatdiathese bis zur Bildung von Konkrementen in den Harnwegen geführt, so ergeben sich die therapeutischen Gesichtspunkte, welche wir in dem Kapitel über den Urolithiasisanfall entwickelt haben.

III.

Phosphatdiathese (Phosphaturie).

Als **Phosphaturie** pflegt man gewöhnlich das spontane auffällige Hervortreten von Phosphatniederschlägen im Harn zu bezeichnen. Dieselben äußern sich als milchige oder flockige, sich absetzende Trübung des Harns, welche mikroskopisch meist aus feinsten amorphen Niederschlägen bestehen. Krystallinische rosettenartige sowie plattenartige Gebilde — die man zuweilen im amphoteren Harn findet — deuten auf die Anwesenheit von einfachsaurem phosphorsauren Kalk. In der Regel weist der Harn der Phosphaturiker beim Stehen ein irisierendes, schillerndes Häutchen an der Oberfläche auf. Dieses Häutchen besteht aus geronnener, kolloidaler, ätherlöslicher Substanz, in die sich sekundär Phosphorsalze ablagern (Lichtwitz[1]).

Das Auftreten dieser Phosphatsedimente kann ein vorübergehendes physiologisches Ereignis vornehmlich nach der Nahrungsaufnahme bei normalem Stoffwechsel sein, es kann aber auch der Ausdruck einer pathologischen Neigung zu Phosphatniederschlägen im Harn sein, einer Phosphatdiathese.

Auch die Phosphorsäure hat eine endogene und eine exogene Herkunft im Stoffwechsel, ähnlich wie das für die Harnsäure und Oxalsäure gilt. Der endogene kleinere Anteil entstammt vorzugsweise den im intermediären Stoffwechsel zerfallenden phosphorhaltigen organi-

[1]) Lichtwitz, Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1912, Bd. 29, S. 516; ders., Über die Bildung der Harn- und Gallensteine. Berlin 1914, J. Springer.

schen Verbindungen, den Nucleoproteiden, dem Lecithin und Protagon, und wohl zu einem ganz geringen Teil den anorganischen Verbindungen des Skeletts, die aber im intermediären Stoffumsatz wenig Anteil nehmen. Der Hauptanteil der Phosphorsäure des Harns ist aber exogen und leitet sich her von dem organisch gebundenen Phosphor in gewissen Eiweißkörpern und Phosphatiden der Nahrung sowie ihren phosphorsauren Salzen. Die leichter resorbierbaren Alkaliphosphate der Nahrung gehen natürlich leichter in den Harn über als die schwer löslichen Erdphosphate.

Die Größe der Phosphatsäureausscheidung an sich hat mit dem Auftreten von Phosphattrübungen im Harn nichts zu tun. Im Gegenteil, eine reichliche Anwesenheit der Phosphorsäure selbst ist sogar im stande, Phosphatniederschläge zu verhindern, bzw. zu verringern. Folgende Erwägungen werden das verständlich machen.

Die hier in Frage kommende Phosphorsäure oder Orthophosphorsäure $OP\begin{matrix}-OH\\-OH\\-OH\end{matrix}$ ist eine dreibassische Säure, ihre sämtlichen drei Wasserstoffatome sind durch Metalle ersetzbar, so daß sie primäre, sekundäre und tertiäre Salze bildet:

$OP\begin{matrix}-ONa\\-OH\\-OH\end{matrix}$ = primäres Natriumphosphat oder 2fachsaures Phosphat

$OP\begin{matrix}-ONa\\-ONa\\-OH\end{matrix}$ = sekundäres „ „ 1fachsaures „

$OP\begin{matrix}-ONa\\-ONa\\-ONa\end{matrix}$ = tertiäres oder normales Natriumphosphat.

Die Alkalisalze der Phosphorsäure sind sämtlich wasserlöslich, können sich also im Harn nicht als Phosphattrübung abscheiden. Anders die Salze der Phosphorsäure mit den alkalischen Erden, Magnesia und Calcium. Von ihnen sind nur die primären Erdphosphate, d. h. die 2fachsauren Erdphosphate $Ca(H_2PO_4)_2$ löslich, während die sekundären oder 1fachsauren $Ca_2(HPO_4)_2$ sowie tertiären, normalen Erdphosphate $Ca_3(PO_4)_2$ wasserunlöslich sind, wenn sie sich auch in allen Säuren, die stärker sind als Phosphorsäure, wie Essigsäure, Salzsäure, Salpetersäure u. s. w., leicht lösen. Die alkalischen Erden bilden auch sogar unlösliche basische Phosphate ($Ca_3[PO_4]_2CaO$).

Die primären 2fachsauren Phosphate reagieren auf Lakmus sauer, die 1fachsauren und normalen Phosphate dagegen alkalisch. Da nun die Acidität des Harns hauptsächlich durch die Qualität seiner Phosphate bestimmt wird, so kann also seine Reaktion sauer sein oder alkalisch sein, oder aber, bei entsprechenden Mengenverhältnissen der sauer und alkalisch reagierenden Phosphate, sauer und alkalisch zugleich, d. i. amphoter. Das wird der Fall sein, wenn ca. 35% der gesamten Phosphorsäure als 2fachsaures Phosphat vorhanden sind. Neutraler Harn existiert nicht!

Sind nun in einer Lösung wie im Harn Alkali- und Erdphosphate enthalten, so bleibt die Lösung klar, wenn die Erdphosphate nur als 2fachsaure Salze zugegen sind, das ist der Fall, wenn die Phosphorsäure im Verhältnis zu den Basen sehr reichlich ist! Wird ein derartiger Harn im Organismus oder im Reagensglas durch Alkali alkalisch gemacht, so nimmt die Phosphorsäure das Alkali in Beschlag und die 2fachsauren Erdphosphate müssen also in schwerlösliche 1fachsaure oder normale übergehen und fallen als Phosphatniederschlag aus. Auch im amphoteren Harn können bei stärkerer Salzkonzentration 1fachsaure Phosphate sedimentieren. Die 1fachsauren Erdphosphate und bei Anwesenheit dieser auch die 2fachsauren Phosphate des Harns zersetzen sich fernerhin beim Kochen in normales Erdphosphat, welches sich als Phosphatsediment abscheidet und wie alle Phosphatsedimente durch Säurezusatz wieder löslich wird.

Erhöht man den Gehalt des Harns an alkalischen Erden, Magnesia oder Kalk, so werden wiederum — je weniger sauer seine Reaktion ist, desto leichter — Phosphattrübungen auftreten durch Entstehen der schwer-, bzw. unlöslichen 1fachsauren oder normalen Erdphosphate. Erhöht man dagegen den relativen Gehalt des Harns an Phosphorsäure durch direkten Zusatz der Säure oder durch Zufuhr von 2fachsauren Alkaliphosphaten in der Nahrung, so schafft man günstigere Lösungsbedingungen für die Erdphosphate, von denen ja eben die 2fachsauren löslich sind.

Es ist also, entgegen einer vielverbreiteten Vorstellung, hervorzuheben, daß nicht die Phosphorsäuremengen des Harns das Zustandekommen von Phosphattrübungen bedingen, sondern daß vielmehr der im Verhältnis zur Phosphorsäure zu hohe Gehalt an Erdalkalien: Magnesia und vor allem Kalk, sowie eine zu geringe Acidität eine Rolle spielen, sowie der Mangel an Schutzkolloiden, worauf Lichtwitz hinweist.

Vorübergehende Phosphattrübungen im Harne können bei jedem Menschen zeitweise vorkommen. Es ist ein physiologisches Ereignis, daß unmittelbar nach einer reichlichen Mahlzeit, die dem Organismus vorübergehend große Mengen Salzsäure entzieht, ein weniger saurer

amphoterer oder gar alkalischer Harn die Niere verläßt. Wie gewöhnlich wird sich derselbe in der Blase mit vorausgegangenem oder nachfolgendem sauren Harn mischen. Wenn aber der Zufall es fügt, daß dieser alkalische Harn in eine leere Blase secerniert wird und bald darnach gelassen wird, so wird eventuell eine Phosphattrübung die notwendige physiologische Folge dieser Zufälligkeit sein! Den gleichen Effekt werden wir beobachten nach stärkerem Erbrechen oder wiederholten Magenspülungen (Quincke), wenn dadurch Salzsäure dem Organismus entzogen wird.

Die Phosphattrübung im Harn unter diesen Umständen ist also ein physiologisches Vorkommnis und darf nicht als Phosphaturie bezeichnet werden, ebensowenig Phosphattrübungen nach reichlichem Obst-, bzw. Vegetabiliengenuß oder nach Alkalizufuhr.

Als **pathologische Phosphaturie** dürfen nur solche Fälle bezeichnet werden, die mehr oder minder konstante Ausscheidungen von Phosphattrübungen im Harne aufweisen, unabhängig von diesen physiologischen Anlässen. Es ist keine Frage, daß eine große Zahl von sog. Phosphaturien, auch solchen, die in der Literatur niedergelegt sind, in das Gebiet einer physiologischen Phosphatausscheidungen gehören.

Indessen bleiben zweifellos auch bei Ausscheidung dieser Fälle Beobachtungen, die die Bezeichnung als pathologische Phosphaturie rechtfertigen, und es scheint mir nach eigenen Erfahrungen nicht angängig, wie Minkowski[1]) die Phosphaturie als besonderen Krankheitszustand ganz abzulehnen.

Die Phosphaturie ist eine Erscheinung, die offenbar durch verschiedene Ursachen ausgelöst werden kann, aber doch so in den Vordergrund des klinischen Bildes treten kann, daß sie dasselbe beherrscht und zu einer steinbildenden Diathese wird.

Gewöhnlich pflegen sich mit einer derartigen auffällig konstanten Phosphatausscheidung im Harn allerhand nervöse und neurasthenische Erscheinungen, sowie nicht selten Störungen von seiten des Urogenitalapparats und der Magendarmverdauung zu verbinden. Ein scharf umrissenes, zusammenfassendes klinisches Bild läßt sich da nicht geben, und die Aufstellung von angeblich typischen Krankheitsbildern bei Urogenitalneurasthenikern und Gonorrhoikern, wie sie z. B. Peyer[2]) in seiner Monographie gegeben hat, hat die Entwirrung dieses Krankheitsbildes keineswegs gefördert, ebensowenig als seine Erklärung, daß es sich hier um eine reflektorische Sekretionsneurose handle, infolge deren die specifische Energie der Drüsenzellen derart gestört sei, daß dadurch ein phosphatreicher Harn abgeschieden würde.

[1]) Minkowski in v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie 1903, Bd. 2, S. 320. – [2]) Peyer, Volkmanns Sammlung klin. Vorträge, 1889, Nr. 336.

Wenn wir die zuverlässigen Beobachtungen heranziehen, die sich auch um eine pathogenetische Aufklärung der in Rede stehenden Erscheinungen bemüht haben, so ist zu bemerken, daß auch hier noch viel Unklarheit herrscht. So hat z. B. Leo[1]) in einem Falle festgestellt, daß die gesamte Phosphorsäuremenge nicht gesteigert, aber die Acidität des Harns dauernd herabgesetzt war, und er proponierte daher die Bezeichnung Alkalinurie für solche Fälle, ausgehend von der Vorstellung, daß es sich hier um eine vermehrte Blutalkalescenz handle und infolge davon um Abscheidung eines zu alkalischen Harns durch die Nieren. Diese Vorstellung ist deshalb abzulehnen, da eine erhöhte Blutalkalescenz nicht vorkommt.

G. Klemperer[2]) und später Robin[3]) haben eine Hyperchlorhydrie des Magens als ätiologischen Faktor betont. Klemperer war es aufgefallen, daß er Phosphaturiker vergeblich einer Diätvorschrift unterwarf, wie sie zur Erzielung eines sauren Harns verlangt werden muß, nämlich einer an Eiweiß und Fleisch reichen, an Kartoffeln, Wurzeln, grünen Gemüsen und Obst armen Diät (Minkowski). Die Phosphaturie blieb nach wie vor bestehen. In solchen Fällen beobachtete er eine Hyperacidität und motorische Insuffizienz des Magens als sekundäre Folge einer reizbaren Schwäche des Nervensystems. Diese Magenstörung betrachtet er als Ursache für eine übermäßig lange postalimentäre Salzsäureentziehung, und faßt damit in solchen Fällen die Phosphaturie als eine Folge der Neurasthenie auf, die er behandelt wissen will, während Robin die Behandlung der Hyperchlorhydrie wünscht, die zu Phosphaturie und sogar Konkrementkoliken führen könne. Das Gemeinsame der genannten Beobachtungen von Leo, Klemperer, Robin liegt in der durch Säureentziehung erhöhten, die Phosphaturie fördernden Alkalescenz des Harns.

Seit den Beobachtungen Sendtners[4]), der das Wesen der Phosphaturie zuerst als Ausdruck einer vermehrten Kalkausscheidung aufgefaßt hat, hat man dem Kalkstoffwechsel besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Zu ähnlichen Schlüssen wurden auch Panek[5]) und Iwanoff[6]) durch ihre Beobachtungen geführt. Sorgfältige und eingehende Studien über den Kalkstoffwechsel bei kindlicher Phosphaturie verdanken wir den Arbeiten aus der Vierordtschen Heidelberger Kinderklinik (Soetbeer[7], Soetbeer u. Krieger[8], Tobler[9]). Soetbeer hat

[1]) Leo, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1902, Bd. 73, S. 604. – [2]) G. Klemperer, Ther. d. Gegenwart 1899, Bd. 1, S. 351. – [3]) Robin, Bullet. de l'acad. de méd. 1900, Bd. 44, S. 681; Zbl. f. Stoffw. 1902, S. 38. – [4]) Sendtner, Münch. med. Wochenschr. 1888, Nr. 40. – [5]) Panek, s. Maly, Jahresber. 1900, Bd. 30. – [6]) Iwanoff, s. Zbl. f. Stoffw. 1903, S. 284. – [7]) Soetbeer, Jahrb. f. Kinderheilk. 1902, Bd. 26. – [8]) Soetbeer u. Krieger, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1902, Bd. 72, S. 553. – [9]) Tobler, Arch. f. exp. Path. 1905, Bd. 52, S. 116.

den Kalkstoffwechsel eines 6jährigen Mädchens, das an Phosphaturie litt, mit demjenigen eines gesunden Kontrollkindes verglichen und fand bei fast völliger Übereinstimmung der übrigen Stoffwechselprodukte im Harn, auch der Phosphorsäure, abnorm hohe Werte für die Kalkausscheidung, u. zw. betrug die Menge derselben 0·382 *g*, etwa 3mal so viel wie bei dem gesunden Kontrollkind (0·113 *g*). In der Norm beträgt das Verhältnis von $CaO : P_2O_5$ ungefähr 1 : 12, bei der Soetbeerschen Phosphaturie verschiebt sich das Verhältnis auf 1 : 4. Dabei wurde der Kalk der Nahrung in entsprechend vermindertem Maße durch den Darm ausgeschieden, und Soetbeer verlegt daher die eigentliche Ursache der Phosphaturie oder vielmehr der Calcariurie in den Darm und betrachtet sie als eine Sekretionsstörung der Dickdarmschleimhaut, infolge von kolitischen Veränderungen derselben.

de Lange[1]) u. Moll[2]) haben ähnliche Beobachtungen bei kindlicher Phosphaturie gemacht, während Langstein[3]) zeigen konnte, daß nicht bei allen Fällen von kindlicher Phosphaturie die Soetbeersche Erklärung zutrifft, sondern daß es Fälle gibt, in welchem kein Zusammenhang zwischen Calcariurie und Darm erkennbar ist.

Daß auch bei Erwachsenen mit Phosphaturie Störungen des Kalkstoffwechsels vorhanden sein können, welche darauf hinweisen, daß die Kalkausscheidung durch den Darm nicht in normalen Grenzen vor sich geht, hat mich folgende Beobachtung gelehrt:

Ein 36jähriger Zigarrenarbeiter S. wird am 23. November 1906 auf meiner Abteilung eingeliefert, mit folgender Anamnese: Vor 19, bzw. 14 Jahren litt er an Erscheinungen von Ulcus ventriculi, die beim ersten Anfall mit Blutbrechen einhergingen und klinisch behandelt worden waren. Vor 13 Jahren bemerkte er zum erstenmal das Abgehen von kleineren Konkrementen mit dem Urin, das sich von Zeit zu Zeit wiederholte. Vor 8 Jahren wegen Gonorrhöe, Rheumatoiderkrankung und Endokarditis in klinischer Behandlung. Vor 6 Jahren ging zum erstenmal ein größeres Konkrement per urethram ab. In den folgenden Jahren zum erstenmal linksseitige Nierenkoliken, die sich in der Folge häufig wiederholten und vor 4 und 2 Jahren erbsengroße Konkremente zutage förderten. Vor 3 Wochen mußte ein größeres Konkrement ärztlich aus der Urethra entfernt werden und seitdem bestehen fast tägliche linksseitige Nierenkoliken, neben allerhand neurasthenischen Begleiterscheinungen, Parästhesien, Kriebeln und Kältegefühl in den Füßen u. s. w.

Vater litt angeblich an Nierensteinen, ein Bruder des Kranken wurde vor 4 Jahren an Nephrolithiasis mit Abgang von erbsengroßen Harnsäuresteinen auf hiesiger Abteilung behandelt.

Der Kranke war ein sehr blasser Mann von zarter Konstitution mit allerhand neurasthenischen Erscheinungen.

Die Circulations- und Respirationsorgane waren völlig normal.

---

[1]) de Lange, Jahrb. f. Kinderheilk. 1903, Bd. 57, S. 93. – [2]) L. Moll, Prager med. Wochenschr. 1905, Bd. 30, Nr. 42. – [3]) L. Langstein, Med. Klinik 1906, Nr. 16, S. 406.

Magenerscheinungen bestanden zur Zeit nicht. Die funktionelle Magenprüfung ergab eine normale Motilität des Magens, die Salzsäurewerte überschritten die normalen Grenzen nicht (freie HCl = 56, Gesamtacidität = 60). Nüchternsekret im leeren Magen war nicht vorhanden.

An den Bauchorganen war nichts Besonderes, Leber, Milz normal, täglich erfolgte ein fester Stuhl.

Die linke Nierengegend war bei bimanueller Palpation etwas empfindlich. Die Niere selbst nicht palpabel. Die Ureter bei der Palpation empfindlich, während der klinischen Beobachtung häufige linksseitige Nierenkolikanfälle.

Der Urin war meist milchig getrübt, sehr phosphatreich, ohne Albumen, ohne Eiter- und Formelemente aus den Nieren und Harnwegen!

Die Prüfung des Kalkstoffwechsels hat Dr. Hirschstein auf meine Veranlassung durchgeführt.

Der Kranke wurde 3 Tage lang bei möglichst kalkarmer Diät gehalten, mit Abgrenzung des Stuhles durch Carmin. Dann folgte eine zweite Abgrenzung von 3 Tagen in gleicher Weise, in welcher er einmal am 1. Tag 300 cm^3 Aqua calcis (= 0·39 CaO) enthielt.

Genau die gleiche Versuchsanordnung wurde bei einem jungen, vollständig gesunden Mann zur Kontrolle durchgeführt.

Die Urin- und Kotmengen jeder Periode wurden vereinigt und auf Phosphorsäure, Kalk und Magnesia geprüft.

Phosphaturiker					Gesunde Kontrollperson		
		Harn	Kot	Summe	Harn	Kot	Summe
I. Periode (Ca-arm)	P_2O_5	6·79	0·471	7·261	6·96	0·829	7·789
	CaO	0·236	0·283	0·519	0·164	0·447	0·611
	MgO	0·638	0·192	0·830	0·754	0·191	0·945
II. Periode (300 cm^3 Aqua calcis)	P_2O_5	7·71	0·290	8·000	6·53	0·783	7·313
	CaO	0·228	0·238	0·466	0·160	0·696	0·856
	MgO	0·566	0·109	0·675	0·710	0·177	0·887

Aus dieser Beobachtung geht hervor, daß der an der Nephrolithiasis und Phosphaturie leidende Kranke, dessen Magendarmfunktionen und Nierenfunktionen vollständig normal waren, im Urin eine im Verhältnis zu seiner Phosphorsäure höhere Kalkausscheidung hatte wie die gleichernährte gesunde Kontrollperson.

Bei dem Phosphaturiker verhält sich $P_2O_5 : CaO = 29 : 1$, bei dem Gesunden wie 42 : 1.

In der Periode der Kalkzufuhr verhielt sich der Phosphaturiker anders wie der Gesunde. Die der Nahrung zugelegte CaO-Menge betrug 0·39, aber weder der Harn noch der Kot ließ eine Steigerung der

Kalkausfuhr erkennen. Anders der Gesunde: Die Kalkausfuhr im Harn bleibt genau die gleiche wie in der Vorperiode, während von der zugelegten CaO-Menge 0·249 *g* im Kot wieder ausgeschieden wurden!

Es liegt nahe, anzunehmen, daß hier wie in den Soetbeerschen Fällen eine verschlechterte Ausscheidung des Kalkes durch den Darm als Ursache der Phosphaturie anzusprechen ist. Es ist offenbar auf die vermehrte Kalkzufuhr hier von dem Phosphaturiker nicht mit vermehrter Ausfuhr durch Darm oder Nieren geantwortet worden, sondern der Kalk der Nahrung wird zunächst retiniert und dann allmählich durch die Nieren abgeführt und unterhält so höhere Kalkwerte im Urin wie bei der gleich ernährten gesunden Kontrollperson!

A. v. Domarus[1]) hat bei seinen Beobachtungen an 2 Zwillingsbrüdern mit Phosphatdiathese in ähnlich angelegten Versuchsreihen gleichfalls gesehen, daß der Phosphaturiker im Vergleich zum Gesunden die ausgesprochene Neigung hat, Kalk zu retinieren, aber nur in dem Besserungsstadium. Es läßt sich aber vorstellen, daß hierin die Vorbereitung eines späteren neuen Schubs der Phosphatdiathese zu erblicken ist. Hier muß eben ein größeres Material beigebracht werden, ehe endgültig darüber geurteilt werden kann, ob eine pathologische Kalksekretion generell bei der Phosphatdiathese eine Rolle spielt. Offenbar kommen dabei verschiedene ursächliche Faktoren in Frage, unter denen auch die Störung der Säureelimination sowie der Erhaltung des Alkalibestandes im Lichtwitzschen Sinne von Bedeutung ist.

Die renale Kalkausscheidung kann der Norm gegenüber gesteigert sein, bei gleichzeitig verminderter Kalkausscheidung durch den Darm. Dieser Typus scheint der kindlichen Krankheitsform besonders häufig zu grunde zu liegen, kommt aber auch beim Erwachsenen vor (Soetbeer u. Krieger).

Eine abnorm gesteigerte renale Kalkausfuhr kann auch bei organischen Nervenkrankheiten vorübergehend auf der Höhe der Erkrankung zu Phosphaturie führen. Solches hat Dünner[2]) in 2 Fällen von Polyneuritis und in einem Fall von eitriger Meningitis beobachtet.

Mehr oder weniger vorübergehende Phosphaturien, die von der physiologischen Phosphaturie schwer abzugrenzen sind, werden durch nervöse sekretorische Störungen des Magens im Sinne einer mit Motilitätsstörungen einhergehenden Hypersecretio acida hervorgerufen und sind Teilerscheinungen der Neurasthenie (Alkalinurie). In Fällen, in welchen neben der Alkalinurie noch gleichzeitig die Calcari-

[1]) A. v. Domarus, Die Phosphaturie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1919, Bd. 16, S. 219. — [2]) Dünner, Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 33; Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 26.

urie eine erhebliche Rolle spielt, ist natürlich die Prädisposition zur Phosphatkonkrementbildung in hohem Maße geschaffen.

Jedenfalls zeigen die Erfahrungstatsachen, daß Phosphaturien zu regulärer Nephrolithiasis auswachsen und so zu ernsten Folgezuständen führen können. Sie bedürfen deshalb sorgfältiger Beachtung und Behandlung.

Die **Therapie** hartnäckiger Phosphaturien gehört zu den wenig dankbaren therapeutischen Aufgaben, wie jeder weiß, der diese Fälle aus Erfahrung kennt. Dieses Eingeständnis pflegt auch aus den therapeutischen Besprechungen dieses Kapitels seitens erfahrener Autoren herauszuklingen. Gerade in solchen Fällen von konstanter Phosphatdiathese besteht aber die Gefahr der Bildung von Phosphatkonkrementen in den Harnwegen, und hier wird die Verhütung von Phosphatniederschlägen im Harn eine besondere prophylaktische Bedeutung haben müssen. Welche Ursachen nun auch die pathologische Phosphaturie haben möge, das eine ist jedenfalls über allen Zweifel, daß nicht etwa abnorm gesteigerte Phosphorsäuremengen des Harns das Zustandekommen von Phosphattrübungen befördern, sondern vielmehr der im Verhältnis zur Phosphorsäure zu hohe Gehalt an Erdalkalien, vorzugsweise Kalk sowie Magnesia, neben zu geringer Acidität des Harns.

Die leitenden Gesichtspunkte in der Therapie der Phosphaturie müssen also diese beiden Faktoren mitberücksichtigen. Die Kalkzufuhr muß in der Diätvorschrift möglichst beschränkt werden.

Dem wird Rechnung getragen, indem die Nahrung fleischreich gestaltet wird, wobei Käse, Cerealien, in erster Linie Brot, Hülsenfrüchte gestattet sind.

Früchte, Beeren, Kartoffeln, Wurzeln, grüne Gemüse sind dagegen zu beschränken, da sie die Alkalescenz des Harns erhöhen.

Die kalkreichen Nahrungsmittel sind zu verbieten. Zu ihnen gehört vor allen Dingen die Milch, die sogar einen höheren Gehalt an Kalk (= 1·7 *g* CaO im Liter) aufweist als das Kalkwasser (1·3—1·5 *g* CaO im Liter), ferner die Eier.

Über den Kalkgehalt der Nahrung geben folgende Zahlen Auskunft, die der Zusammenstellung von Schall-Heisler (Leipzig 1925) entnommen sind.

Auf 100 *g* kommen:

	Milligramm Kalk (CaO)
Honig	6·7
Rindfleisch	16·0
Schweinefleisch	78·0
Hühnerfleisch	15·0

	Milligramm Kalk (CaO)
Weißbrot	40—81·0
Grahambrot	84·0
Trauben	60·0
Äpfel	8·0
Birnen	23·0
Pflaumen	17·0
Erbeeren	41·0
Feigen	226·0
Datteln	64·0
Kartoffeln	22·0
Erbsen, grüne	46·0
Linsen	114·0
Hühnereiweiß	40·0
Hühnereigelb	190·0
Kuhmilch	175·0
Frauenmilch	102·0
Butter	51·0
Schweizer Käse	2017·0

Verschiebt sich die Kalkausfuhr im Harn zuungunsten der Phosphorsäure, so muß schon darum die Acidität des Harnes sinken, denn die basenreicheren einfachsauren und normalen Phosphate reagieren alkalisch.

Ganz abgesehen von den absoluten Kalkmengen des Harns werden aber die Bedingungen zur Lösung der Phosphate mit abnehmender Acidität des Harnes verschlechtert. Je saurer der Harn, um so besser bleiben die Phosphate als zweifachsaure Phosphate in Lösung. Daher kommt es, daß Kranke mit Hypersekretion des Magens so häufig an mehr oder weniger vorübergehender Phosphaturie leiden, besonders im Anschluß an die Mahlzeiten, wobei HCl im Magen gebunden und dem intermediären Stoffwechsel vorübergehend entzogen wird.

Aber auch bei der konstanten, pathologischen Phosphatdiathese spielt eine zu reichliche Salzsäureabscheidung im Magen zweifellos, wie wir sahen, eine hervorragende Rolle und fördert das Ausfallen der Phosphatsedimente im Harn. Eine große Zahl der Phosphaturiker leidet ja auch anerkanntermaßen an Hypersecretio acida bei allgemeiner Neurasthenie.

Das ist wohl der Grund, weshalb sich mir eine Medikation bei der Phosphaturie bewährt hat, auf die ich[1]) seinerzeit hingewiesen habe,

[1]) Umber, Ther. d. Gegenw. 1912, Heft 3.

nämlich die energische Atropinkur. Ich habe damit in einer Reihe von hartnäckigen, seit Jahren bestehenden Phosphatdiathesen, bei welchen der milchig getrübte Harn Gegenstand vergeblicher therapeutischer Bestrebungen gewesen war, recht günstige Resultate erzielt. Ich pflege aus Rücksicht auf etwaige Atropinüberempfindlichkeit mit kleinen Dosen, $^1/_2$ *mg* pro Tag, zu beginnen, um dann im Laufe weniger Tage womöglich auf 3—4 *mg* Atropin pro Tag, jedesmal 1 *mg* nach der Mahlzeit, anzusteigen. Ich bevorzuge eine wäßrige Lösung von Atropinum sulfuricum ($^{0{\cdot}01}/_{10{\cdot}0}$) die in Tropfenform — 10, resp. 20 Tropfen pro dosi nach der Mahlzeit — gereicht wird, es sei denn, daß aus äußeren Bequemlichkeitsgründen Pillenform (à $^1/_2$ *mg*) oder Suppositorien beliebt werden. Gleich im Beginn der Atropindarreichung oder auch mit ansteigender Dosis pflegt die Phosphaturie zu verschwinden. Ich lasse nun 14 Tage lang die erreichte höchste Dosis 3mal täglich im Anschluß an die Mahlzeiten weiternehmen, um dann in den Gaben allmählich wieder abzusinken. So zieht sich die Atropinkur über 3—4 Wochen hin. Während dieser Zeit pflegte der Urin Phosphattrübungen in der Regel nicht mehr aufzuweisen. Von Zeit zu Zeit kann diese Kur in derselben Weise wiederholt werden, wenn die Diathese sich wieder bemerkbar machen sollte.

Mit diesen Atropingaben wird die Harnacidität, auch bei normalen Menschen, die weder an Magenbeschwerden noch an Phosphaturie leiden, erhöht, oft sogar beträchtlich. Das illustrieren folgende Beobachtungen, bei denen die gesunden Versuchspersonen 3 Tage lang bei völlig gleichmäßiger Ernährung gehalten wurden und am 2. Tag Atropingaben zugelegt wurden. (Die Harnacidität wurde nach Moritz, Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 76, S. 105, bestimmt.) (S. Tabelle S. 544.)

Offenbar reagieren Versuchspersonen mit erregbarer Magensaftsekretion bezüglich der Herabsetzung ihrer Harnacidität besser als solche mit untererregbarem oder gar achylischem Magen.

Bei 2 Fällen von Achylia gastrica trat daher auch keine Erhöhung der Harnacidität nach Atropingaben ein. Dies spricht wohl dafür, daß die Harnacidität des Normalen, i. e. nicht Phosphaturischen, durch Atropingaben lediglich deshalb erhöht wird, weil die Salzsäureabscheidung in den Magen dadurch verhindert wird. Infolge davon wird einmal dem intermediären Stoffwechsel weniger Säure entzogen, anderseits dürfte aber auch infolge davon die Resorption der unlöslichen Kalksalze im Magen, die durch die Magensalzsäure befördert wird, und also auch der Kalkgehalt des Harnes verringert werden.

Man hat unter den ursächlichen Momenten für das Zustandekommen der Phosphatdiathese mit Kalküberschuß auch an eine erhöhte

Kalkavidität und gesteigerte Kalksekretion der Nierenepithelien gedacht (G. Klemperer[1]). Ob die Atropinkur ihre schönen therapeutischen Erfolge bei der pathologischen Phosphaturie z. T. auch einer Beschränkung dieser selektiven sekretorischen Tätigkeit der Nierenepithelien verdankt, sei dahingestellt.

Versuchstag	Urin			
	Menge	spec. Gew.	ges. Acidität	
Fall 1.				
Vortag	1200	1020	42·0	
Haupttag	900	1020	46·8	3 × 0·001 Atropin
Nachtag	1200	1020	37·2	
Fall 2.				
Vortag	1500	1010	18·5	
Haupttag	1350	1012	28·35	3 × 0·001 Atropin
Nachtag	2200	1020	24·2	
Fall 3.				
Vortag	2000	1012	40·0	
Haupttag	2450	1020	51·45	1 × 0·001 Atropin (wurde nicht mehr vertragen)
Nachtag	2550	1012	30·6	
Fall 4.				
Vortag	1150	1020	21·75	
Haupttag	950	1018	28·5	2 × 0·001 Atropin (wurde nicht mehr vertragen)
Nachtag	1200	1020	16·8	

Jedenfalls wird durch die Atropinkur die Acidität im Harn erhöht, wie wir es auch beim Gesunden nachweisen, sofern er über genügend freie Salzsäure im Magen verfügt, und vermutlich auch die Kalkresorption im Magen und damit wohl die Kalkausfuhr im Harn dabei verringert. Damit tragen wir aber den beiden wichtigen erwähnten Postulaten in der Therapie der Phosphatdiathese Rechnung.

Man hat auch den Vorschlag gemacht, die Acidität des Harnes durch Säurezufuhr in Form von Phosphorsäure (Sol. Acid. phosphor. 1·0/20·0, 3mal tägl. 20 Tr. i. W., oder Natr. phosphor., 3mal tägl. 1 *g*), Salicylsäure oder Benzoesäure zu erhöhen. Salzsäure ist nicht zweck-

[1]) G. Klemperer, Ther. d. Gegenw. 1908, Heft 1.

mäßig, da sie die Löslichkeit und damit Resorption der unlöslichen Kalksalze der Nahrung erhöht.

Neben diesen diätetischen Maßnahmen ist eine reichliche Zufuhr von Flüssigkeit, am besten in Form von kalkarmem Quellwasser oder einfachen Säuerlingen, Apollinaris, Selters, Harzer Sauerbrunnen, zu empfehlen, bei reichlicher Muskelarbeit, welche an sich die Säureausfuhr im Harn erhöht. Jegliche Störungen katarrhalischer oder entzündlicher Art in den Schleimhäuten der Harnwege, die ja den Anstoß zur Konkrementbildung bei bestehender Phosphatdiathese geben können, bedürfen sorgfältigster Aufmerksamkeit, ebenso eventuelle katarrhalische, bzw. kolitische Störungen des Dickdarms. Ist es erst zur Konkrementbildung gekommen, so kommen die oben besprochenen therapeutischen Maßnahmen in Frage, neben der Bekämpfung der eigentlichen Phosphatdiathese.

Mit diesen speziellen therapeutischen Gesichtspunkten müssen allgemeine Maßnahmen verbunden werden zur Hebung des Allgemeinbefindens, deren der Phosphaturiker in der Regel in besonderem Maße bedarf. Die neurasthenischen Krankheitszeichen sollen weitgehende Berücksichtigung finden. Klimatische Kuren, zweckmäßige hydrotherapeutische Maßnahmen, richtige psychische Beeinflussung der Kranken spielen hierbei eine Rolle. Brunnenkuren mit glaubersalzhaltigen Quellen (Karlsbader Mühlbrunnen, Mergentheimer Karlsquelle, Neuenahrer Sprudel u. a.) im Hause oder am Kurorte selbst können da, wo die Hypersekretion des Magens mitspielt, mit Nutzen verwandt werden.

IV.

Seltenere Konkrementbildungen.

Über die seltenen **Cystinsteine** in den Harnwegen wird im nächsten Kapitel die Rede sein, wo wir die Stoffwechselstörungen erläutern, die den Abbau gewisser Gruppen im Eiweiß betreffen.

Außer den genannten Diathesen kann die Anwesenheit von Konkrementen in den Harnwegen auch die Folge sein von chronisch entzündlichen Prozessen in den Harnwegen, die zu Zersetzungserscheinungen im an sich normalen Harn führen. So wird die im Harn vorhandene normale phosphorsaure Magnesia in phosphorsaure Ammoniakmagnesia, **Tripelphosphat,** übergeführt, wenn kohlensaures Ammon durch bakterielle Zersetzung des Harnstoffs zugegen ist, und dieses kann zu Konkrementbildungen Veranlassung geben. Ebenso kann es zu Konkrementbildungen aus **kohlensaurem Kalk** kommen bei chronischen infektiösen Prozessen der Harnwege. Derartige Konkrementbildungen haben aber mit Stoffwechselstörungen nichts zu tun, sondern sind die Folge bakterieller Zersetzungsvorgänge in kranken Harnwegen.

X. Störungen des intermediären Eiweißabbaues (Aminosäurendiathesen).

Eine ihrer pathologischen Bedeutung und ihrem Vorkommen nach ungleich viel seltenere Rolle als die Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel spielen gewisse Anomalien des Eiweißstoffwechsels, über deren Natur erst die letzten Jahre Aufklärung gebracht haben, im Zusammenhang mit der fortschreitenden Erkenntnis von dem Bau des Eiweißmoleküls. Wir haben bereits erörtert, daß wir das Eiweißmolekül als einen sehr komplizierten Komplex von einzelnen Gruppen aufzufassen haben, die sich aus Aminosäuren konstituieren. Erfahrungen der menschlichen Pathologie haben nun gezeigt, daß ganz seltenerweise Stoffwechselstörungen vorkommen, deren Wesen darin besteht, daß einzelne dieser **Aminosäuren** für den intermediären Stoffwechsel nicht mehr angreifbar sind, so daß sie — vorübergehend oder dauernd — in unveränderter oder wenig veränderter Form im Harn erscheinen, als Aminosäuren. Dieselben werden als unveränderte Aminothiopropionsäuren bei der Cystinurie ausgeschieden, oder der Abbau der Aminosäure ist bloß bis zu einer bestimmten Stufe möglich, und diese intermediäre Abbaustufe kommt dann zur Ausscheidung, so das Cadaverin und Putrescin als Abbaustufen des Lysins, resp. Arginins bei der Diaminurie und die Homogentisinsäure als Abbauprodukt des Tyrosins und Phenylalanins bei der Alkaptonurie. Man kann füglich diese drei Stoffwechselanomalien als **Aminosäurendiathesen** zusammenfassen.

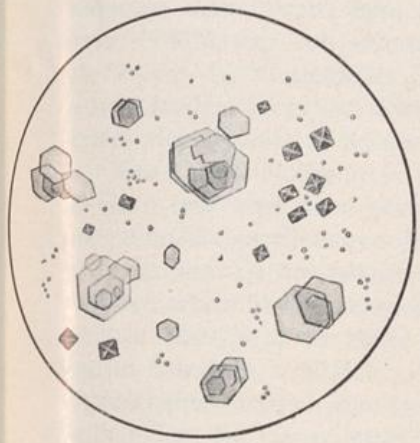
I.

Die Cystinurie und die Diaminurie.

Die **Cystinurie** ist eine sehr seltene Stoffwechselanomalie. Max Jacoby[1]) hat bis 1920 nur 174 Fälle aus der Literatur sammeln können. Sie besteht darin, daß ein primäres krystallinisches Eiweißspaltprodukt im Harn in mehr oder minder chronischer Weise zur Ausscheidung kommt,

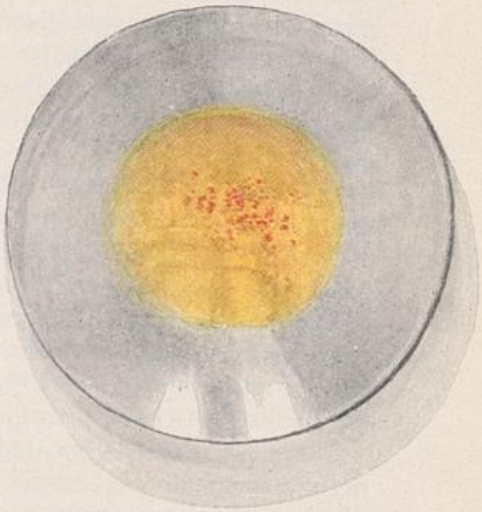
[1]) Max Jacoby, Berl. klin. Wochenschr. 1920.

Abb. a.



Cystinuriesediment.
(Eigene Beobachtung.)

Abb. b.

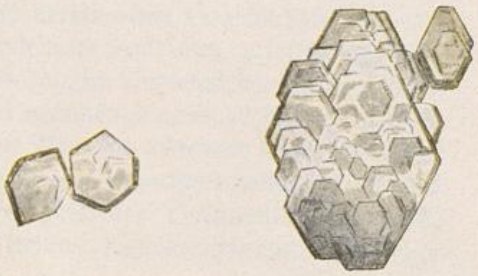


Im Uhrglas gesammelte Cystinkörner aus Harn.
(Eigene Beobachtung.)

Abb. c.

Ein Cystinkorn aus dem Sediment von Abb. b, bei schwacher Vergrößerung.

Abb. d.



Dasselbe Sediment umkrystallisiert.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

nämlich das Cystin, eine den anorganischen Schwefel des Eiweißmoleküls tragende Aminosäure. Sämtliche Schwefelverbindungen des normalen Harns, die Sulfate, die Äthersulfate und der Neutralschwefel, sind die normalen Oxydationsprodukte des Cystinschwefels und entstammen dem Eiweiß, bzw. dieser schwefelhaltigen Aminosäure. Auch nach Verfütterung von salzsaurem Cystin erscheinen $^2/_3$ davon im Harn als Sulfate, $^1/_3$ als neutraler Schwefel wieder. Cystin wird dabei nicht ausgeschieden. Es gehört überhaupt nicht zu den normalen Harnbestandteilen, nicht einmal in Spuren.

Das Cystin erscheint in solchen Fällen entweder in gelöster Form im Harn und wird dann erst durch schwaches Ansäuren mit Essigsäure und allmähliches Einengen des Harns zur Abscheidung gebracht, oder es findet sich als krystallinisches charakteristisches Sediment von mikroskopisch erkennbaren, sechseckigen, kleinen, farblosen Tafeln, gelegentlich auch in Nadelform im Harn. Diese Krystalle sind löslich in Ammoniak und in Salzsäure, unlöslich in Essigsäure, Wasser, Alkohol, Äther. Diese Eigenschaften machen ihre Unterscheidung von anderen krystallinischen Sedimenten des Harns leicht. Beim Erhitzen mit Natronlauge und Bleiacetat bilden sie schwarzes Schwefelblei, erhitzt man ein Körnchen mit Natronlauge auf blankem Silberblech, so entsteht ein schwarzer Fleck von Schwefelsilber.

In Abb. a der beigefügten Tafel (Tafel IX) sieht man im mikroskopischen Präparat das Harnsediment einer seit langen Jahren sonst symptomenlosen cystinurischen Patientin in Form sehr schön ausgebildeter charakteristischer Cystintafeln neben vereinzelten Oxalatkrystallen.

Tafel IX, Abb. b, zeigt den Bodensatz von etwa grießkorngroßen dunkelgelb gefärbten, sandkornähnlichen, im Uhrschälchen gesammelten Cystinkonkrementen aus der halben Tagesmenge eines 42jährigen Cystinurikers, der auf meiner Abteilung in Westend 2 Monate lang in genauer quantitativer Beobachtung bei uns stand. Ein derartiges Sandkorn bestand aus lauter zusammengesinterten gelbgefärbten Cystintafeln (Tafel IX, Abb. c), die nach Umkrystallisieren farblose charakteristische sechseckige Tafeln darstellten (Tafel IX, Abb. d).

Bei der Entstehung der Cystinsteine spielt, wie überhaupt bei der Steinbildung in den Harnwegen, nicht nur die Übersättigung des Harns mit Steinbildnern im Sinne von Aschoff-Kleinschmidt eine Rolle, sondern auch vor allem Störungen in dem kolloidalen Milieu des Harns, wie sie besonders Lichtwitz[1]) betont. Auf diesem Wege können bei einem Cystinuriker reine Cystinkonkremente entstehen, die durch ihre

[1]) L. Lichtwitz, Über die Bildung von Harn- und Gallensteinen. Berlin 1914, J. Springer.

gelbe Farbe kenntlich sind, oder aber es bilden sich um einen primären Cystinstein sekundäre Schichten von Harnsalzen (Abderhalden[1]) oder von Phosphaten (Achilles Müller[2]). So lange keine Konkrementbildung erfolgt ist und es sich nur um eine einfache Cystinurie handelt, werden in der Regel keine klinischen Erscheinungen durch die Anomalie hervorgerufen. Dieselbe führt keineswegs in jedem Fall zur Steinbildung und kann in ganz harmloser Weise Jahrzehnte hindurch in chronischer oder intermittierender Form auftreten, bis zu ihrer zufälligen Entdeckung. A. Loewy u. C. Neuberg[3]) haben einen 54jährigen Kaufmann beobachtet, der bereits 18 Jahre Cystinuriker war! Und von den 5 cystinurischen Familienmitgliedern, die z. B. Looney, Berglund and Graves[4]) beschrieben haben, hatte nur eines Cystinsteine.

Das Leiden tritt zuweilen bei mehreren Mitgliedern derselben Familie auf und erscheint erblich (A. Niemann[5], W. Ebstein[6], B. Mester[7], Achilles Müller, Looney, Berglund and Graves). Abderhalden[8]) hat eine vererbbare familiäre Cystindiathese sogar bei einem $1^3/_4$jährigen Kinde beobachtet. Kleinschmidt[9]) beschreibt aus dem Aschoffschen Institut einen bohnengroßen reinen Cystinstein, der dem Nierenbecken eines $10^1/_2$monatigen Kindes entstammte. Ein von uns selbst klinisch beobachteter Cystinuriker (s. unten) entstammte einer schwer mit Diabetes belasteten Familie.

Die Mengen des ausgeschiedenen Cystins, das zum größten Teil exogenen, zum geringsten Teil endogenen Ursprungs ist, betragen nach den bisherigen Erfahrungen 0·5—1·0 *g* pro Tag. Auch in den Organen, besonders Nieren, Leber und Milz hat man das Vorkommen von Cystininfiltrationen beobachtet (Cloetta[10], Scherer[11], Abderhalden, Lignac[12]).

In der Regel ist die Cystinausscheidung eine dauernde Anomalie des intermediären Stoffwechsels. Da, wo ein abnorm gesteigerter Zerfall von Körpereiweiß gleichzeitig mit destruktiven Prozessen in der Leber einhergeht, kann auch einmal der Befund von Cystin im Harn eines an sich nicht Cystinurischen erhoben werden. Das gilt von der

[1]) Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chem. 1907, Bd. 51, S. 391. — [2]) Achilles Müller, Wiener med. Wochenschr. 1911, Nr. 37 u. 38. — [3]) A. Loewy u. C. Neuberg, Zeitschr. f. phys. Chem. 1904, Bd. 43, S. 338. — [4]) Looney, Berglund and Graves, The Journ. of. Biol. Chemistry 1923, Bd. 57, Nr. 2. — [5]) A. Niemann, D. Arch. f. klin. Med. 1876, S. 232. — [6]) W. Ebstein, D. Arch. f. klin. Med. 1878, Bd. 23, S. 138 — [7]) B. Mester, Zeitschr. f. phys. Chem. 1890, Bd. 14, S. 138. — [8]) Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chem. 1903, Bd. 38, 557. — [9]) O. Kleinschmidt, Die Harnsteine. Berlin 1911, Jul. Springer. — [10]) Cloetta, Annal. d. Chem. u. Pharm. 1856, Bd. 99, S. 300. — [11]) Scherer, Jahresb. üb. Fortschr. d. Chem. 1857, S. 561. — [12]) G. O. E. Lignac, D. Arch. f. klin. Med. 1924, Bd. 145, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 30.

Phosphorvergiftung, die bekanntlich unter dem Bilde der akuten Atrophie der Leber verläuft und auch von der akuten Atrophie der Leber. Bei einem derartigen Fall habe ich selbst im Harn neben Leucin und Tyrosin typische Cystintafeln gefunden, welche das für das Cystin charakteristische chemische Verhalten zeigten. Sonst sind vorübergehende Ausscheidungen von Cystin sehr selten, wenngleich auch Ebstein einmal eine solche von 10tägiger Dauer beobachtet hat. Möglicherweise werden sie auch zuweilen übersehen.

Die Cystinsteine können im Nierenbecken oder in der Blase entstehen und machen je nach ihrem Sitz und ihrer Größe Beschwerden, die sich in ihrem klinischen Bilde in nichts von den Beschwerden durch Konkremente gewöhnlicherer Art unterscheiden: Schmerzen, kolikartige Anfälle, entzündliche, bzw. eitrige Prozesse in den ableitenden Harnwegen, resp. der Niere mit dem dazugehörigen Harnbefund, in welchem dann eventuell Cystin leicht erkannt wird, aber nicht unbedingt krystallinisch ausgeschieden zu werden braucht. Die Cystindiathese neigt zu rezidivierender Steinbildung. So wurden z. B. in dem Achilles Müllerschen Fall im Laufe von 6 Jahren durch 3malige Nephrotomie jedesmal große Cystinkorallensteine aus demselben Nierenbecken entfernt. Ob die Gelenkerscheinungen, die bei manchen Cystinurikern (Ebstein[1]) beobachtet worden sind, einen kausalen Zusammenhang mit der Stoffwechselstörung haben, sei dahingestellt. Man hat sogar von „Rheumatismus cysticus" gesprochen.

Nach einer eigenen Beobachtung (an jenem Cystinuriker, der uns Abb. b, c und d auf Tafel IX geliefert hat), drängte sich auch mir die Vermutung auf, daß es im Körper eines Cystinurikers auch zu eigenartigen entzündlichen Metastasen kommen kann, deren Eigenart wohl auf Cystininfiltrationen der Gewebe zurückzuführen ist:

42jähriger Kaufmann K. mit schwerer hereditärer Belastung durch Stoffwechselkrankheiten! Eltern sind beide Diabetiker, sämtliche 4 Schwestern der Mutter sind diabetisch, ihre 2 Brüder dagegen nicht diabetisch. Patient hat 3 gesunde Geschwister. Patient selbst war bis auf Scarlatina mit Gelenkrheumatismus in der Kindheit, Gonorrhöe im Jahre 1896 und Stirnhöhlenempyem (1909) gesund. Verheiratet seit 1904, 2 gesunde Kinder.

Am 19. Februar 1913 erkrankte er mit einer sehr schmerzhaften fieberhaften, linksseitigen Pyelitis mit eitrigem, zeitweise sogar blutigem Harn. Am 5. Tage nach diesem fieberhaften Infekt trat eine sehr schmerzhafte Drüsenschwellung in dem rechten Supraclaviculargewebe und ein Infiltrat in der Gegend des rechten Musc. pectoralis auf, unter fortdauernden remittierenden hohen Temperaturen. Am 10. März Blut- und Eiterabgang durch die Blase von 10tägiger Dauer. 6. April Hämoptoe: Dämpfung rechts hinten unten. Das brettharte Infiltrat ging erst im Laufe von vielen Wochen unter ganz allmählich absinkenden Temperaturen zurück. Regionäre Drüsenschwellungen

[1]) W. Ebstein, D. Arch. f. klin. Med. 1878, Bd. 23, S. 138.

sind weiter nie vorhanden gewesen. Der durch Probepunktion aus diesem brettharten Infiltrat entnommene spärliche Gewebesaft enthielt keine Cystinkrystalle, war nicht eitrig, sondern serös und ergab kulturell einige Kokken, die auch aus dem Blut der Cubitalvene gezüchtet werden konnten. In dem anfangs pyelitischen Urin fanden sich dauernd, in wechselnden Mengen, jene in Abb. c dargestellten feinen Sandkörnchen, die aus reinem Cystin bestanden. Durch stickstoffarme Diät konnten sie fast völlig zum Schwinden gebracht werden, während sie durch perorale Zufuhr von Cystin unter auffälligem Ansteigen der Temperaturen sehr reichlich wurden; ähnlich durch gesteigerte Fleischzufuhr. Gleichzeitig mit dieser künstlichen Steigerung der Cystinurie traten vermehrte Beschwerden in dem brettartigen Infiltrat der Pectoralisgegend auf.

Dieses auch dem Chirurgen höchst auffallend erscheinende brettharte Infiltrat dürfte wohl als Metastase der spetikämischen Pyelitis zu deuten sein. Der eigentümliche Charakter aber – das zeigt die alimentäre Beeinflußbarkeit – muß mit der Stoffwechselstörung der Cystindiathese in Verbindung gebracht werden, welche ja auch das ursächliche Moment für das Zustandekommen der Nierenbeckeneiterung durch Konkrementreiz darstellte. (Vergl. darüber Umber u. Bürger, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 48.)

Die Diagnose der Cystinurie ergibt sich leicht aus den obigen Daten: Anwesenheit feiner, sechseckiger Täfelchen, die spontan im Harn ausfallen, resp. nach Ansäuern mit Essigsäure, und die die charakteristischen Löslichkeitsverhältnisse darbieten. Man muß daran denken, daß Cystin gelegentlich auch einmal in Nadelform auskrystallisieren oder, wie in unserem Falle, zu sandkornartigen kleinen Konkrementen zusammensintern kann. Die Dichte der größeren Cystinsteine ist geringer als diejenige der Oxalate und Phosphate, aber größer als die der Urate. Dem zufolge sind Cystinsteine auch durch die Röntgenplatte gut darstellbar (Kienböck bei Achilles Müller).

Die Entdeckung des schwefelhaltigen Cystins in einem Harnstein ist zurückzuführen auf Wollaston im Jahre 1810. Dieser Befund war zunächst nicht mehr als ein Kuriosum, und erst die Entdeckung Mörners[1]), daß der alleinige oder nahezu alleinige Träger des Schwefels im Eiweißmolekül eine bestimmte Gruppe sei, aus welcher durch Hydrolyse das Cystin entsteht, ein Befund, den bald nachher auch Embden[2]) bestätigte, bahnte die Erkenntnis dieser Stoffwechselanomalie. Durch die Untersuchungen von E. Friedmann[3]) u. C. Neuberg[4]) kennen wir heute die wahre Konstitution des Cystins, das offenbar im Körper in Form von 2 strukturisomeren Cystinen vorkommen kann: als ein ausschließlich in sechsseitigen Tafeln krystallisierendes Proteincystin ($CH_2 - SH - CH \cdot NH_2 - CO \cdot OH$, α-Amino-β-Thioglycerinsäure)

[1]) Mörner, Zeitschr. f. phys. Chem. 1899, Bd. 28, S. 602; 1899, Bd. 34, S. 207. – [2]) Embden, Zeitschr. f. phys. Chem. 1901, Bd. 32, S. 94. – [3]) E. Friedmann, Hofmeisters Beiträge 1902, Bd. 3, S. 1. – [4]) C. Neuberg, Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1902, Bd. 35, 3161; derselbe u. Paul Mayer, Zeitschr. f. phys. Chem. 1905, Bd. 54 S. 472.

und als ein Nadeln krystallisierendes strukturisomeres Steincystin ($CH_2 \cdot NH_2 - CH \cdot SH - CO \cdot OH$, α-Thio-β-Amioglycerinsäure), beide sind optisch aktiv. In 3 Cystinsteinen hat Abderhalden[1]) auch das Proteincystin gefunden. Ein von Emil Fischer u. Suzuki[2]) untersuchter Cystinstein enthielt sogar nur Proteincystin. Bei der Cystinurie ist bisher nur Proteincystin gefunden worden (Loewy u. Neuberg).

In chemischer Hinsicht haben die beiden Isomere weitgehende Ähnlichkeit. Indessen bestehen doch gewisse, von Neuberg u. Mayer betonte Unterschiede: Proteincystin hat in salzsaurer Lösung die specifische Drehung -224^0, Steincystin -206^0. Racemisches Proteincystin krystallisiert in tyrosinähnlichen Büscheln und Kugeln, racemisches Steincystin ist amorph. Der Schmelzpunkt des Proteincystins ist wegen vorzeitiger Zersetzung nicht feststellbar, derjenige des aktiven Steincystins liegt bei $190-192^0$. Letzteres ist auch wasserlöslicher. Die Benzoylverbindung des Proteincystins schmilzt bei $182-184^0$, diejenige des Steincystins bei $157-159^0$. Im Steincystin scheint der Schwefel viel lockerer zu sitzen als im Proteincystin. Ein wichtiger biologischer Hinweis auf die von Emil Fischer u. Suzuki angezweifelte Verschiedenheit der beiden Isomere liegt auch in der von Loewy u. Neuberg gefundenen Tatsache, daß der Cystinuriker per os verabreichtes Proteincystin glatt wieder als solches ausscheidet, während er das isomere Steincystin verbrennt, unter der Vermehrung des Sulfats und des Neutralschwefels im Harn. Freilich scheinen da bei verschiedenen Cystinurikern Unterschiede möglich (Hele[3], Thiele[4], Wolf u. Shaffer[5], L. Blum[6]). Der Gesunde verbrennt beide Isomere glatt. Beide Isomere sind im Eiweiß präformiert vorhanden.

Das Cystin kann leicht in Taurin übergeführt werden und stellt offenbar die Quelle dar, aus der der tierische Organismus auch das Taurin in der Taurocholsäure der Galle bildet, dessen Herkunft von einer bestimmten Gruppe der Eiweißkörper damit klargestellt ist (Neuberg[7], E. Friedmann[8], J. Wohlgemuth[9], v. Bergmann[10]). Sämtliche Schwefelverbindungen des Harns, die als Sulfate, als Äthersulfate, als neutraler Schwefel und basische Verbindungen vorkommen, sind Umwandlungsprodukte des dem Eiweißabbau entstammenden Cystins, u. zw.

[1]) Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chem. 1907, Bd. 51, S. 391. – [2]) Emil Fischer u. Suzuki, Zeitschr. f. phys. Chem. 1905, Bd. 45, S. 405. – [3]) Hele, Journ. of physiol. 1909, Bd. 39, S. 36. – [4]) Thiele, Journ. of physiol. 1907, Bd. 36, S. 68. – [5]) Wolf u. Shaffer, Journ. of biol. Chem. 1908, Bd. 4, S. 439. – [6]) L. Blum, Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 5, S. 1. Sem. méd. 1906, 21. November. – [7]) C. Neuberg, l. c. – [8]) E. Friedmann, l. c. – [9]) J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. phys. Chem. 1903/04, Bd. 40, S. 81; 1904/05, Bd. 43, S. 469. – [10]) G. v. Bergmann, Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 4, S. 192.

erscheinen nach Verfütterung von salzsaurem Cystin $^2/_3$ im Harn als Sulfat, $^1/_3$ als neutraler Schwefel wieder (Goldmann[1]). Cystin wird dabei nicht ausgeschieden, aber es vermehrt den neutralen Schwefel und läßt unterschwefligsaure Salze im Harn entstehen (Wohlgemuth). Bei bakterieller Zersetzung im Darm wird aus dem Cystin Schwefelwasserstoff, Äthylsulfid und Methylmercaptan gebildet, die den Darmgasen beigemengt sind (Wohlgemuth). Auch die Anwesenheit von Bacterium coli im Harn des Cystinurikers kann unter Umständen zu Schwefelwasserstoffentwicklung im stehenden Urin führen, wie wir das in unserm oben geschilderten Fall festgestellt haben.

Sehr wesentliche Förderung hat unsere Vorstellung von der Pathogenese der Cystinurie durch die genannten Studien von A. Loewy und C. Neuberg erfahren, welche einen Cystinuriker daraufhin prüften, wie weit er überhaupt im stande ist, die krystallinischen Spaltprodukte des Eiweißabbaus, die Monaminosäuren und Diaminosäuren zu verwerten. Sie entdeckten, daß per os verabreichte, freie Monaminosäuren, wie Leucin, Tyrosin, Asparaginsäure, Proteincystin, die normalerweise in Ammoniak, Kohlensäure, Wasser, Harnstoff und die erwähnten Oxydationsprodukte des Schwefels übergehen, bei ihrem Cystinuriker ziemlich quantitativ und unverändert in den Harn übergingen. Diaminosäuren Lysin und Arginin, die normalerweise in Harnstoff übergehen, wurden in Diamine verwandelt; so trat nach Verabreichung von Lysin Cadaverin (Pentamethylendiamin) auf, nach Arginin Putrescin (Tetramethylendiamin), während gewöhnlich keine Diaminurie bestand. Aus beiden Diaminosäuren wurde also eine CO_2-Gruppe abgespalten, offenbar durch intermediären, fermentativen Vorgang, und aus dem Molekül des Arginins wurde außerdem noch ein Cyanamid, resp. Harnstoffrest losgelöst.

Dadurch ist für den Loewy-Neubergschen Fall von Cystinurie bewiesen und als gesetzmäßiges Verhalten für die Cystinurie überhaupt wahrscheinlich gemacht, daß es sich hier nicht nur um eine Störung des Abbaus der Cystingruppe, sondern überhaupt der Aminosäuren handelt. Vermutlich werden hier auch, ganz ähnlich wie beim Diabetes, verschiedene Grade einer Insuffizienz des Stoffwechsels gegenüber den Aminosäuren vorkommen. Das erklärt auch, weshalb man in schweren Fällen von Cystinurie gleichzeitig spontane Diaminurie, also Ausscheidung von Cadaverin und Petruscin im Harn gefunden hat. Neuberg[2]) führt als drei nur graduell von einander unterschiedene Stufen dieser Aminosäurendiathese an:

[1]) E. Goldmannn, Zeitschr. f. phys. Chem. 1885, Bd. 9, S. 269. – [2]) C. Neuberg, v. Noordens Hdb. d. Path. d. Stoffw., Bd. 2, S. 471.

1. Die leichtesten Fälle von Cystinurie, die nur Cystin ausscheiden, aber Monaminosäuren noch verbrennen (Fälle von Ch. E. Simon[1] und C. Alsberg u. O. Folin[2], Wolf u. Shaffer[3], Williams u. Wolf[4], Looney, Berglund and Graves[5]);

2. diejenigen Fälle, die spontan nur Cystin auscheiden, aber eine alimentäre Diaminurie und alimentäre Aminosäurenausscheidung aufweisen in dem Loewy-Neubergschen Falle;

3. die fortgeschrittenen Fälle von Cystinurie, in welcher auch neben Cystin spontan Aminosäuren, resp. Diamine ausgeschieden werden, so Tyrosin in dem von Conti u. Moreigne mitgeteilten Fall, Tyrosin, Leucin und Spuren von anderen Aminosäuren in dem von E. Abderhalden u. Schittenhelm[6]) untersuchten Fall. Auch die von Garrod u. Hurtley[7]) beobachtete Ausscheidung von Tryptophan neben Cystin gehört hierher.

Hierher gehören dann auch offenbar diejenigen Fälle, in welchen neben Cystin die genannten **Diamine** Cadaverin und Putrescin ausgeschieden worden sind, wie das L. v. Udranski u. E. Baumann[8]) in einem Falle zuerst beobachteten, später Brieger u. Stadthagen[9]) u. a. in ähnlicher Weise. In dem ersterwähnten Fall wurden täglich 0·2—0·4 *g* Diamine (als Dibenzoylprodukte gewogen) ausgeschieden. In derartigen Fällen enthält auch der Kot Diamine, der ebensowenig wie der Harn unter normalen Verhältnissen jemals die Anwesenheit von Diaminen erkennen läßt. E. Roos[10]) hat auf das Vorkommen von Diaminen im Kot allein bei Cholera, Brechdurchfall, Malaria und Dysenterie hingewiesen. Die Diamine sind Produkte der Eiweißfäulnis, können aber auch normale intermediäre Abbauprodukte des fermentativen Eiweißzerfalls sein, denn Steyrer[11]) hat sie bei der Autolyse des Pankreas nachweisen können. Eine praktische Bedeutung hat das Vorkommen dieser manchmal nur vorübergehenden, offenbar ganz harmlosen, aber theoretisch hochinteressanten Diaminurie nicht. Der Nachweis geschieht durch Darstellung des Cadaverins und Putrescins als Benzoylierungsprodukte durch Behandlung mit Benzoylchlorid u. Natron-

[1]) Ch. E. Simon, Zeitschr. f. phys. Chem. 1905, Bd. 45, S. 357. — [2]) C. Alsberg u. O. Folin, Amer. Journ. of physiol. 1905, Bd. 14, S. 54. — [3]) Wolf u. Shaffer, Journ. biol. Chem. 1908, 4, 439. — [4]) Williams u. Wolf, Journ. biol. Chem. 1909, 6, 337. — [5]) Looney, Berglund and Graves, Journ. biol. Chem. 1923, 57, 515. — [6]) Abderhalden u. A. Schittenhelm, Zeitschr. f. phys. Chem. 1905, Bd. 45, S. 468. — [7]) Garrod u. Hurtley, Journ. of physiol. 1906, Bd. 34, S. 217. — [8]) v. Udranski u. Baumann, Zeitschr. f. phys. Chem. 1889, Bd. 13, S. 562; 1891, Bd. 15, S. 80. — [9]) Brieger u. Stadthagen, Virchows Arch. 1889, Bd. 115, S. 490. — [10]) E. Roos, Zeitschr. f. phys. Chem. 1891, Bd. 16, S. 192; Berl. klin. Wochenschr. 1893, S. 354. — [11]) s. bei Emerson, Hofmeisters Beiträge. 1902, Bd. 1, S. 506.

lauge oder nach dem Phenyloylisocyanatverfahren von Loewy u. Neuberg.

Die Erkenntnis des Wesens der Cystinurie als einer Insuffizienz des fermentativen Eiweißabbaus nach einer ganz bestimmten Richtung hin läßt uns nur bescheidene Erfolge für die **Therapie** dieser Stoffwechselstörungen erhoffen.

Wir kennen als Quelle der Cystinurie die Eiweißkörper. Wir haben gesehen, daß die Cystinurie zum größten Teil exogener, zum kleinsten Teil endogener Herkunft ist. Die endogene Quelle im intermediären Eiweißumsatz wesentlich zu beeinflussen, steht nicht in unserer Macht. Die in der Eiweißzufuhr gelegene exogene Quelle ist insoweit beeinflußbar, als wir den Eiweißüberschuß vermeiden können, d. h. die Tagesmenge von 0·6—0·9 *g* Eiweiß pro 1 *kg* Körpergewicht nicht zu überschreiten brauchen. Daß hohe Eiweißzufuhr die Cystinurie steigert, ist mehrfach festgestellt, und wir haben dies auch selbst in unserem Falle (s. o.) gesehen, bei welchem der Cystingrieß im Harn durch Beschränkung der Fleischzufuhr zum Verschwinden zu bringen war. Da sämtliche Eiweißkörper die Muttersubstanz des Cystins enthalten, ist die qualitative Auswahl derselben irrelevant.

Die fermentativen Kräfte selbst zu heben, welche den Abbau der fraglichen Aminosäuren besorgen, steht nicht in unserer Macht.

Die eigentliche Ursache der bei der Cystinurie auftretenden Störungen, d. h. der Konkrementbildungen in den Harnwegen, ist die Schwerlöslichkeit des Cystins. Es fragt sich, ob dieselbe beeinflußbar ist. v. Bergmann[1]) hat in seinen experimentellen Studien an Hunden die Beobachtung gemacht, daß bei gleichzeitiger Verabreichung von Cystin und cholsaurem Natron die Bildung von Taurin und Taurocholsäure, der leichtlöslichen Gallenbestandteile, auf Kosten des Cystins zunahm. Es wäre dies also ein Weg, auf welchem intermediär das Cystin des Cystinurikers möglicherweise erfolgreich in das harmlosere Taurin übergeführt werden könnte. Dieser Gedanke ist auch einmal bei einem Cystinuriker therapeutisch verwertet worden (Simon u. Campbell[2]), indessen ohne erkennbaren Einfluß auf die Cystinausscheidung im Harn, also praktisch erfolglos. Indessen darf diese Frage wohl noch weiterer Bearbeitung.

Die Erhöhung der Alkalescenz des Harnes, bzw. die Erhöhung des Ammoniaks, resp. der Ammonsalze muß gleichfalls die Löslichkeitsverhältnisse des Cystins günstig beeinflussen, daher ist die Zufuhr alkalischer Wässer sicherlich nützlich bei Sorge für reichliche Diurese. Looney, Berglund and Graves empfehlen die Darreichung von doppelt-

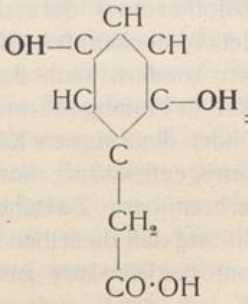
[1]) G. v. Bergmann, Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 4, S. 192. — [2]) Simon u. Campbell, Chem. Zbl. 1904, Bd. 2, S. 468; Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 5, S. 401.

kohlensaurem Natron. Es ist freilich auch in alkalischem Harn schon krystallinische Abscheidung von Cystin beobachtet worden, einer unserer Cystinuriker hatte sogar fast dauernd alkalischen Harn und schied trotzdem Cystinkonkremente aus! Hierbei spielt offenbar die abnorme Beschaffenheit des kolloidalen Milieus eine wesentliche Rolle. Konkrementbeschwerden erfordern die Maßnahmen der Urolithiasis im allgemeinen (s. o.).

II.

Die Alkaptonurie.

Die dritte bisher bekannte Anomalie, die den intermediären Abbau der Aminosäuren des Eiweißmoleküls betrifft, ist die 1859 von Boedeker[1]) entdeckte Alkaptonurie. Ihren Namen trägt sie nach der Eigenschaft des Alkaptonharns, begierig unter Sauerstoffaufnahme Alkali an sich zu reißen (κάπτειν), was sich durch eine Braun-, bzw. Schwarzfärbung des Harns zu erkennen gibt. Diese Eigenschaft verdankt der Alkaptonharn der Gegenwart von aromatischen Dioxysäuren, die W. Ebstein[2]) 1875 zunächst als Brenzcatechin ansprach, deren wahre Natur aber erst 1891 von Baumann und seinen Mitarbeitern[3]) aufgeklärt worden ist. Derselbe stellte ihre Natur als Isomer eines Brenzcatechinderivats, nämlich als Hydrochinonessigsäure fest und nannte sie, da sie vom Gentisinaldehyd aus synthetisch gewonnen werden konnte, **Homogentisinsäure.** Sie stellt ein Derivat der ringförmigen, sog. aromatischen Kohlenstoffverbindungen, also der Benzolgruppe dar, in welchem zwei H-Atome durch Hydroxylgruppen ersetzt sind und welchem eine Seitenkette von mehreren C-Atomen (Essigsäure) angelagert ist:



= 2·5 Dioxyphenylessigsäure
= Homogentisinsäure.

[1]) Boedeker, Zeitschr. f. rationelle Med. 1859, Bd. 7, S. 138. – [2]) W. Ebstein u. J. Müller, Virchows Arch. 1875, Bd. 62, S. 554. – [3]) Wolkow u. Baumann, Zeitschr. f. phys. Chem. 1891, Bd. 15, S. 228. Baumann u. Kraske, Münch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 1. Baumann, Zeitschr. f. phys. Chem. 1891, Bd. 16, S. 268. H. Embden, Zeitschr. f. phys. Chem. 1892, Bd. 17, S. 182. Baumann u. Fränkel, ebenda 1894/5, Bd. 20, S. 219.

Von den drei Nährsubstanzen, welche sich am Stoffwechsel des Menschen in Form von Eiweiß, Kohlenhydraten und Fetten beteiligen, enthalten nur die Eiweißkörper derartige aromatische Gruppen, die wir bereits in einem früheren Kapitel gelegentlich der Besprechung der Eiweißkörper kennen lernten. Zwei Bausteine des Eiweißmoleküls stellen solche aromatische Verbindungen dar, nämlich die aromatischen α-Aminosäuren, das Tyrosin und das Phenylalanin.

Die Beziehungen der Alkaptonurie zum Eiweißstoffwechsel wurden denn auch bereits von Baumann und seinen Schülern aufgedeckt, die feststellen konnten, daß beim Alkaptonuriker Eiweißzufuhr die Homogentisinsäureausscheidung vermehrt und daß das Tyrosin als Muttersubstanz der Homogentisinsäure zu betrachten ist. Außer der Homogentisinsäure findet sich zuweilen auch eine zweite aromatische Dioxysäure im Harn des Alkaptonurikers, die Kirk[1]) als Uroleucinsäure bezeichnete.

Die Untersuchungen Embdens[2]) u. Mittelbachs[3]) haben erwiesen, daß das Tyrosin quantitativ beim Alkaptonuriker in Homogentisinsäure übergehen kann, während andere ähnliche aromatische Körper, wie die Phenylessigsäure, die Phenylpropionsäure, Phenylaminoessigsäure, die Homogentisinsäureauscheidung nicht vermehrt. Mittelbach u. Garrod[4]) haben dann auch wahrscheinlich gemacht, daß die Homogentisinsäure nicht etwa vom Alkaptonuriker erst abnormerweise gebildet wird, sondern ein normales intermediäres Produkt darstellt, welches der Alkaptonuriker nicht anzugreifen vermag. Vor allem durch die Arbeiten aus der Basler Klinik (Langstein u. E. Meyer[5], W. Falta u. Langstein[6], W. Falta[7], O. Neubauer u. W. Falta[8]) sind das Wesen der Alkaptonurie und ihre Beziehungen zum intermediären Eiweißstoffwechsel dermaßen aufgeklärt worden, daß sie zweifellos eine der bestbekannten Stoffwechselstörungen darstellt. Nicht nur das Tyrosin, sondern auch das l-Phenylalanin wird quantitativ vom Alkaptonuriker in Homogentisinsäure übergeführt, einerlei, ob es aus der Nahrung oder dem eignen Körpereiweiß herstammt. Wir wissen jetzt, daß die Homogentisinsäure normalerweise im intermediären Eiweißabbau eine verbrennbare Zwischenstufe des Tyrosin-, bzw. Phenylalaninabbaus darstellt und daß dieselben Substanzen, die beim Alkaptonuriker in Form von Homogentisinsäure ausgeschieden

---

[1]) Kirk, Brit. med. Journ. 1886, 1888, 1889. – [2]) Embden, Zeitschr. f. phys. Chem. 1892, Bd. 17, S. 182; 1893/94, Bd. 18, S. 317. – [3]) Mittelbach, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 71, S. 61. – [4]) Garrod, Lancet 1903. – [5]) Langstein u. E. Meyer, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 78, S. 161 – [6]) W. Falta u. Langstein, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 37, S. 513. – [7]) W. Falta, Verhandl. d. Naturw. Ges. zu Basel 1903. – [8]) O. Neubauer u. W. Falta, Zeitschr. f. phys. Chem. 1904, Bd. 42, S. 81.

werden, vom Normalen über die Homogentisinsäurestufe intermediär abgebaut werden. Die hierher gehörigen ähnlichen Substanzen, die der Normale nicht über diese Homogentisinsäurestufe abbaut, sondern unverbrannt wieder ausscheidet, machen auch keine Homogentisinsäurevermehrung beim Alkaptonuriker. Auch andere Beobachter, wie Schumm[1]), L. Blum[2]), haben gleichsinnige Resultate bei ihren Prüfungen des Aminosäurestoffwechsels an Alkaptonurikern erhalten. Die einzelnen Aminosäuren werden beim fermentativen Eiweißabbau im Stoffwechsel nicht gleichzeitig abgespalten. Bei experimentellen Studien an Fistelhunden zeigte sich die Abspaltung des Tyrosins verhältnismäßig früh, spät dagegen diejenige des Phenylalanins. Daher wird auch das zeitliche Verhältnis der Gesamt-N-Ausscheidung zur Homogentisinsäureausscheidung davon abhängen, welche der beiden Muttersubstanzen, Tyrosin oder Phenylalanin, gereicht worden ist (cf. L. Pincussohn[3]). Die Größe der Homogentisinsäureausscheidung nach Darreichung verschiedenartiger Eiweißkörper hängt ab von dem Grad der Abbauinsuffizienz und dem Gehalt der Eiweißkörper an aromatischen Aminosäuren. Derselbe ist am größten beim tyrosinreichen Casein, dann folgt in absteigender Linie das Hämoglobin, das Serumalbumin, das Serumglobulin und Ovalbumin. Der aromatische Komplex kann quantitativ in Homogentisinsäure übergehen. Wenigstens gilt dies für den bisher am vielseitigsten studierten Fall von Alkaptonurie, an dem Langstein[4]), Falta[5]), Neubauer u. Erich Meyer, Abderhalden, Bloch u. Rona[6]) ihre Beobachtungen gemacht haben. In unseren eigenen Beobachtungen an Alkaptonurikern haben wir[7]) zeigen können, daß die Homogentisinsäureausscheidung der Gesamt-N-Ausscheidung nicht immer parallel zu gehen braucht. Nach vorausgehenden Retentionsperioden von Eiweißabbauprodukten infolge von abundanter Eiweißzufuhr wurden aromatische und nichtaromatische Gruppen ungleichmäßig ausgeschieden und auch die SO_3-Ausscheidung war dabei höher, als bei der Eiweißzufuhr zu erwarten war. Wir dürfen diese Feststellungen wieder als einen Hinweis auf die Bedeutung des partiellen Eiweißabbaues im intermediären Stoffwechsel betrachten, den ich im Jahre 1901 zuerst scharf betont habe.

Man muß also die Alkaptonurie als eine der Cystinurie ähnliche Stoffwechselstörung betrachten, welche dadurch charakteristisch ist, daß

[1]) O. Schumm, Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 36. – [2]) L. Blum, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59, S. 273. – [3]) L. Pincussohn, Ergebn. d. inn. Med. 1912, Bd. 8, S. 454. Lit. bis 1911. – [4]) Langstein, Berl. klin. Wochenschr. 1906, S. 596. Langstein u. E. Meyer, Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 78, S. 161. – [5]) Falta u. Langstein, Zeitschr. f. phys. Chem. 1903, Bd. 37, S. 513. – [6]) Abderhalden, Bloch u. Rona, Zeitschr. f. phys. Chem. 1907, Bd. 52, S. 435; 1907, Bd. 53, S. 464. – [7]) Umber u. Bürger, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 48. –

der Organismus nicht in der Lage ist, bestimmte organische Aminosäuren weiter abzubauen, die beim Normalen verhältnismäßig frühzeitig und schnell aus dem Eiweißmolekül losgelöst und zerschlagen werden. L. Blum hat gezeigt, daß das Phenylalanin wahrscheinlich erst in Tyrosin verwandelt wird und das Tyrosin, durch gleichzeitigen Abbau der Seitenkette — wobei der Aminopropionsäurerest zu Essigsäure wird —, Oxydation des Benzolringes in p-Stellung und Wanderung der Seitenkette am Ring, in Homogentisinsäure übergeführt wird auf dem Weg über die Hydrochinonbrenztraubensäure.

Soweit hält der Alkaptonuriker mit dem Normalen gleichen Schritt, dann aber bleibt der Alkaptonuriker auf dieser Stufe des Abbaus stehen und scheidet die Homogentisinsäure unverändert aus, die der Normale mühelos weiter zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser verbrennt, auch wenn sie ihm in größeren Mengen eingeführt wird. — Freilich hat Abderhalden[1]) gezeigt, daß es möglich ist, bei einem Menschen, der keine Alkaptonurie aufweist, eine künstliche Ausscheidung von Homogentisinsäure zu bewirken, wenn l-Tyrosin in großen Mengen per os verabreicht wurde. Die Versuchsperson erhielt zu diesem Zweck 50 *g* l-Tyrosin in 24 Stunden. Dies zeigt, daß die Homogentisinsäure ein normales intermediäres Produkt darstellt, nicht etwa das Produkt einer krankhaften Entgleisung des Eiweißabbaus beim Alkaptonuriker. Nach den Studien von Fromherz u. Hermanns[2]) scheint übrigens bei der Alkaptonurie auch ein Abbau der normalen aromatischen Aminosäuren auf andern Wegen als über die Homogentisinsäure möglich.

Im Blutserum des Normalen ist ein Körper vorhanden, der die Eigenschaft hat, Homogentisinsäure zum Verschwinden zu bringen. Dieser Körper fehlt aber im Blut des Alkaptonurikers (O. Groß[3]).

Außer der Homogentisinsäure wird vom Alkaptonuriker unter Umständen noch eine andere Alkaptonsäure ausgeschieden, nämlich die von Kirk[4]) zuerst beschriebene Uroleucinsäure, welche von Huppert[5]) als Hydrochinonmilchsäure aufgefaßt worden ist. Sie unterscheidet sich von der Homogentisinsäure dadurch, daß sie durch Bleisalze schwer fällbar ist, daß sie mit Eisenchlorid nicht wie Homogentisinsäure Blaufärbung, sondern Grünfärbung erzeugt und daß sie einen niedrigeren Schmelzpunkt hat (Homogentisinsäure 147°, Uroleucinsäure 130—133°).

---

[1]) Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chem. 1912, Bd. 77, S. 454. — [2]) K. Fromherz u. L. Hermanns, Zeitschr. f. phys. Chem. 1914, Bd. 91, S. 194. — [3]) O. Groß, Biol. Zeitschr. 1914, Bd. 61, S. 165; D. Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 128, S. 249. — [4]) Kirk, Journ. of Anat. and Phys. 1889, Bd. 23, S. 69; Brit. med. J. 1886, S. 1617; 1888, S. 232; 1889, S. 1149. — [5]) Huppert, Zeitschr. f. phys. Chem. 1897, Bd. 23, S. 412; Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 129.

Indessen tritt dieser Körper keineswegs in allen Fällen von Alkaptonurie auf, und wo er vorhanden ist, pflegt er in sehr geringen Mengen, eventuell auch sporadisch, aufzutreten, wie in dem Falle von Langstein u. Meyer. Sie wird durch Ätherextraktion aus dem Harn gewonnen, krystallisiert in strahligen Nadeln vom Schmelzpunkt 130 bis 133°. Auch ich selbst habe in einem Fall von Alkaptonurie, den ich mit meinem damaligen Assistenten Bürger seinerzeit zusammen beobachtet habe (l. c.), neben der Homogentisinsäure eine mit Blei nicht fällbare ätherlösliche Alkaptonsäure aus dem Harn erhalten.

Von verschiedenen Seiten ist die Existenz dieser Uroleucinsäure angefochten (vgl. Adler[1]) und sie vielmehr als eine verunreinigte Homogentisinsäure aufgefaßt worden. Die Huppertsche Vorstellung, daß es sich um Hydrochinon-α-Milchsäure handle, wurde deshalb als unwahrscheinlich bezeichnet, da sie bei derartiger Konstitution infolge ihres asymmetrischen C-Atoms optisch aktiv sein müßte, was aber offenbar nach den Beobachtungen von Kirk, Huppert, Langstein u. Meyer nicht der Fall ist. Außerdem unterscheidet sich die von Neubauer u. Flatow synthetisch dargestellte Hydrochinon-α-Milchsäure sehr wesentlich in ihren Eigenschaften von der Uroleucinsäure. Der Aufklärung der Konstitution dieser Uroleucinsäure steht aber im Wege, daß sie offenbar nur sehr selten und dann in sehr geringen Mengen vorkommt. Sie ist bisher nur in dem Kirkschen Fall, in dem von Meyer u. Langstein beobachtet und in unserem soeben erwähnten Fall von Alkaptonurie gewonnen worden.

Der Alkaptonuriker ist übrigens im stande, die dritte aromatische Aminosäure des Eiweißmoleküls, das Tryptophan, welches freilich keinen einfachen Benzolring, sondern einen Benzopyrrolring enthält (= Indolring), richtig abzubauen und wie der Normale völlig zu zerstören. Wenigstens hat Neubauer[2]) das für seinen Fall bewiesen. Es handelt sich also bei der Alkaptonurie nicht ganz allgemein um ein Unvermögen, den Benzolring zu spalten, sondern lediglich um eine vererbbare intermediäre Abbauinsuffizienz gegenüber den aromatischen Aminosäuren l-Tyrosin und l-Phenylalanin. Diese intermediäre Abbauinsuffizienz braucht aber keine totale zu sein. So hat z. B. das alkaptonurische Kind von Katsch[3]) im Hunger sowie bei eiweißfreier Kohlenhydratfettkost keine Homogentisinsäure mehr ausgeschieden, also aromatische Eiweißkomplexe abgebaut, bei ansteigender Acetonkörperbildung, wie sie freilich auch dem normalen Hungernden eigentümlich ist, besonders im Kindersalter.

[1]) Adler, Biochem. Zeitschr. 1909, B. 21, S. 5. – [2]) Neubauer, Arch. f. klin. Med. 1909, Bd. 95, S. 211. – [3]) G. Katsch, D. Arch. f. klin. Med. 1918, Bd. 127, S. 210.

Die **klinische Symptomatologie** dieser sehr seltenen Stoffwechselanomalie besteht zunächst darin, daß der Harn, der in frisch gelassenem Zustande normales Aussehen und normale gelbe Farbe besitzt, beim Stehen am Licht und an der Luft nachdunkelt und dann ein ganz ähnliches, braunschwarzes Aussehen bekommt wie der sog. Carbol- oder Phenolharn, bei welchem ja auch aromatische Dioxybenzole, nämlich Hydrochinon- und Brenzcatechinderivate, dem Harn diese Eigenschaft verleihen. Der Alkaptonharn macht sich oft dadurch unangenehm bemerklich, daß der Urin Flecke in der Wäsche macht, die allmählich dunkelbraun oder schwarz werden, und durch Waschen mit Seife noch intensiver werden (E. Ebstein[1]). Durch Wasserstoffsuperoxyd können sie in der Wäsche gebleicht werden (Katsch[2]). Das Fehlen spontaner Braunfärbung des Harns beweist nicht die Abwesenheit von Alkapton. Fügt man zu einem Alkaptonharn etwas Alkali (Kalilauge, Natronlauge, Ammoniak), so tritt zunächst an der Oberfläche eine bräunliche Färbung auf, die langsam nach der Tiefe sinkt und sich beim gleichzeitigen Schütteln mit Luft schneller ausbreitet.

Bei bestimmter Alkaleszenz und Sauerstoffzufuhr tritt Rotfärbung des Alkaptonharns auf (Alkaptochromreaktion Mörners[3]). Katsch[4]) hat bei seinem Alkaptonuriker, der öfters eine schöne bordeauxrote Färbung vorübergehend im Harn darbot, durch stufenweise Oxydation mittelst zunehmender Wasserstoffsuperoxydzusatz zum Urin zunächst Schwarzbraun- dann Rotfärbung und schließlich sogar völlige Entfärbung und Verschwinden der Homogentisinsäure erzielen können.

Der Alkaptonharn reduziert die alkalische Kupferlösung, und zwar 9—10mal so stark wie ein Zuckerharn von gleichem Prozentsatz, gibt also eine positive Trommersche Reaktion, während er die alkalische Wismutlösung (Nylanders Reagens) nicht reduziert. Die Homogentisinsäure reduziert die ammoniakalische Silberlösung sehr prompt und pflegt daher auf diesem Wege quantitativ im Alkaptonharn bestimmt zu werden. Der Alkaptonharn dreht nicht und vergärt nicht. Pathognomonisch für den Alkaptonharn ist sein Verhalten gegenüber der Eisenchloridlösung. Eine selbst bis auf 1:4000 verdünnte Eisenchloridlösung gibt mit dem Harn eine Blau-, resp. Grünfärbung, die bald wieder verschwindet, um der gewöhnlichen Trübung durch ausfallendes Eisenphosphat Platz zu machen. Die Reaktion läßt sich so lange wiederholen, als noch Homogentisinsäure vorhanden ist. Bei Zusatz von Millonschem Reagens tritt eine Gelb- bis Orangefärbung auf, die beim

[1]) Erich Ebstein, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 14. — [2]) G. Katsch, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 48. — [3]) Mörner, Zeitschr. f. phys. Chem. 1910, Bd. 69, S. 329. — [4]) G. Katsch, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 44, Nr. 48.

Erwärmen ziegelrot wird. Die Homogentisinsäure ist mit Blei fällbar und unterscheidet sich dadurch sowie im Schmelzpunkt von dem zuweilen gleichzeitig vorkommenden Uroleucin. Als Alkaptocyanreaktion bezeichnen Katsch u. Német[1] eine flüchtige Blaufärbung, die entsteht, wenn man ein homogentisinsäurehaltiges Ätherextrakt des Alkaptonharns über ungebrannten Kalk ausgießt.

Katsch u. Német haben gezeigt, daß manchmal auch bei nichtalkaptonurischen Individuen nach Fütterung oder parenteraler Zufuhr von Homogentisinsäure nachdunkelnde Substanzen im Harn auftreten können, ohne daß Homogentisinsäure nachweisbar wird. Derartige Abkömmlinge der Homogentisinsäure bezeichnen sie als Alkaptonchromogene.

Die Mengen der ausgeschiedenen Homogentisinsäure sind recht beträchtlich, 3—7 *g* pro Tag, in dem von Schumm mitgeteilten Falle betrug sie sogar 16·8 *g* in 24 Stunden, und wir selbst sahen als höchste Homogentisinsäureausscheidung **19·95** *g* als Tagesmenge bei abundanter Fleischzufuhr. An diesem Tage wurde dann auch gleichzeitig eine erheblich erhöhte Ammoniakausfuhr (2·23 *g*) beobachtet, so daß man also von einer wirklichen Homogentisinsäure-Acidosis sprechen kann. Auf die vermehrte Ammoniakausscheidung bei Alkaptonurie haben bereits Groß u. Allard[2]) aufmerksam gemacht.

Katsch[3]) hat später an einem alkaptonurischen Kind zeigen können, daß nach Kohlenhydratentziehung bei reichlicher Eiweiß-Fettkost eine starke Acetonvermehrung auftrat, mit einem Rückgang der Homogentisinsäureausscheidung bis auf Spuren.

Aus dem Blutserum konnte Abderhalden einmal bei einem Alkaptonuriker Homogentisinsäure nachweisen. Wir selbst haben bei unseren beiden klinisch beobachteten Alkaptonurikern auch an Tagen reichlicher Fleischzufuhr vergeblich nach Homogentisinsäure im Serum gesucht (s. Umber-Bürger l. c.). Es wird also offenbar diese Substanz unausgesetzt durch die Nieren aus dem Blut eliminiert und braucht dazu nicht erst einen gewissen Schwellenwert zu erreichen.

Auch im Schweiß hat Garrod Homogentisinsäure nicht finden können. In unseren eignen Beobachtungen zeigte der Schweiß der Achseldrüsen eine höchst auffällige grünblaue Verfärbung, die aber zweifellos nicht vom Schweiß selbst, sondern von dem damit vermischten Talgdrüsensekret der Achselhöhle herstammte (s. Tafel X).

---

[1]) G. Katsch u. Német. Bioch. J. 1921, Bd. 120, S. 212. — [2]) Groß u. Allard, Zeitschr. f. klin. Med. 1907, Bd. 64; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1908, Bd. 19, S. 24; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59, S. 384. — [3]) G. Katsch, D. Arch. f. klin. Med. 1920, Bd. 134, S. 59.

Denn in 50 cm^3 Schweiß gelang es uns nicht, auch nicht nach Einengen desselben auf 5 cm^3, auch nur Spuren von Alkaptonsäure nachzuweisen. Eine auffällige dunkelbraune bis schwarze Verfärbung weist auch das Cerumen der Alkaptonuriker auf, wenn es längere Zeit der Luftoxydation ausgesetzt war.

Was nun das Vorkommen dieser eigenartigen Stoffwechselstörung betrifft, die sich dem Kundigen durch die genannten Eigentümlichkeiten von Urin, Schweiß, Cerumen leicht verrät, so handelt es sich zweifellos um eine seltene Anomalie, selbst wenn man damit rechnet, daß das Leiden oft genug übersehen werden mag. So hatte z. B. auch der eine unserer Fälle zwei klinische Beobachtungen an anderer Stelle unerkannt durchgemacht! Die Anomalie ist so selten, daß Fromherz im Jahre 1908 nicht mehr als 58 Fälle aus der Weltliteratur zusammenstellen konnte. Heute beträgt die Zahl der veröffentlichten Fälle etwa das doppelte.

Die Dauer der Anomalie läßt sich in den meisten Fällen nicht mit Sicherheit nachweisen, sie scheint vorübergehend auftreten zu können (s. auch Katsch[1]), in den meisten Fällen aber hat sie zeitlebens bestanden. Nur die positive Angabe von dunkelndem Urin oder braunen bzw. schwarzen Flecken in der Wäsche hat anamnestische Bedeutung. Das Fehlen dieser Angaben schließt, wie wir oben schon ausgeführt haben, das Bestehen einer Alkaptonurie keineswegs aus. Garrod[2]) hat z. B. schon 53 Stunden nach der Geburt bei dem Bruder seines Patienten Alkaptonurie beobachtet. Die Alkaptonurie befällt vorwiegend das männliche Geschlecht und gehört zu den familiären Stoffwechselstörungen; und es existieren in der Literatur eine Reihe von Beispielen für das Auftreten der Anomalie bei Geschwistern, worauf Kirk zuerst aufmerksam wurde. Die Blutsverwandschaft der Eltern scheint zuweilen, wenn auch keineswegs immer, eine gewisse Rolle zu spielen (Garrod[3], Fromherz, Diss.).

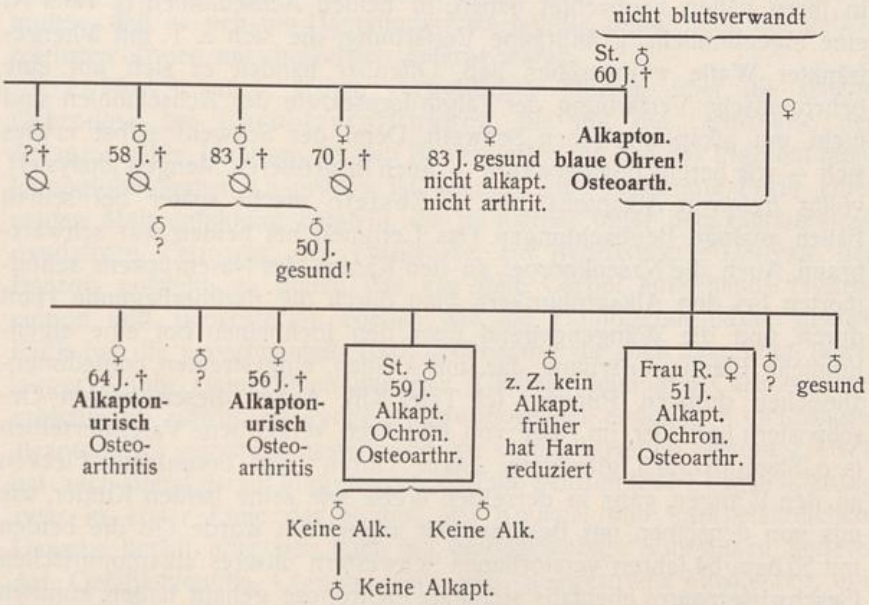
Daß Alkaptonurie auf die nächste Generation vererbt werden kann, ist bisher nur in einer einzigen Beobachtung von Garrod bekannt geworden. Ich bin selbst in der Lage, einen interessanten Beitrag zu liefern: Eine mit Alkaptonurie behaftete Kranke meiner klinischen Beobachtung aus meiner Hamburg-Altonaer Zeit gab uns Veranlassung, den einzelnen über Holstein verstreuten Familienmitgliedern aus 4 Generationen nachzugehen und authentische Angaben von ihnen zu erhalten, bzw. ihren Urin zu untersuchen. Das Resultat war folgendes:

Die klinisch von uns beobachteten Fälle von Alkaptonurie sind Christian St. und seine Schwester, Frau R.; 2 ihrer Geschwister, nämlich

[1]) G. Katsch, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 48. – [2]) Garrod, Zbl. f. inn. Med. 1902, Nr. 2. – [3]) Garrod, Lancet 1901, Nr. 30.

eine Schwester, die im 64. Lebensjahr gestorben war und eine im 56. Lebensjahr verstorbene, haben beide von jeher schwarze Flecke in der Wäsche gehabt, so daß also von 8 Geschwistern 4 nachweislich alkaptonurisch waren!

Der Vater dieser 8 Geschwister ist Alkaptonuriker gewesen. Die Kinder und ein Enkelkind der alkaptonurischen Geschwister sind nicht alkaptonurisch:



Meyer u. Wolff[1]) haben bei einem $1^1/_2$jährigen Fohlen eine Alkaptonurie festgestellt, dem einzigen bei Herbivoren bisher bekannten Fall.

Früher war man der Ansicht, daß die Alkaptonurie eine harmlose Stoffwechselstörung sei und, abgesehen von den erwähnten Eigenschaften des Harns, keine subjektiven oder objektiven Krankheitszeichen darbiete, ein Standpunkt, den ich auch selbst noch in der 1. Auflage dieses Buches vertreten habe. Meine eigenen Beobachtungen an der erwähnten Alkaptonurikerfamilie haben mich indessen selbst eines anderen belehrt.

Die beiden bei uns in klinischer Beobachtung gewesenen Alkaptonuriker, eine 51jährige Frau und ihr 59jähriger Bruder, boten nämlich das ausgesprochene klinische Bild der **Ochronose**, d. h. einer pathologischen Gelbbraun-Schwarzfärbung der Gewebe (ὠχρός = gelb) dar: Die Knorpel der beiden Ohrmuscheln zeigten in gleicher Weise eine

[1]) Meyer u. Wolff, Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1920, Nr. 25.

auffallende dunkelblaue Verfärbung, die an manchen Stellen durch die Haut durchschimmerte, so besonders intensiv an dem oberen Abschnitt des Anthelix, am Crus helicis sowie im Cavum conchae, besonders schön in durchfallendem Licht zu erkennen (vgl. Tafel XI, Abb. 1 u. 2). Eine eigentümliche, fleckweise bräunliche Verfärbung fand sich ferner beiderseits auf den Skleren lateral von der Cornea, u. zw. bei beiden Geschwistern (vgl. Tafel XII), ähnlich wie sie Poulsen und später E. Ebstein in ihren Fällen beobachtet haben. In beiden Achselhöhlen (s. Tafel X) eine eigentümliche grünbraune Verfärbung, die sich z. T. mit ätherge-tränkter Watte wegwaschen ließ. Offenbar handelt es sich um eine ochronotische Verfärbung der Talgdrüsensekrete der Achselhöhlen und nicht um alkaptonurischen Schweiß. Denn der Schweiß selbst erwies sich — wie bereits oben erwähnt —, auch in größeren Mengen analysiert, völlig frei von Alkaptonsäuren. E. Ebstein macht später bei seinen Fällen analoge Beobachtungen. Das Cerumen bei beiden war schwarzbraun. Auch die Nasenknorpel an den Kanten des Nasenrückens schimmerten bei den Alkaptonurikern blau durch die darüberliegende Haut durch, und die Wangengegend über den Jochbeinen bot eine eigentümliche Blaubraunfärbung dar, mit kleinen, eingestreuten, comedonenähnlichen dunklen Punkten (cf. Tafel XII). Außer diesen beiden Geschwistern hatte der im Alter von 60 Jahren verstorbene Vater derselben (s. o. Stammbaum!) gleichfalls „blaue Ohren" und braunblaue Flecken an den Wangen, ganz in derselben Weise wie seine beiden Kinder, wie uns von denselben mit Bestimmtheit angegeben wurde. Ob die beiden mit 56 bzw. 64 Jahren verstorbenen Schwestern unseres alkaptonurischen Geschwisterpaares ebenfalls sichtbare Ochronose gehabt haben, konnten wir nicht ermitteln, obwohl sicher zu eruieren war, daß auch sie schwarze Flecke in der Wäsche hatten, also sicher alkaptonurisch waren. Nagelpigmentierungen, wie sie von Allard u. Groß zuerst beschrieben wurden, waren nicht nachweisbar. Von den nichtalkaptonurischen Geschwistern und Verwandten hatte auch keines Ochronose. Besser läßt sich wohl die Zusammengehörigkeit von Ochronose und Alkaptonurie nicht demonstrieren.

Die Ochronose ist eine seltene Anomalie, die in der Weltliteratur bisher an 45 Fällen beschrieben wurde (Ella H. Fishberg[1]). Virchow[2]) hat sie als zufälligen Befund an der Leiche entdeckt, den er der Naturforscherversammlung 1865 vorlegte: Bei einem 65jährigen Invaliden, der an einem Aneurysma unter dem Zeichen der Kreislaufinsuffizienz und Erschöpfung zu grunde gegangen war, fiel ihm die eigentümliche

[1]) Ella H. Fishberg, Virchows Arch. 1924, Bd. 251, S. 376. — [2]) Virchow, Virchows Arch. 1866, Bd. 37, S. 212.

Verfärbung aller knorpeligen Teile des Thorax, der Synchondrosen des Beckens, der Gelenkknorpel der Extremitäten, der Knorpel des Larynx und der Luftwege, der Knorpel der Nase und des Ohres, der Intima der Arterien, mit einem Wort sämtlicher Knorpel auf. Sie waren alle „tintenschwarz", „als ob sie geradezu in gewöhnliche Tinte eingetaucht seien". Alle beteiligten Gewebe waren pathologisch verändert, die Knorpel zeigten überall die „Zeichen progressiver Wucherung". Virchow vermutete, daß es sich um Hämatinderivate handle, zumal auch die gefäßreichsten Zonen am dunkelsten gefärbt waren.

L. Pick[1]) hat in seinen vortrefflichen Studien über die seltene Ochronose bei Carbolvergiftungen, die mit der Ochronose der Alkaptonuriker identisch ist, den Beweis erbracht, daß das Pigment nicht hämoglobinogenen Ursprungs ist, sondern eine bestimmte Form einer echten Melaninbildung darstellt, die im Körper unter dem Einfluß eines oxydativen Ferments, der Tyrosinase, auf hydroxylierte Derivate des Benzols entsteht, zu denen das aus dem Carbol entstehende Hydrochinon und Benzcatechin ebenso wie die Homogentisinsäure gehört. Pick hat die experimentelle Carbolochronose, die nach dauernder, jahrelanger Zufuhr kleiner Phenolmengen (Carbolwaschungen, Carbolwasserumschläge!) auftritt, als exogene Ochronose der endogenen Ochronosis alcaptonurica gegenübergestellt und ihre völlige Idendität erkannt. L. Pick hat auch zuerst darauf hingewiesen, daß die ochronotische Pigmentierung zwar in erster Linie das System der Knorpel und knorpelähnlichem Gewebe befällt, aber sich auch auf bindegewebige Substanzen anderer Art, Gefäßadventitia, Corium, glatte und quergestreifte Muskulatur, epitheliales Parenchym der Niere erstrecken kann. Poulsen[2]) ist später denn auch der Nachweis eines wahrscheinlich der Tyrosinase entstammenden Encyms im Knorpel gelungen. Auch spätere Forschungen betrachten das Ochronosepigment als zu den Melaninen gehörig, oder doch zu den diesen nahestehenden Pigmenten (Kleinschmidt[3]). Es sind bisher im ganzen 12 Fälle von Carbolochronose mit 7 Obduktionen bekannt geworden, die E. H. Fishberg[4]), eine Mitarbeiterin von L. Pick, kürzlich bearbeitet hat.

Seitdem Osler[5]), Clemens[6]), Groß u. Allard[7]) Ochronose bei Fällen von Alkaptonurie beobachtet haben, ist es nicht mehr zweifelhaft, daß Ochronose und Alkaptonurie Erscheinungen ein und derselben

---

[1]) L. Pick, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 16–19; Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 33. – [2]) Poulsen, Zieglers Beiträge 1910, Bd. 48, S. 346. – [3]) W. Kleinschmidt, Frankf. Zeitschr. f. Path. 1922, Bd. 68, S. 73. – [4]) E. H. Fishberg, Virchows Arch. 1924, Bd. 251, S. 376. – [5]) Osler, Lancet, 2. Januar 1904. – [6]) Clemens, Kongr. f. inn. Med. 1907. Verh. S. 249. – [7]) l. c.

Stoffwechselanomalie sind und in genetischem Zusammenhang stehen. Das Knorpelgewebe hat offenbar besonders stark ausgeprägte Beziehungen zu der Homogentisinsäure. Wenn nämlich Knorpelstücke in eine Lösung von Homogentisinsäure gelegt werden, färben sich dieselben dunkler und dunkler, bis zum Tiefschwarz, so daß sie von den der Leiche entnommenen ochronotischen Knorpelstücken nicht mehr zu unterscheiden sind (Allard u. Groß, Umber). Es muß also der Knorpel wohl vermittelst jener erwähnten, der Tyrosinase entstammenden Encyme aus der absorbierten Homogentisinsäure farbige Abbauprodukte bilden und in sich aufstapeln, die entsprechend den Pickschen Forschungen melaninartigen Charakter haben. Nach den interessanten Studien von Katsch[1]) an der v. Bergmannschen Klinik sind offenbar alle Gewebe im stande, durch fermentative Einwirkungen auf die Homogentisinsäure ochronotische Substanzen zu bilden. Durch weiter fortgesetzte Oxydationseinflüsse aber entstehen schließlich wiederum weitere farblose Abbauprodukte und die Alkaptonsäuren verschwinden. In den gefäßarmen Geweben des Knorpels, der Sehnen, der Ligamente u. s. w. bleiben die ochronotischen Abbauprodukte am längsten unvollkommen oxydiert liegen, da sie dem weiteren Zerfall entrückt sind. Das würde erklären, warum diese Gewebe in besonderem Maße als Ablagerungsstätten des ochronotischen Pigments zur Geltung kommen, und es würde erklären, warum auch L. Pick bei der Ochronose leicht diffuse Gelbfärbungen an der glatten und quergestreiften Muskulatur und am Epithel der Niere feststellen konnte.

Auch unsere eigenen klinischen Beobachtungen sind ein Hinweis auf den ursächlichen Zusammenhang von Alkaptonurie und Ochronose:

In den vier Generationen unserer Alkaptonurikerfamilie haben diejenigen Personen, die Ochronose hatten, auch Alkaptonurie gehabt, nämlich die beiden von uns klinisch beobachteten Geschwister sowie der Vater. Bei keinem Nichtalkaptonurischen bestand eine erkennbare Ochronose!

Die Alkaptonurie führt zur Ochronose. Es bedarf aber offenbar längerer, Dezennien bestehender Alkaptonurie, damit die Ochronose allmählich zu stande kommt. Nicht jeder Alkaptonuriker erlebt seine Ochronose! Sodann ist an unserer Alkaptonurikerfamilie besonders bemerkenswert, daß sämtliche Alkaptonuriker derselben starke arthritische Beschwerden hatten, dagegen kein einziges nichtalkaptonurisches Mitglied:

Der Vater litt neben seiner Alkaptonurie und seinen „blauen Ohren" von seinem 40. Lebensjahr an an heftigen arthritischen Beschwerden, er starb im 60. Lebensjahr. Seine 83jährige, noch lebende Schwester hatte nie arthritische Beschwerden, und wir haben in ihrem Harn keine Spur von Alkaptonsäure gefunden.

[1]) G. Katsch, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 44.

Von der zweiten Generation, die unter 8 Geschwistern 4 Alkaptonuriker aufwies, hatten nur diese vier letzteren heftige arthritische Beschwerden, die anderen, nicht-alkaptonurischen, waren frei davon. Bei den beiden von uns klinisch beobachteten Geschwistern konnten wir in den Röntgenbildern die für Osteoarthritis deformans typischen Gelenkveränderungen an den großen Gelenken nachweisen: der 59jährige Bruder St. litt seit 15 Jahren an arthritischen Beschwerden in den verschiedensten Gelenken. Vor 5 Jahren, gelegentlich der Bettruhe infolge einer rechtsseitigen Oberschenkelfraktur, versteifte das linke Knie dermaßen, daß man chirurgischerseits an eine gewaltsame Mobilisation dachte. Seitdem hat sich das Knie wieder etwas gebessert, doch bestehen viele Beschwerden und häufige Schmerzanfälle in diesem Knie. Das Röntgenbild dieses Kniegelenks zeigt alle charakteristischen Merkmale der Osteoarthritis deformans: Verschmälerung der Gelenkspalte, lippenförmige Wucherungen der Knorpelknochengrenzen, ausgezogene Patella, freie Gelenkkörperchen im Gelenk (s. S. 462). Auch die Röntgenplatten der Schultergelenke sowie der Fußwurzelknochen weisen auf deutliche Veränderungen im Sinne der Osteoarthritis deformans.

Ähnlich die 51jährige Schwester: Sie hat überhaupt wegen der osteoarthritischen Veränderungen, vornehmlich in der rechten Schulter, Schmerzen, Versteifung, die klinische Behandlung aufgesucht, wodurch die Entdeckung der Alkaptonurikerfamilie ermöglicht wurde. An allen Gelenken ließen sich osteoarthritische Veränderungen nachweisen, die freilich am Schultergelenk am weitesten fortgeschritten waren. Die ersten Beschwerden von der Schultergelenkaffektion bestehen seit kaum einem Jahre. Nach dem unabhängig voneinander erstatteten Bericht der beiden Geschwister muß der mit Alkaptonurie (schwarze Flecke in der Wäsche!) belastete Vater eine sehr hochgradige Osteoarthritis gehabt haben, die allmählich zu einer fast völligen Versteifung geführt hat.

Es ist somit kein Zweifel, daß diese Osteoarthritis deformans bei den ochronotischen Alkaptonurikern der zahlreichen Familie, u. zw. nur bei diesen, die Folge einer durch Jahrzehnte hindurch bestehenden alkaptonurischen Stoffwechselstörung darstellt, welche durch Ochronose die Gelenkknorpel so schädigt, daß dadurch im vorgerückteren Lebensalter eine typische Osteoarthritis deformans zu stande kommen kann. Die Osteoarthritis deformans ist eben hier wie überhaupt das Reaktionsprodukt auf eine Knorpelschädidung, welcher Art diese auch sei.

Bemerkenswert ist nun, daß in dem ersten von Virchow entdeckten Fall von Ochronose auch gleichfalls die Zeichen der Osteoarthritis deformans vorhanden waren.

„Die Synovialis", sagt Virchow über die Gelenke seines Falles, „befand sich in einem Zustand starker Vascularisation und Hyperämie und war mit knorpeligen Auswüchsen von z. T. ungewöhnlicher Größe besetzt. Die Gelenkknorpel zeigten die Erscheinungen des sogenannten Malum senile (Arthritis deformans), besonders am Knie, wo der Knorpel der Patella neben zottigen Wucherungen tiefe, bis auf die Knochenfläche dringende Substanzverluste wahrnehmen ließ. Außen um mehrere Gelenke fanden sich allerhand osteophytische Bildungen."

Die nahe Beziehung zwischen Ochronose und Gelenkveränderungen haben zuerst Allard u. Groß auf Grund ihrer eignen Beobachtungen erkannt, und sie haben die schweren arthritischen Veränderungen nicht als zufällige Komplikation der Ochronose, sondern als direkte Folge der mit der Einlagerung des Farbstoffs verbundenen Änderung des Knorpelgewebes richtig gedeutet. Sie haben sie daher direkt als Arthritis alcaptonurica bezeichnet. Diese Arthritis alcaptonurica oder genauer Osteoarthritis alcaptonurica entwickelt sich bei älteren Alkaptonurikern, bei denen die Stoffwechselstörung dezennienlang bestanden hat, nach unseren Erfahrungen etwa vom 40. bis 50. Lebensjahre an.

Embden[1]), Stier[2]), Stange[3]), sowie Groß u. Allard, E. Ebstein[4]) beobachteten dysurische Beschwerden bei ihren Alkaptonurikern in Form von Brennen, Tenesmen und Blasenschmerzen beim Urinlassen. Bis zu einem gewissen Grade mag das mit hoher Homogentisinsäureausscheidung im Zusammenhange stehen, wofür auch die Beobachtung Embdens spricht, der im Selbstversuch nach Einnehmen größerer Homogentisinsäuremengen diese Beschwerden bemerkte, indessen sind auch hochgradige Alkaptonausscheidungen ohne diese Beschwerden bekannt, und ich selbst habe bei unseren höchsten Homogentisinausscheidern dysurische Beschwerden nicht gesehen.

Die Frage, ob außer der pathologischen Homogentisinsäureausscheidung noch Störungen im Stoffwechsel des Alkaptonurikers nachweisbar sind, liegt nahe. Sichere Anhaltspunkte sind indessen bis jetzt dafür nicht gefunden. Speziell hat man an einen gewissen Zusammenhang der Alkaptonurie mit Diabetes gedacht (Bödeker, zit. bei Frommherz), zumal Geyger[5]) im Harn eines Diabetikers eine Substanz isoliert hat, die H. Embden später als identisch mit der Homogentisinsäure erkannte. Freilich dauerte die Alkaptonurie hier nur einen Tag und wurde während wochenlanger Untersuchungen daraufhin vermißt. Dazu kommt, daß Falta[6]) bei schwerem Diabetes eine verminderte Toleranz gegenüber der Homogentisinsäure feststellen konnte. Indessen sind das alles Beziehungen sehr unsicherer Art, die meines Erachtens einen inneren Zusammenhang zwischen Diabetes und Alkaptonurie nicht zu beweisen vermögen.

Die Ausscheidung der Harnsäure sowie des Allantoins bewegt sich in normalen Grenzen (O. Adler[7]), so daß also kein Anhaltspunkt dafür

---

[1]) Heinrich Embden, Zeitschr. f. phys. Chem. 1892, Bd. 17, S. 132. – [2]) Stier, Berl. klin. Wochenschr. 1898, S. 185. – [3]) Stange, Virchows Arch. 1896, Bd. 146, S. 86. – [4]) E. Ebstein, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 14. – [5]) Geyger, Pharm. Zeitung 1892, S. 488. – [6]) Falta, Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 81, S. 231. – [7]) Adler, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 21, S. 5.

Blaufärbung der Achsel bei Alkaptonurie.
(Eigene Beobachtung.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Abb. b.

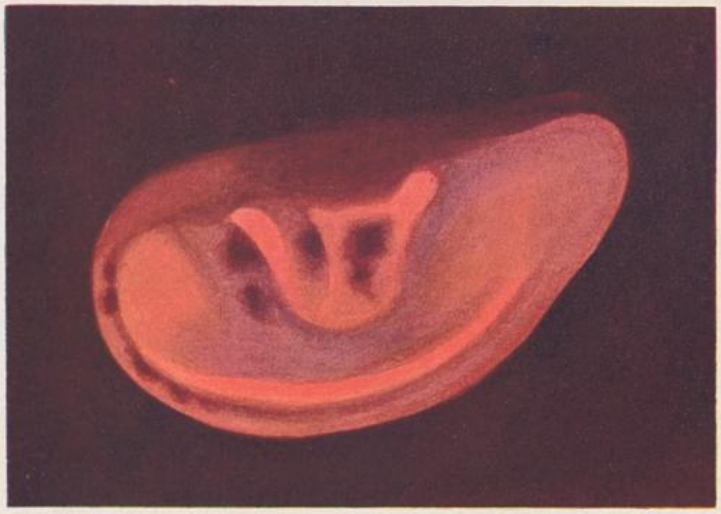
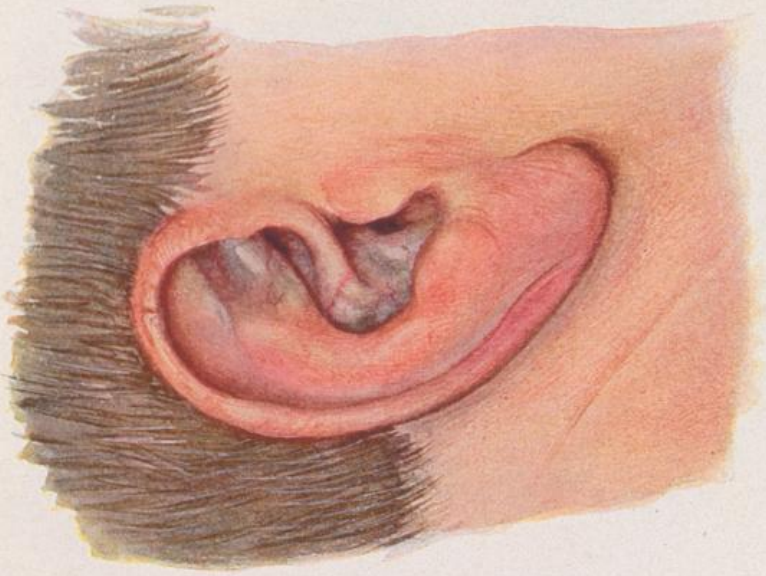


Abb. a.



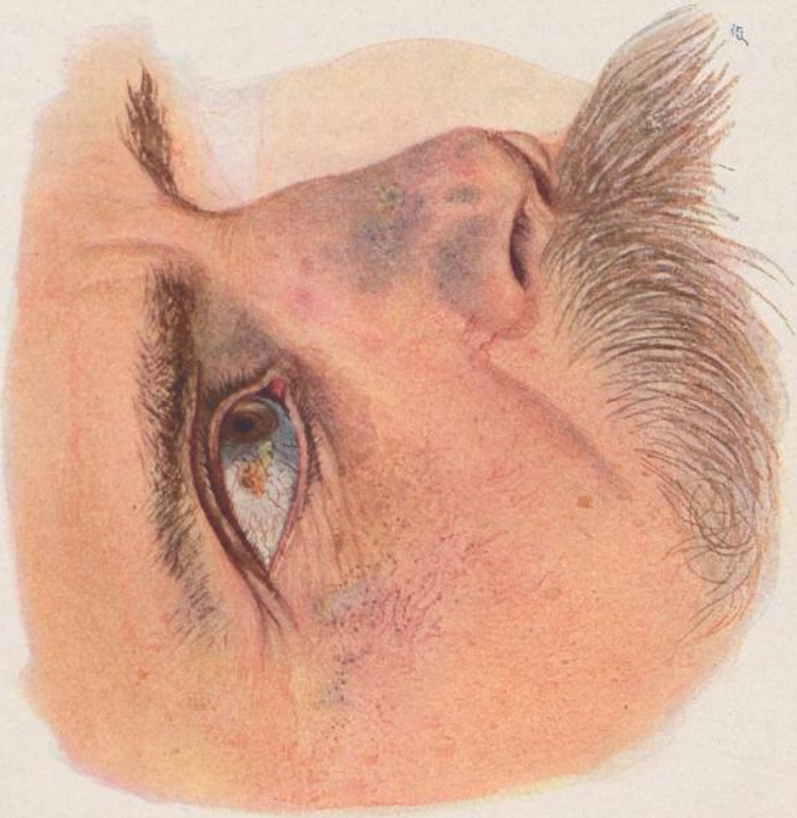
Ochronotische Ohrmuschel eines Alkaptonurikers.
(Eigene Beobachtung.)
(Fig. b bei durchscheinendem Licht.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Abb. b.

Ochronose der Skleren bei der Schwester des Patienten.
(Eigene Beobachtung.)

Abb. a.



Ochronose der Skleren, der Nasenknorpel, der Wangenhaut bei Alkaptonurie.
(Eigene Beobachtung.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

besteht, daß bei der Alkaptonurie irgend welche Abweichungen des Purinstoffwechsels von der Norm herrschen.

Da Homogentisinsäure im Harn leicht löslich ist, kann sie selbst auch nicht zum Ausgangspunkt für Konkrementbildung in den Harnwegen werden. Die Alkaptonurie gehört deshalb auch nicht zu den steinbildenden Diathesen wie die Cystinurie.

Die **Therapie** der Alkaptonurie kann nur eine sehr beschränkte sein. Die Ausscheidung der Alkaptonsäuren zu verhindern, bzw. ihre Vermehrung zu fördern, steht nicht in unserer Macht. Indessen können wir auf diätetischem Wege darauf hinwirken, die exogene Komponente der Homogentisinsäureausscheidung möglichst herabzusetzen, durch Beschränkung der Eiweißzufuhr auf das Eiweißminimum. Damit wird ein beträchtliches Absinken der Alkaptonausscheidung erreicht. So schied z. B. unsere Alkaptonurische bei einer Beschränkung der Eiweißzufuhr in der Nahrung auf 7·2 *g* N nur 2·35 *g* Homogentisinsäure aus, während bei eiweißreicher Kost (25·76 *g* N) 19·95 *g* Homogentisinsäure als Tagesmenge ausgeschieden wurden. Im Hunger sinkt die Alkaptonurie am tiefsten (Mittelbach[1]), ja sie kann sogar ganz verschwinden (Katsch l. c.). Die Diätvorschrift ist also so zu gestalten, daß die Gabe von 0·8—0·9 *g* Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht nicht überschritten wird und der Calorienbedarf im übrigen durch Fette und Kohlenhydrate gedeckt wird. Dabei reichliche Flüssigkeitszufuhr, um die Retention der Alkaptonsubstanzen nach Möglichkeit zu verhindern.

Die Behandlung der Osteoarthritis alcaptonurica unterscheidet sich in nichts von der gewöhnlichen Osteoarthritis: Wärme, Fangokuren, Lichttherapie, Gymnastik, Massage und elektrische Behandlung der den kranken Gelenken benachbarten Muskeln.

---

[1]) Mittelbach, D. Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 71, S. 50.

Die im Laboratorium der Umberschen Klinik bewährte Methodik der Stoffwechsel-Untersuchungen.

Von Priv.-Doz. Dr. Max Rosenberg, Oberarzt.

I. Stoffwechseluntersuchungen des Harnes.

A. Nachweis, Bestimmung und Unterscheidung der verschiedenen Zuckerarten.

1. Traubenzucker.

Qualitativer Nachweis:

a) Trommersche Probe: Man fügt dem zu untersuchenden Harn in einem Reagensglas etwa $^1/_3$ seines Volumens 10%ige Natron- oder Kalilauge zu und unter Umschütteln tropfenweise so viel verdünnte Kupfersulfatlösung, bis dieses sich in der Flüssigkeit nicht mehr löst, sondern in Flocken ausfällt. Falls Zucker vorhanden ist, muß erheblich mehr Kupfersulfat zugesetzt werden, bis ein Niederschlag auftritt. Nun wird bis zum Sieden erhitzt, wobei sich bei Anwesenheit von Zucker ein dicker Niederschlag von gelbrotem Kupferoxydulhydrat oder braunrotem Kupferoxydul bildet. Eiweißhaltige Harne müssen vor Anstellung der Reaktion enteiweißt werden.

Bei kleinen Zuckermengen (unter 0·5%) kann die Trommersche Probe unter Umständen negativ ausfallen.

b) Nylandersche Probe: Zu 10 cm^3 Urin füge man in einem Reagens- oder Becherglas 1 cm^3 Nylanders Reagens (Bismut. subnitr. 2·0, Natr. Kal. tartar. 4·0, Natronlauge 8% ad 100·0) und koche die Mischung bis zu 3 Minuten. Bei Vorhandensein von Zucker tritt ein schwarzer Niederschlag von metallischem Wismut auf. Eiweißhaltige Harne müssen vorher enteiweißt werden.

Die Nylandersche Reaktion ist feiner als die Trommersche, aber auch unspecifischer, und wird zuweilen auch beim Vorhandensein nicht kohlenhydratartiger reduzierender Substanzen (Harnsäure und Kreatinin bei sehr konzentrierten Urinen, Glykuronsäuren u. s. w.) positiv.

c) Benedicts Probe[1]): Zu 7 cm^3 von Benedicts Reagens (reines

[1]) Benedict, Journ. Amer. Med. Ass. 1911, 57, 1193.

krystallinisches Kupfersulfat 17·3, Kalium- oder Natriumcitrat 173·0, wasserfreies Natriumcarbonat 100·0 [oder wasserhaltiges krystallinisches Natriumcarbonat 270·0, dieses ist leichter löslich], Aq. dest. ad 1000·0; Citrat und Carbonat werden zusammen in 700 cm^3 heißen Wassers gelöst und eventuell filtriert, dann das Kupfersulfat unter Rühren eingetragen [unbegrenzt haltbar]) fügt man in einem Reagensglas 8 Tropfen Urin, schüttelt um und stellt das Reagensglas 5 Minuten lang in ein kochendes Wasserbad. Aus dem Ausfall der nach dieser Zeit auftretenden Farbenreaktion läßt sich der Zuckergehalt auch ungefähr quantitativ schätzen. Bei einem solchen von 0·08—0·1% entsteht eine schwach erbsengrüne Farbe, bei ungefähr 0·5% ist die Farbe bräunlich-grün, bei 0·5—0·8% braun, bei 1% gelb und über 2% rot. Auch hier kann bei Abwesenheit von Zucker in sehr hochgestellten Urinen Kreatinin eine positive Zuckerreaktion vortäuschen. Eiweißhaltige Harne müssen enteiweißt werden. Die Benedictsche Probe hat sich uns gut bewährt, sie ist vielleicht etwas feiner als die Nylandersche.

Quantitative Bestimmung:

Diese kann erfolgen mittels der

a) Polarisation, da der Traubenzucker die Ebene des polarisierten Lichts nach rechts dreht. Die üblichen Polarimeter erlauben die Ablesung der vorhandenen Traubenzuckermenge in Prozenten. Vor Ausführung der Bestimmung muß der Harn durch Zufügen einer Messerspitze Bleiacetat und Abfiltrieren des darnach entstehenden Niederschlages entfärbt und eventuell enteiweißt werden.

b) Vergärung im Lohnsteinschen Gärungssaccharometer, in dem die durch Hefezusatz sich entwickelnde Kohlensäure die Quecksilbersäule emportreibt und der prozentuale Zuckerwert an einer dem Apparat anhaftenden Skala abgelesen wird. Kontrollen mit reiner Hefelösung und Hefe mit Traubenzuckerlösung.

c) Reduktion. Wir benutzen die titrimetrische Bestimmung nach Pavy[1])-Sahli[2]), die auf der Reduktion einer Kupferlösung zu Kupferoxydul oder Kupferoxydulhydrat durch Traubenzucker beruht.

Lösungen:

1. Kupfersulfat puriss. wasserfrei.... 4·158
   Aq. dest..... 500·0

[1]) Pavy, Physiologie der Kohlenhydrate. Wien 1895, Deuticke. — [2]) Sahli, Deutsche med. Wochenschr. 1905, S. 1417.

2. reinstes getrocknetes Seignettesalz 20·4
Kalium hydricum puriss..... 20·4
Aq. dest. ..... 100·0
Nach erfolgter Lösung Zusatz von
Ammoniak (spec. Gew. 0·88)..... 300·0 cm^3
Aq. dest.....ad. 500·0 cm^3

Je 5 cm^3 von Lösung 1 und 2 gemischt, entsprechen genau 10 cm^3 der ursprünglichen Pavyschen Lösung und 0·005 g Traubenzucker.

Zunächst ist der Titer der Pavyschen Lösung zu bestimmen. Dazu bereitet man sich eine 1%ige Traubenzuckerlösung und titriert damit 3mal je 10 cm^3 der gemischten Pavyschen Lösung (5 cm^3 von Lösung 1 + 5 cm^3 von Lösung 2), die mit je 30 cm^3 Wasser verdünnt sind. Das mit der verdünnten Pavyschen Lösung gefüllte Kölbchen wird auf einem weißen Asbestdrahtgeflecht bis zum schwachen, aber deutlichen Sieden erhitzt. Zu der kochenden Flüssigkeit läßt man in kleinen Mengen, so daß das Kochen nicht unterbrochen wird, die Traubenzuckerlösung aus einer Bürette zufließen und achtet genau auf die Färbung der Lösung. Sobald diese heller zu werden anfängt, verlangsamt man den Zufluß der Zuckerlösung, bis völlige Entfärbung eingetreten ist. Die Anzahl der nun verbrauchten Kubikzentimeter Zuckerlösung muß bei exaktem Arbeiten genau 5 betragen, da 10 cm^3 der Pavyschen Lösung 0·005 Traubenzucker entsprechen.

Ausführung: Der zu untersuchende Urin ist so zu verdünnen, daß sein Zuckergehalt zwischen 0·5 und 1% liegt, da die Methode am genauesten arbeitet, wenn 5 – 10 cm^3 Urin zur Reduktion von 10 cm^3 Pavyscher Lösung gebraucht werden. Die Verdünnung muß sehr exakt mit Pipette und Meßkolben ausgeführt werden, unter Verwendung größerer Flüssigkeitsmengen (z. B. 2 : 100). Man verfährt nun genau so wie bei der Feststellung des Titers, nur daß man statt der Traubenzuckerlösung den (eventuell verdünnten) Urin nimmt.

Berechnung: Bezeichnet man die Zahl der verbrauchten Kubikzentimeter Urin mit x, und die angewandte Verdünnung mit y, so ist der prozentuale Zuckergehalt des untersuchten Urins

$$a = \frac{0{\cdot}5 \cdot y}{x}.$$

Der so erhaltene Wert kann nur mit Vorbehalt ausschließlich auf Zucker (Dextrose, Lävulose, Maltose, Milchzucker) bezogen werden, und entspricht, genauer gesagt, dem Gehalt des Urins an reduzierender Substanz.

2. Lactose.

Unterscheidet sich vom Traubenzucker dadurch, daß sie durch reine Hefe nicht vergoren wird. Dagegen reduziert sie und dreht etwa ebenso stark rechts wie der Traubenzucker. Der Schmelzpunkt ihres Osazons (s. u.) liegt etwas, dessen N-Gehalt erheblich unter dem des Traubenzuckers.

Der qualitative Nachweis der Lactose mittels der Rubnerschen Probe wird von Neuberg als unbrauchbar verworfen. Diese besteht darin, daß 10 cm^3 mit 1—2 Messerspitzen Bleiacetat versetzten Urins zum Sieden erhitzt werden und der siedend heißen Lösung tropfenweise konzentriertes Ammoniak zugesetzt wird, bis der entstehende Niederschlag beim Umschütteln nicht mehr verschwindet. Dann färbt sich die Lösung und der Niederschlag intensiv gelb, bei stärkerer Konzentration mehr rötlich.

3. Pentosen.

Die Reduktion von Kupfersulfat geht erst nach längerem Kochen schußweise vor sich (Salkowski).

Die Harnpentose ist optisch inaktiv, da es sich um eine racemische Arabinose handelt (C. Neuberg), und nicht gärungsfähig.

Der Schmelzpunkt des Osazons (s. u.) liegt erheblich niedriger als der des Traubenzuckers, sein N-Gehalt ist etwas höher. Die gelben Nadeln des Osazons sind in heißem Wasser löslich und fallen erst beim Erkalten aus, während sich die Osazonnadeln des Traubenzuckers schon in der heißen Lösung abscheiden. Am einfachsten erfolgt der qualitative Nachweis mittels der Tollenschen Orcinprobe.

Diese wird in der Modifikation von Salkowski so ausgeführt, daß man etwa 4 cm^3 Harn mit einem Körnchen Orcin und doppeltem Volumen rauchender Salzsäure erhitzt. Es tritt ganz vorübergehend Rot- oder Violettfärbung und dann eine grünliche Färbung auf. Man kühlt den Harn etwas ab, gibt etwas Amylalkohol zu und schüttelt gelinde. Der Amylalkohol nimmt dann — je nach der Menge der Pentose — hellgrüne, grasgrüne, smaragdgrüne, blaugrüne Färbung an; im Spektralapparat zeigt dieselbe einen gut ausgebildeten Absorptionsstreifen im Rot zwischen C und D, mitunter noch einen zweiten schwachen Absorptionsstreifen nach links. Wenn man den Harn mit Tierkohle entfärbt, verläuft die Reaktion besonders schön (Salkowski). Die von Bial vorgeschlagene Modifikation beruht darin, daß etwas Eisenchloridlösung zugesetzt oder das fertige Bialsche Reagens benutzt wird (Acid. mur. conc. 250·0, Orcin 0·5, Liqu. Ferri sesquichlorati gtt. 10). Die Orcinprobe ist der Tollen-

schen Phloroglucinprobe vorzuziehen, weil sie weniger leicht Täuschungen durch gleichzeitiges Vorhandensein von gepaarten Glykuronsäuren, die ja auch im normalen Urin vorkommen können (s. u.), hervorruft. Jedoch darf man nicht lange mit Salzsäure kochen, um nicht die Glykuronsäuren aus ihren Verbindungen frei zu machen, denn freie Glykuronsäuren geben auch die Orcinreaktion (s. u.). Unter Umständen können freilich auch die gepaarten Glykuronsäuren, wie P. Mayer gezeigt hat, bei Stehen des Urins zerfallen. In solchem Fall fällt auch die Orcinprobe positiv aus. Die Feststellung, ob Glykuronsäure vorliegt, kann durch Darstellung der Bromphenylhydrazinverbindung derselben geschehen, die sehr charakteristische optische Eigenschaften hat (C. Neuberg).

Die Orcinprobe ist eine außerordentlich feine Reaktion, so fein, daß die Pentosane, die der Urin bei mehrmaligem Filtrieren durch Filtrierpapier aus diesem aufnimmt, schon genügen, um sie deutlich positiv ausfallen zu lassen. Man soll deshalb häufiges Filtrieren des Urins durch Filtrierpapier oder langes Stehenlassen desselben auf dem Papierfilter vermeiden und nötigenfalls Asbest oder Glaswolle dazu verwenden (Umber).

Die von Neumann[1]) angegebene Modifikation der Orcinprobe erscheint, auch nach Sachs[2]), besonders zweckmäßig zur differentialdiagnostischen Unterscheidung der hier in Frage kommenden Kohlenhydrate. Ihre Vorschrift ist folgende:

10 Tropfen (= $^1/_2$ cm^3) der zu prüfenden wäßrigen Zuckerlösung werden in einem weiten Reagensglas mit 5 cm^3 käuflichem 99 % igen Eisessig und einigen Tropfen einer starken (etwa 5 % igen) alkoholischen Orcinlösung versetzt und dann nach dem Umschütteln bis zum völligen Sieden erhitzt. Man hält das Reagensglas mit einem Halter und läßt nun aus einer mit weitem Tropfrohr versehenen Tropfflasche konzentrierte Schwefelsäure hinzufließen, indem man anfangs 2mal nach je 5, dann nach je 10 Tropfen kräftig umschüttelt. Dieses tropfenweise Zugeben der Schwefelsäure unter Umschütteln ist notwendig, weil sonst die Flüssigkeit mit Sicherheit aus dem Reagensglas hinausgeschleudert wird. Man fügt so lange Schwefelsäure hinzu, bis nach dem Umschütteln ein recht deutlicher Farbton bestehen bleibt. Dieser Endpunkt richtet sich nach der Konzentration der zu prüfenden Zuckerlösung, ist aber auch bei sehr schwachen Lösungen durch 40—50 Tropfen zu erreichen. Mehr als 50 Tropfen zuzusetzen hat keinen Zweck, weil dann eine etwa auftretende gelbe Färbung durch Zersetzung des Orcins herbeigeführt wird. Umgekehrt ist aber auch nach Eintritt deutlicher Färbung der weitere

[1]) Neumann, Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 1073. — [2]) Sachs, Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 1, S. 383.

Zusatz von Schwefelsäure zu vermeiden, weil sonst einerseits Mischfarben entstehen oder die Farbstofflösung wegen zu starker Färbung nicht direkt mit dem Spektroskop untersucht werden kann. Man betrachtet die Lösung zur Feststellung des Farbentons und zur spektroskopischen Untersuchung erst nach einigen Minuten, wenn sie abgekühlt ist. Ist sie zu stark gefärbt, so kann man allemal mit Eisessig verdünnen, ohne daß sich die Farbe ändert. Zusatz von viel Alkohol oder Wasser kann erhebliche Veränderungen hervorrufen. Die stark mit Wasser versetzten Lösungen lassen sich zur Konzentrierung des Farbstoffs noch mit Amylalkohol ausschütteln.

Die Identifizierung der Pentose kann als Phenylosazon nach Neuberg[1]) geschehen.

Die Farbstofflösungen haben folgende Eigenschaften:

Zuckerart	Farbe	Absorptionsstreifen	Durch Alkohol oder Wasser zersetzlich?
a) Arabinose	violettrot	rechts von D, bedeckt gelb und gelbgrün	nein
b) Xylose	warm: violettblau kalt: blau	1. rechts von C im Orange, 2. wie bei *a)*, jedoch schwächer. Beim Stehen nimmt 1 an Intensität zu, 2 ab	nein
c) Glykuronsäuren	warm: grün kalt: grünblau	links von C im Rot, das ganze Spektrum ist beschattet	durch Alkohol oder Wasser rötlich
d) Glykose	braunrot	rechts von *b)* im Grün, so daß vor dem Streifen noch Grün, hinter ihm Blau und Violett zu sehen sind	nein
e) Fruktose	warm: braun kalt: gelbbraun	1. links von C im Rot wie bei *c)*. 2. Verdunkelung, beginnend wie bei *d)*, bis zum Schluß des Spektrums	durch Alkohol oder Wasser gelbgrün

Im normalen Zustand zeigt der Harn eine geringe bräunlich-grünliche Färbung, die wahrscheinlich als Mischfarbe von den normalen Spuren Glykuronsäure und Glykose herrührt.

[1]) Neuberg, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1900, Bd. 33, II, S. 2243.

4. Lävulose.

Nachweis mittelst der Seliwanoffschen Probe, die so angestellt wird, daß man einige Kubikzentimer Harn mit der gleichen Menge 25%iger (offizineller) Salzsäure und einigen Körnchen Resorzin kurz aufkocht. Bei Anwesenheit von Lävulose tritt eine Rotfärbung auf, die bei stärkerem Lävulosegehalt schon beim Erwärmen des Harns mit eigentümlich bläulich-roten Schlieren beginnt. Beim Auftreten der Rotfärbung kühlt man unter der Wasserleitung, gießt die Flüssigkeit in eine Schale oder ein Becherglas, macht mit Soda alkalisch, gießt in das Reagensglas zurück und schüttelt nun, nicht mit Amylalkohol nach der von Rosin[1]) angegebenen Modifikation, sondern mit Essigäther (Borchardt[2]) aus. Bei Anwesenheit von Lävulose färbt sich der Essigäther gelb.

Das Vorhandensein von Nitriten, die sich im Harn nach längerem Stehen bilden können, kann unter Umständen eine positive Seliwanoffsche Reaktion vortäuschen (R. u. O. Adler[3]). Darum ist es zweckmäßig, frischen Harn mit dieser Probe zu prüfen. Auch Indikan kann eine positive Seliwanoffsche Reaktion vortäuschen. Die Nitrite können durch 1 Minute langes Kochen des mit Essigsäure angesäuerten Harnes entfernt werden. Borchardt empfiehlt in allen Fällen, in denen der Indikangehalt des Harnes groß ist, das Indikan vorher zu entfernen, indem man gleiche Teile Urin und Obermeyersches Reagens mit Chloroform mehrfach ausschüttelt. Da das Obermeyersche Reagens rauchende Salzsäure enthält, muß man nach Abgießen des Chloroforms erst mit $^1/_3$ Volumen Wasser verdünnen, damit die Salzsäurekonzentration zur weiteren Anstellung der Seliwanoffschen Reaktion die richtige wird; man fügt dann einige Körnchen Resorzin hinzu und verfährt in der angegebenen Weise. Der Nachweis der Lävulose soll hierdurch nicht gestört werden.

Auch ein Gehalt des Urins an Urorosein kann eine positive Seliwanoffsche Probe vortäuschen. Man erkennt es daran, daß die Rotfärbung des Harns schon in der Kälte auftritt. Man soll dann das Urorosein erst dadurch entfernen, daß man gleiche Teile Urin und 25% Salzsäure 2—3mal mit Amylalkohol ausschüttelt und dann nach Abtrennen des Amylalkohols im Scheidetrichter, die Seliwanoffsche Reaktion, wie oben angegeben, weiter durchführt (Borchardt). Ferner kann bei Dextroselösungen in einer Konzentration, die 2% überschreitet, bei gleichzeitiger zu starker HCl-Konzentration durch katalytische Um-

[1]) Rosin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903, Bd. 38, S. 555; Salkowski-Festschrift 1904. — [2]) Borchardt, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 55, S. 241. — [3]) R. u. O. Adler, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 69, Heft 3 u. 4; Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 38, S. 310.

wandlung von Dextrose in Lävulose eine positive Seliwanoffsche Reaktion entstehen (Königsfeld[1]).

Die Seliwanoffsche Reaktion ist sehr fein und zeigt im Urin noch einen Lävulosegehalt von 0·05 an.

Neuberg[2]) hat zur Identifizierung der Lävulose die Darstellung des Fructose-Methylphenylosazons (vom Schmelzpunkt 158° und charakteristischem Verhalten im Pyridinalkohol) vorgeschlagen, das für Ketonzucker überhaupt charakteristisch ist, wenn bestimmte Kautelen eingehalten werden. Andere Ketonzucker als die Fructose sind aber im Harn bisher nicht bekannt. R. Ofner hält zwar diesen Nachweis nicht für eindeutig, indessen hat Neuberg[3]) seine Einwände zurückgewiesen.

5. Maltose

verhält sich wie Traubenzucker, d. h. sie reduziert, ist gärbar und dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts, u. zw. über doppelt so stark als Dextrose. Isomaltose hingegen ist nicht gärbar, reduziert und dreht nur etwas stärker nach rechts als der Traubenzucker. Beide sind durch den Schmelzpunkt und N-Gehalt ihres Osazons charakterisiert (s. u.).

6. Glykuronsäuren

können, wie schon mehrfach erwähnt, zur Verwechslung mit Zuckern Veranlassung geben. Sie sind in kleiner Menge in gepaarter Form im normalen Harn vorhanden und treten in größeren Quantitäten nach Einnahme einer großen Anzahl von Substanzen der aromatischen und fetten Reihe auf (Choralhydrat, Campher, Menthol, Terpentin, Carbolsäure u. s. w.). Die gepaarten Glykuronsäuren drehen nach links, die freien, die sich bei längerem Stehen des Harns entwickeln können, nach rechts, reduzieren stark und werden durch Hefe nicht vergoren; die gepaarten Glykuronsäuren reduzieren teilweise und sind nicht gärungsfähig. Der Nachweis geschieht durch die Orcinprobe (s. o. unter Pentosen) oder die Phloroglucinprobe, die in der gleichen Weise wie jene angestellt wird und eine kirschrote Farbe mit einem Absorptionsstreifen zwischen D und E ergibt. Mit salzsaurem p-Bromphenylhydrazin und Natriumacetat gibt Glykuronsäure eine in absolutem Alkohol völlig unlösliche, in einem Gemisch von 4 cm^3 Pyridin und 6 cm^3 Alkohol lösliche Verbindung, die sehr starke Linksdrehung zeigt (Neuberg).

[1]) Königsfeld, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 1902, Bd. 35, S. 959. – [2]) Neuberg, ebenda 1904, 37. Jahrg., Heft 17, S. 4616. – [3]) Neuberg, ebenda.

7. Osazone.

Von großer Bedeutung für die Identifizierung der verschiedenen im Harn vorkommenden Zuckerarten ist die Darstellung ihres Osazons, dessen Schmelzpunkt und N-Gehalt zu ihrer Charakterisierung dient. Die Osazone entstehen beim Kochen des zuckerhaltigen Urins (etwa 10 cm^3) mit Phenylhydrazin und 50 % Essigsäure (je 5 Tropfen) im Wasserbad nach $^1/_2$ — 1 Stunde.

Über den verschiedenen N-Gehalt und Schmelzpunkt der Osazone sowie über die sonstigen für die im Harn vorkommenden Zuckerarten charakteristischen Eigenschaften unterrichtet zusammenfassend die folgende, dem Buche von Mohr-Beuttenmüller[1]) entnommene, etwas modifizierte Tabelle:

Zucker	Reduktion	Spec. Drehung	Gärung	Osazon		Spezielle Reaktionen
				Schmelzpunkt	N-Gehalt	
Dextrose	+	+ 52·49°	+	205°	ca. 15·7 %	Osazonnadeln in heißem Wasser unlöslich
Lävulose	+	− 92·25°	+	205°	ca. 15·7 %	Seliwanoffsche Reaktion, Darstellung des Methylphenylosazons
Maltose	+	+ 136·5°	+	206°	ca. 10 %	
Isomaltose	+	+ 68·0°	−	153°	ca. 10 %	
Lactose	+	+ 52·53°	−	200°	ca. 10 %	Rubnersche Probe?
Pentose	+	0	−	unrein 157 – 160° rein 166 – 168°	ca. 17·0 %	Orcinprobe, Osazonnadeln in heißem Wasser löslich, in kaltem unlöslich
Gepaarte Glykuronsäure	teilweise +	verschieden stark links	−	200 – 205°	verschieden	
Freie Glykuronsäure	+	verschieden stark rechts	−	200 – 205°	verschieden	Orcin- und Phloroglucinprobe; Bromphenylhydrazinverbindung

[1]) Mohr u. Beuttenmüller, Methodik der Stoffwechseluntersuchungen. Wiesbaden 1911, I. F. Bergmann.

B. Acidosekörper.

Qualitativer Nachweis.

1. Aceton

wird nachgewiesen mit der Legalschen Probe:

Zu etwa 5 cm^3 Harn fügt man einige Tropfen einer frisch bereiteten etwa 5 %igen Nitroprussidnatriumlösung und macht dann mit starker Natron- oder Kalilauge alkalisch. Bei Anwesenheit von Aceton (auch von reichlich Kreatinin) entsteht dann eine rubinrote Farbe (die langsam abblaßt, wenn sie von Kreatinin herrührt). Setzt man nun etwas Eisessig zu, so tritt bei Anwesenheit von Aceton eine purpurrote bis karminrote Färbung auf, die später über Violett in Blau übergeht, während bei Abwesenheit von Aceton sich die Lösung gelb färbt.

2. Acetessigsäure.

Zum Nachweis dient die Gerhardtsche Eisenchloridprobe:

Zu einigen Kubikzentimetern Harn fügt man tropfenweise konzentrierte Eisenchloridlösung, bis der anfangs entstehende Niederschlag von Ferriphosphat sich wieder auflöst. Je nach der Menge der vorhandenen Acetessigsäure färbt sich die Lösung bordeauxrot (+), dunkelrotviolett (++) oder schwarz (+++). Eine positive Acetessigsäurereaktion kann vorgetäuscht werden durch Ameisensäure, Essigsäure und Rhodanwasserstoffsäure, ferner durch Phenole und Phenolcarbonsäuren. Um zu entscheiden, ob es sich um Acetessigsäure oder eine dieser Substanzen handelt, wird der Harn vor Anstellen der Reaktion kurz aufgekocht: handelt es sich um Acetessigsäure, so tritt die Reaktion jetzt nicht mehr auf. Um die Acetessigsäure neben den genannten Säuren nachzuweisen, prüft man den ätherischen Auszug des angesäuerten Harns mit einer dünnen wäßrigen Eisenchloridlösung. Hierbei tritt keine Färbung auf, wenn die Reaktion auf der Gegenwart von Ameisensäure oder Essigsäure beruhte. Bei Gegenwart von Rhodanwasserstoffsäure wird die ätherische, bei Vorhandensein von Acetessigsäure die wäßrige Schicht rot.

Nach Genuß von salicylsäurehaltigen Mitteln, Phenazetin, Antipyrin, Thallin u. a. ist die Reaktion nicht brauchbar.

3. β-Oxybuttersäure

wird gewöhnlich nachgewiesen durch Überführung in α-Krotonsäure, indem der eventuell eingeengte Harn mit dem gleichen Volumen

konzentrierter Schwefelsäure destilliert wird. Es ist dabei nach Embden u. Schmitz[1]) zweckmäßig, das Volumen des Harnschwefelsäuregemisches durch Zutropfenlassen von Wasser aus einem Tropftrichter einigermaßen konstant zu erhalten. Aus den ersten Teilen des Destillates scheidet sich bei genügender Abkühlung (Auffangen in eisgekühltem Kolben) unter Umständen direkt die sehr charakteristisch riechende α-Krotonsäure ab. Stets ist sie leicht zur Krystallisation zu bringen, wenn man das gewonnene Destillat mehrmals ausäthert und den Äther spontan verdunsten läßt. Der Schmelzpunkt der Krystalle liegt bei 71—72°. Die Reinigung der eventuell durch flüchtige Fettsäuren verunreinigten Krystalle geschieht nach Embden u. Schmitz am besten durch Lösen in Äther, Verjagen des größten Teils des Äthers durch Erwärmen und Fällung mit Petroläther. Der Schmelzpunkt der bei der Destillation ebenfalls leicht mit den Wasserdämpfen übergehenden, aus Hippursäure frei gewordenen Benzoesäure liegt bei 121°.

Quantitative Bestimmung.

a) Polarimetrische Bestimmung der β-Oxybuttersäure.

Prinzip: Die β-Oxybuttersäure wird mit Äther im Lindschen Apparat extrahiert und die Linksdrehung des Auszuges polarimetrisch bestimmt.

Ausführung nach Embden u. Schmitz[2]):

Je nach dem Gehalt an β-Oxybuttersäure werden 100—300 cm^3 Harn mit Ammonsulfat gesättigt, wozu auf je 100 cm^3 Harn 90 *g* Ammonsulfat in Anwendung kommen, mit 25% Schwefelsäure stark angesäuert und im Lindschen Apparat (s. u.) 6—8 Stunden mit Äther extrahiert. Der gewonnene Ätherextrakt wird unter öfterem Nachspülen mit Äther in einen Destillationskolben quantitativ filtriert, mit 5 cm^3 Wasser versetzt und unter sorgfältiger Vermeidung stärkerer Erwärmung der Äther abdestilliert. Der wäßrige Rückstand wird sofort unter der Wasserleitung abgekühlt, in einem Meßcylinder unter qantitativem Nachspülen auf 10—15 cm^3 gebracht, mit ganz wenig Tierkohle in der Kälte geschüttelt, in ein Polarisationsrohr filtriert und polarimetrisch untersucht. Die abgelesene Linksdrehung soll möglichst einer Traubenzuckermenge von mindestens 2% entsprechen.

Durch Multiplikation der gefundenen (für Traubenzucker geltenden) Prozentzahl mit 2·18 erhält man den prozentualen β-Oxybuttersäuregehalt.

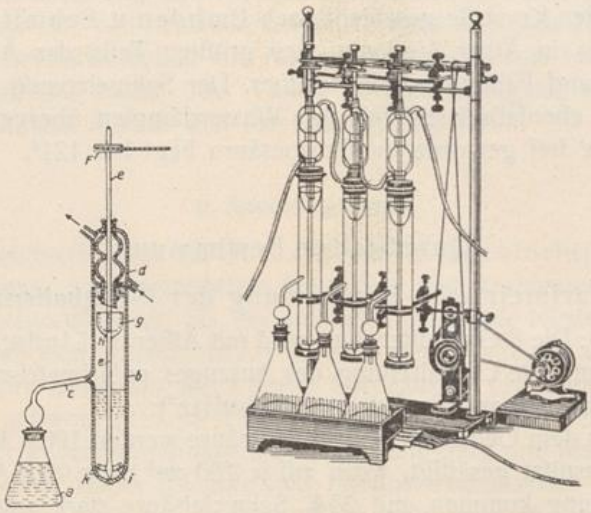
---

[1]) Embden u. Schmitz, Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. IV, Teil 5, Heft 2, 1924, Urban & Schwarzenberg. — [2]) Embden u. Schmitz, ebenda.

Beschreibung des Lindschen Extraktionsapparates:

Der Apparat (s. Abb. 49) besteht aus einem Erlenmeyer-Kolben *a*, in dem der Äther verdampft. Der Dampf gelangt durch eine Röhre *c* in das Extraktionsgefäß *b*, wird in dem Kühler *d* kondensiert und tropft in die Auffangsschale *g*. Von hier gelangt er durch eine Bohrung *h* in die Röhre *e*, die in der Nähe ihres unteren Endes zwei mit ihr kommunizierende hohle Rührarme *i* trägt, die mit kleinen Austrittsöffnungen *k* versehen sind. Durch diese Austrittsöffnungen tritt der Äther, der aus

Abb. 49.



der Auffangschale in die Röhre *e* gelangt, in den zu extrahierenden Harn, passiert alsdann die Harnschicht und fließt dauernd durch die Röhre *c* in den Extraktionskolben zurück. Die Röhre *e* ist oberhalb des Kühlers mit einer Antriebsscheibe *F* versehen, vermittelst derer sie unter Anwendung eines Elektromotors und eines passenden Vorgeleges in dauernde rasche Rotation versetzt wird. Der aus den Enden der Rohrarme austretende Äther wird dadurch außerordentlich fein verteilt, so daß er in sehr kleinen, bei genügender Rotation fast staubförmigen Tröpfchen die Flüssigkeit durchdringt.

Außer der β-Oxybuttersäure gehen nach Embden u. Schmitz noch andere linksdrehende Substanzen in den Ätherextrakt über. Deswegen ist die polarimetrische Bestimmung der β-Oxybuttersäure nur bei Vorhandensein größerer Mengen dieser Substanz im Harn anwendbar. Die Methode liefert stets etwas zu hohe Mengen, jedoch beträgt der

Fehler bei β-Oxybuttersäuremengen von über 10 *g* in der Tagesmenge weniger als 10%.

Die Methode hat sich uns für klinische Zwecke als einfachste, schnellste und genaueste außerordentlich gut bewährt und wurde früher jahrelang als Methode der Wahl angewandt. In den letzten Jahren konnte sie nicht mehr allgemein benutzt werden, weil sie wegen der großen erforderlichen Äthermengen sehr teuer ist. Wir sind deswegen dazu übergegangen, die Ätherextraktion zu umgehen und einfach die Linksdrehung des 24 Stunden mit Hefe vergorenen Harnes zu bestimmen. Unbedingtes Erfordernis für diese direkte Bestimmung der Linksdrehung des vergorenen Harnes ist aber die Benutzung eines sehr empfindlichen Polarisationsapparates (Landolt-Lippichscher Dreischattenapparat). Bei Verwendung dieses Apparates aber ergibt die direkte Polarisationsmethode für klinische Zwecke ausreichend genaue Resultate, wie uns zahlreiche Kontrollversuche mit andern Methoden gezeigt haben. Als Belege hierfür geben wir einige beliebig herausgegriffene Kontrollanalysen von polarimetrischer Bestimmung und Untersuchung mittels der Methoden von Lublin und von van Slyke:

Willi Len., 22jähriger Diabetes gravis:

Tag	β-Oxybuttersäure, bestimmt durch Polarisation des vergorenen Harns	Bestimmung nach Lublin Gesamtaceton	β-Oxybuttersäure
9. November 1924	29·3 *g*	4·5 *g*	25·4 *g*
10. „ 1924	29·7 „	4·9 „	25·5 „
11. „ 1924	15·8 „	2·6 „	12·5 „
12. „ 1924	12·7 „	1·95 „	10·1 „
13. „ 1924	10·2 „	2·2 „	9·9 „

Marta Coh., 55jährige schwere Diabetica:

Tag	β-Oxybuttersäure, bestimmt durch Polarisation des vergorenen Harns	Bestimmung nach Lublin Gesamtaceton	β-Oxybuttersäure
2. November 1924	22·5 *g*	5·39 *g*	16·4 *g*
3. „ 1924	11·88 „	2·78 „	8·46 „
4. „ 1924	42·9 „	8·9 „	33·7 „
5. „ 1924	4·2 „	2·9 „	5·4 „

Frau Dibb, 26jährige mittelschwere Diabetica:

Tag	β-Oxybuttersäure, bestimmt durch Polarisation des vergorenen Harns	Bestimmung nach van Slyke Gesamtaceton	β-Oxybuttersäure
23. November 1924	9·5 *g*	2·83 *g*	10·55 *g*
24. „ 1924	6·6 „	0·89 „	3·7 „
25. „ 1924	1·5 „	0·18 „	0·86 „
26. „ 1924	2·2 „	0·26 „	1·5 „

Frau Jon., 50jährige mittelschwere Diabetica:

Tag	β-Oxybuttersäure, bestimmt durch Polarisation des vergorenen Harns	Bestimmung nach van Slyke Gesamtaceton	β-Oxybuttersäure
27. November 1924	. . . . 9·9 *g*	2·0 *g*	8·5 *g*
28. „ 1924	. . . . 11·4 „	1·99 „	9·87 „
29. „ 1924	. . . . 4·3 „	0·9 „	3·1 „
30. „ 1924	. . . . 2·1 „	0.6 „	2·1 „
1. Dezember 1924	. . . . 3·5 „	0·9 „	3·7 „
2. „ 1924	. . . . 3·3 „	0·8 „	2·5 „

Es ergibt sich aus diesen Beispielen sowie aus unserm sonstigen großen Analysenmaterial, daß die Linksdrehung des vergorenen Harns immer etwas größere Mengen β-Oxybuttersäure anzeigt, als die durch die Lublinsche und van Slykesche Methode gefundenen. Dabei entsprechen aber ziemlich genau die nach den letzten beiden gefundenen Gesamtacetonkörperwerte (β-Oxybuttersäure + Acetessigsäure + Aceton) den direkt polarimetrisch gewonnenen β-Oxybuttersäuremengen. Es unterrichtet uns also diese äußerst einfache, wenige Minuten Arbeit beanspruchende und billige Methode bei Benutzung eines Landolt-Lippichschen Dreischattenapparates für rein klinische Zwecke mit genügender Genauigkeit über die Stärke der Gesamtacidose. Für getrennte Bestimmung der 3 Acetonkörper, sowie für wissenschaftliche Zwecke genügt sie natürlich nicht, sondern muß durch die polarimetrische Untersuchung des Ätherextraktes oder durch eine der im folgenden besprochenen Methoden ersetzt werden.

b) Bestimmung des **Gesamtacetons** (Aceton + Acetessigsäure) als Aceton nach Messinger-Huppert, modifiziert nach Embden-Schmitz[1]):

Prinzip: Aceton und in Aceton übergeführte Acetessigsäure bildet mit Jodlösung und Alkali Jodoform und Essigsäure. Nach Abscheidung des Jodoforms wird das überschüssige Jod in Freiheit gesetzt und mit Natriumthiosulfat zurücktitriert.

Erforderliche Reagenzien:

1. 50%ige Essigsäure.
2. 33%ige Natronlauge.
3. Salzsäure.
4. n/10 Jodlösung.
5. n/10 Thiosulfatlösung.
6. 1%ige Stärkelösung.

[1]) Embden-Schmitz, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 5, Heft 2.

Der Titer der Natriumthiosulfatlösung (am besten mit Kaliumbichromatlösung bestimmt, s. u. II, B., 2.) und der Jodlösung muß häufig kontrolliert werden. Diese Lösungen müssen kühl und dunkel aufbewahrt werden. Die Natronlauge muß nitritfrei sein und vor dem Gebrauch auf ihr Verhalten gegen Jod geprüft werden, von dem die Handelsware manchmal kleine Mengen bindet. Ebenso kann die Anwesenheit von kleinen Eisenmengen in der benutzten Salzsäure zu Jodverlusten führen.

Ausführung: In einen Erlenmeyer-Kolben von 750 cm^3 mißt man 150 cm^3 Wasser, 2 cm^3 50%iger Essigsäure und den zu untersuchenden Harn (bei reichlichem Acetongehalt 20 cm^3, bei geringerem entsprechend mehr). Als Vorlage bei der mit diesem Gemisch vorzunehmenden Destillation benutzt man einen Erlenmeyer-Kolben von 750 cm^3, der mit 150 cm^3 möglichst kalten Wassers beschickt ist, so daß das Destillationsrohr in dasselbe eintaucht. Unter ausgiebiger Kühlung wird nunmehr destilliert und während 20—25 Minuten im Sieden erhalten, wobei etwa 60 cm^3 Flüssigkeit übergehen sollen. Nachdem dann die Destillation unter Abspülen des Destillationsrohres unterbrochen ist, wird sofort die Titration vorgenommen. Zu diesem Zweck werden in die Vorlage 30 cm^3 33%ige Natronlauge und aus einer Bürette unter leichtem Umschwenken ein reichlicher Überschuß von Jod gegeben. Man erkennt das Vorhandensein überschüssigen Jods daran, daß 1 Tropfen Salzsäure an der Einfallsstelle eine braune Färbung hervorruft. Das Jodoform fällt zunächst als weißliche Trübung aus, die sich bald in intensiv gelb gefärbte Krystalle umwandelt. Nach 5 Minuten säuert man mit einem Überschuß von Salzsäure an (d. h. nach Auftreten der braunen Jodfarbe setzt man noch etwa 2 cm^3 Salzsäure zu) und titriert nach Zusatz von Stärkelösung das unverbrauchte Jod mit n/10 Thiosulfatlösung zurück.

Berechnung: 1 cm^3 verbrauchter Jodlösung entspricht 0·967 *mg* Aceton.

c) Colorimetrische Bestimmung des **Acetons** nach Adler[1]):

Prinzip: Die nur annähernde, aber für klinische Zwecke allenfalls ausreichende Resultate gebende Methode vergleicht colorimetrisch die bei der Legalschen Probe erhaltene Farbenintensität mit bestimmten empirisch zusammengesetzten Farbstoffen.

Herstellung der Vergleichslösungen:

1. Neutralrot 1:1000.
2. Neublau 1:1000.
3. Diamantphosphin 1:100 (Farbstoffe von Leopold Cassella, Frankfurt a. M.).

[1]) Adler, Münch. med. Wochenschr. 1919, 722.

Gemische dieser 3 Lösungen in bestimmten Mengenverhältnissen zeigen die gleichen Farbennuancen, wie sie acetonhaltige Harne bei der Legalschen Probe ergeben. Aus diesen Farbstofflösungen sind herzustellen folgende Testlösungen:

I. 10 cm^3 Neutralrot (1)
3 „ Neublau (2)
0·6 „ Diamantphosphin (3)
5 „ Aq. dest.
Diese Mischung entspricht 0·1% Aceton.

II. 10 cm^3 Testlösung I.
10 „ Aq. dest.
Diese Mischung entspricht 0·08% Aceton.

III. 5 cm^3 Testlösung I.
10 „ Aq. dest.
Diese Mischung entspricht 0·05% Aceton.

IV. 5 cm^3 Testlösung I.
15 „ Aq. dest.
Diese Mischung entspricht 0·01% Aceton.

V. 5 cm^3 einer Mischung von 10 cm^3 Neutralrot (1)
1 „ Neublau (2)
0·1 „ Diamantphosphin (3)
50 cm^3 Aq. dest.
Diese Mischung entspricht 0·005% Aceton.

Je 13 cm^3 der 5 Testlösungen werden in gleich weite Reagensröhrchen eingeschmolzen, die auf ein Gestell mit weißem Grunde schräg zu stehen kommen, mit Zwischenräumen für den zu untersuchenden Harn[1]).

Sonstige erforderliche Reagenzien:

4. 20%ige Natronlauge.
5. 33%ige Nitroprussidnatriumlösung.
6. Eisessig.

Ausführung: In ein Reagensglas von gleichem Kaliber wie das der Vergleichslösungen werden gefüllt 10 cm^3 Urin, 1 cm^3 20%ige Natronlauge, 0·5 cm^3 33%ige Natriumnitroprussidlösung und 20 Tropfen Eisessig, tropfenweise unter Umschütteln. Dann wird sofort durch Einsetzen des Reagensglases in das Gestell die Farbe des Harns mit der der Farblösungen verglichen. Bei Farbgleichheit mit Testlösung I ist der

[1]) Das Gestell mit den fertigen Farbröhrchen kann bezogen werden von L. Dröll, Frankfurt a. M.

Urin mit dem gleichen Volumen normalen Urins zu verdünnen und die Prüfung zu wiederholen.

Die Adlersche Methode hat sich uns wenig bewährt aus folgenden Gründen:

1. Die Farbintensität der Legalschen Probe läßt sehr schnell nach, u. zw. mit verschiedener Geschwindigkeit.

2. Farbenintensität und Acetongehalt scheinen nicht völlig proportional zu sein, wie auch mehrfach in der Literatur angegeben.

3. Die Werte nach Adler weichen beträchtlich ab von dem nach Lublin bestimmten Gehalt an Aceton und Acetessigsäure.

4. Der nach Lublin bestimmten Gesamtacidose kommen die Adlerschen Werte z. T. näher, doch fallen dazwischen weite Abweichungen (wie nach Punkt 1 und 2 nicht anders zu erwarten).

5. In den Werten der Farbskala von 0·1 — 0·005 % ist eine leidlich genaue Ablesung möglich. Bei allen Fällen mit mehr als 0·1 % ist kaum mehr als eine Schätzung, ob Zu- oder Abnahme der Acidose, möglich.

6. Von der Linksdrehung nach Vergärung weichen die Adlerschen Werte weit ab.

d) Bestimmung der **Gesamtacetonkörper** nach van Slyke[1]), modifiziert nach W. Lintzel[2]).

Prinzip: Aceton bildet beim Kochen mit Quecksilbersulfat in schwefelsaurer Lösung einen schwer löslichen Niederschlag, der neben Aceton basisches Quecksilbersulfat enthält. Der Niederschlag wird entweder getrocknet und gewogen, oder in verdünnter Salzsäure gelöst und auf seinen Quecksilbergehalt titriert. Da Traubenzucker bei der Oxydation Stoffe liefert, die mit Quecksilbersulfat ausfallen, wird er vor Anstellung der Bestimmung durch eine Kupfersulfatcalciumoxydfällung entfernt.

Erforderliche Reagenzien:

1. 20 %ige Kupfersulfatlösung.

2. 10 %ige Quecksilbersulfatlösung. 106·6 cm^3 Schwefelsäure (spec. Gew. 1·84) mit Wasser auf 1 *l* gebracht, dazu 73 *g* rotes Quecksilberoxyd.

3. 50 Volumprozent Schwefelsäure.

4. 10 %ige Calciumhydroxydaufschwemmung. 100 *g* $Ca(OH)_2$ (Mercks reine Reagenzien) in 1 *l* Wasser.

5. 5 %ige Kaliumbichromatlösung.

6. 0·2 Mol. Kaliumjodidlösung. 33·204 *g* JK auf 1 *l* gebracht.

7. 0·05 Mol. Quecksilberchloridlösung. 13·575 *g* $HgCl_2$ auf 1 *l* gebracht.

---

[1]) van Slyke, Journ. of. biol. Chem. 1917, Bd. 32. — [2]) W. Lintzel, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 34, S. 1249.

Statt 2. und 3. kann zur Gesamtacetonkörperbestimmung eine fertige Lösung hergestellt werden: 219 *g* Quecksilberoxyd, 755 *cm*³ reine Schwefelsäure, Wasser zum Gesamtvolumen von 12·5 *l* (van Slykes kombiniertes Reagens).

Der Titer der Sublimatlösung, gegen die die Jodidlösung eingestellt wird, wird durch Bestimmung des Quecksilbers als Sulfid festgestellt. 25 *cm*³ der Lösung, mit 100 *cm*³ Wasser verdünnt und mit Schwefelwasserstoff gefällt, sollen 0·2908 *g* Niederschlag ergeben.

Vor Anstellung der Bestimmung ist die Entfernung des Zuckers erforderlich. Zu diesem Zweck werden in einem 250 *cm*³ Meßkolben 25 *cm*³ Urin, 10 *cm*³ Wasser, je 50 *cm*³ Kupfersulfatlösung und Calciumhydroxydlösung gegeben und geschüttelt. Wenn die Reaktion gegen Lackmus alkalisch ist — falls nicht, weiterer Zusatz von Calciumhydroxyd — wird bis zur Marke aufgefüllt und nach $^1/_2$ Stunde durch ein trockenes Faltenfilter filtriert. Soll nur eine der folgenden Bestimmungen ausgeführt werden, genügt ein 100 *cm*³ Meßkolben mit 10 *cm*³ Urin und je 20 *cm*³ Kupfersulfat und Calciumhydroxyd.

α) Gleichzeitige Bestimmung der **Gesamtacetonkörper.** In einem $^1/_2$ *l* Erlenmeyer-Kolben werden 25 *cm*³ Urinfiltrat, 100 *cm*³ Wasser, 10 *cm*³ 50 Volumenprozentige Schwefelsäure und 35 *cm*³ Quecksilbersulfatlösung (oder 25 *cm*³ Urinfiltrat und 145 *cm*³ kombiniertes van Slykesches Reagens) abgemessen. Unter dem Rückflußkühler wird bis zum Sieden erhitzt und beim Beginn des Kochens durch das Kühlrohr 5 *cm*³ Bichromatlösung zugesetzt. Es wird $1^1/_2$ Stunden gekocht, nach dem Abkühlen zur gewichtsanalytischen Bestimmung der Niederschlag auf einem gewichtskonstanten Gooch-Tiegel gesammelt, mit kaltem Wasser (200 *cm*³) gewaschen und im Trockenschrank getrocknet und gewogen. Bei 100° ist Gewichtskonstanz in 1 Stunde, bei 70° in 3—4 Stunden erreicht. Der Gooch-Tiegel kann ohne Reinigung immer wieder benutzt werden. — Zur Titrationsbestimmung wird der Niederschlag auf einer kleinen Trichternutsche gesammelt, gewaschen und mitsamt dem Filterblatt mit wenig Wasser in ein Becherglas gespült. Es wird mit 15 *cm*³ n/1 Salzsäure gelöst und mit Calciumacetatlösung abgestumpft. Aus einer Bürette wird soviel Kaliumjodidlösung zugesetzt, daß der auftretende rote Niederschlag wieder verschwindet. Der Überschuß von Jodid wird mit Quecksilberchloridlösung zurücktitriert, bis der erste bleibende rote Niederschlag auftritt.

β) Bestimmung von **Aceton** und **Acetessigsäure.** Es wird ebenso wie unter α) verfahren, jedoch kein Chromat zugesetzt und nur 45 Minuten unter Rückflußkühler gekocht.

γ) Bestimmung von **β-Oxybuttersäure.** 25 *cm*³ Urinfiltrat, 100 *cm*³ Wasser und 2 *cm*³ Schwefelsäure werden in einem offenen $^1/_2$ *l*-Kolben

10 Minuten gekocht, im Meßcylinder gemessen und wieder in den Kolben gebracht. Der Meßcylinder wird mit der fehlenden Menge Wasser nachgespült und das ursprüngliche Volumen (127 cm^3) wieder hergestellt. Nach Zusatz von 8 cm^3 Schwefelsäure und 35 cm^3 Quecksilbersulfatlösung wird unter dem Rückflußkühler zum Sieden erhitzt, 5 cm^3 Bichromatlösung zugegeben und anderthalb Stunden gekocht. Der Niederschlag wird, wie unter *a*) angegeben, behandelt.

Die Berechnung geschieht nach folgenden Faktoren:

Ausgeführte Bestimmung	Als Aceton berechnet entsprechen		Als β-Oxybuttersäure berechnet entsprechen	
	1 *g* Niederschlag	1 cm^3 JK	1 *g* Niederschlag	1 cm^3 JK
Gesamtacetonkörper....	2·48 %	0·0332 %	4·447 %	0·0595 %
β-Oxybuttersäure.....	2·64 %	0·0344 %	4·734 %	0·0617 %
Aceton + Acetessigsäure	2·00 %	0·0260 %	3·586 %	0·0466 %

Die titrimetrische oder gewichtsanalytische Methode können wahlweise angewandt werden. Doch geben van Slyke sowohl als Lintzel an, daß die Titration von Niederschlägen unter 50 *mg* sehr schwierig und unsicher ist. Bei größeren Niederschlägen hingegen empfiehlt sich die titrimetrische Methode, wobei das Trocknen im Gooch-Tiegel fortfällt.

e) Mikromethode zur Bestimmung des **Acetons** und der β-**Oxybuttersäure** nach Lublin[1]).

Prinzip: Das präformierte und das beim Kochen aus Acetessigsäure gebildete Aceton wird in eine Jodlösung überdestilliert und zu Jodoform umgesetzt; die überschüssige Jodmenge wird durch Titration mit Natriumthiosulfat bestimmt. Die β-Oxybuttersäure wird durch Kochen mit Bichromatschwefelsäure ebenfalls in Aceton umgewandelt und dann in derselben Weise bestimmt.

Erforderliche Reagenzien:

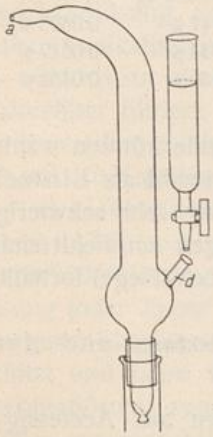
1. 2 %ige Lösung von Kaliumbichromat in 20 %iger Schwefelsäure.
2. 10 %ige Essigsäure.
3. 25 %ige Natronlauge.
4. n/100 Jodlösung.
5. n/100 Natriumthiosulfatlösung.
6. 1 %ige Stärkelösung.

Ausführung: Mit einer Stangenpipette von 1 cm^3 Inhalt wird 0·5 cm^3 Harn (bei starkem Ausfall der qualitativen Probe 0·4—0·25 cm^3) in einen Mikrokjeldahl-Kolben von 50 cm^3 Inhalt überführt und dazu

[1]) Lublin, Bioch. Zeitschr. 1922, Bd. 133. — Klin. Wochenschr., 1. Jahrg., Nr. 15, 35 u. 46.

25 cm^3 Wasser + 1 cm^3 10%ige Essigsäure (zur Bindung der Phenole) und eine Spur Talkum gegeben. Alsdann wird der Kolben an das Destilationsrohr eines Mikrokjeldahl-Apparates nach Bang[1]) gesetzt und sein Inhalt mit sehr niedrigem, gegen Luftzug geschütztem Bunsenbrenner 10 Minuten in eine Vorlage *A* destilliert, die aus 40 cm^3 Wasser, 10 cm^3 n/100 Jodlösung und 5 cm^3 25%iger Natronlauge in einem Erlenmeyer-Kolben von 200 cm^3 Inhalt besteht. Nach 10 Minuten ersetzt man bei unverändert weitergehender Destillation die Vorlage *A* durch eine Vorlage *B*, die aus 40 cm^3 Wasser und 15 cm^3 n/100 Jodlösung (da der β-Oxybuttersäuregehalt gewöhnlich das 4—7fache des Acetongehaltes beträgt) und 5 cm^3 25%ige Natronlauge in einem Erlenmeyer-Kolben von 200 cm^3 Inhalt besteht, und läßt aus einem kleinen Scheidetrichter unter Vermeidung von Acetonverlust langsam 20 cm^3 Kaliumbichromatschwefelsäure (2 *g* Kaliumbichromat, 80 cm^3 Wasser, 20 cm^3 100 volumenprozentige Schwefelsäure) in den Kjeldahl-Kolben tropfen. Nach weiteren 10 Minuten wird diese zweite Destillation unterbrochen.

Abb. 50.



Die Kaliumbichromatschwefelsäure muß gleichmäßig tropfen, etwa 1 Tropfen pro Sekunde. Um ein zu schnelles Tropfen und Stagnation der Tropfen im Destillationsrohr, die ein Herübersaugen des Vorlageinhaltes in den Destillierkolben zur Folge haben kann, zu vermeiden, empfiehlt es sich, den unteren Teil des Destillationsrohres etwa 1 cm^3 im lichten Durchmesser weit anfertigen, schräg abschneiden (mit dem längeren Ende nach der Seite der Chromatzuführung), unten im ganzen etwas centralaufwärts biegen und in ein Knöpfchen auslaufen zu lassen. Der in den Kjeldahl-Kolben hineinragende Teil des Destillationsrohres soll so weit sein, daß er, mit einem Stück Gummischlauch überzogen, fest in den Hals des Kjeldahl-Kolbens hineingesteckt werden kann. Obenstehende Abb. 50 zeigt den Destillationsaufsatz, dessen oberes Ende *a* durch ein Stück Paragummi mit dem wassergekühlten Destillationsrohr, und dessen seitliches Ende *d* ebenfalls durch ein Stück Paragummischlauch mit dem Scheidetrichter zu verbinden sind.

Jede der beiden Vorlagen wird unmittelbar nach beendeter Destilla-

[1]) Bang, Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile. Wiesbaden 1916, Bergmann.

tion titriert. Dazu säuert man mit 5 cm^3 25%iger Schwefelsäure an und gibt 3 Tropfen einer 1%igen Stärkelösung hinzu. Darauf wird mit einer n/100 Thiosulfatlösung aus einer Bangschen Mikrobürette aus Blau nach Farblos titriert. Sollte wegen sehr starker Acetonurie zu wenig Jod vorgelegt sein, was man daran erkennt, daß nach Schwefelsäurezusatz keine Gelb- oder Braunfärbung auftritt, so kann die Analyse wiederum dadurch gerettet werden, daß man die Vorlage abermals durch 5 cm^3 25%iger Natronlauge alkalisch macht, sie nach Zufügung neuer Jodlösung 5 Minuten stehen läßt und dann wieder mit 5 cm^3 25%iger Schwefelsäure ansäuert. Empfehlenswerter ist aber, die Bestimmnng mit einer entsprechend kleineren Harnmenge zu wiederholen.

Blindbestimmungen mit 25 cm^3 Wasser, 1 cm^3 10%iger Essigsäure und Talkum müssen von Zeit zu Zeit angestellt werden.

Berechnung: Die Anzahl der bei der Vorlage *A* verbrauchten Kubikzentimeter Thiosulfatlösung wird von der bei der Blindbestimmung ermittelten abgezogen und ergibt so den Jodverbrauch; dieser multipliziert mit 9·67 und dividiert durch die Anzahl der verwandten Kubikzentimeter Urin ergibt die Acetonmenge in Milligrammprozenten. Die bei der Vorlage *B* verbrauchten Kubikzentimeter Thiosulfatlösung werden ebenfalls von den bei dem entsprechenden Blindversuch verbrauchten abgezogen, mit 25 multipliziert und durch die Anzahl der benutzten Kubikzentimeter Harn dividiert; so erhält man die vorhandene β-Oxybuttersäure in Milligrammprozenten.

An Stelle der ziemlich kostspieligen Bang-Apparatur kann man sich eines 100-cm^3-Kjeldahl-Kolbens und eines rechtwinklig gebogenen Glasrohres bedienen, dessen beide Schenkel je 5 *cm* lang sind. Der eine Schenkel wird durch die eine Öffnung eines doppelt durchbohrten Stopfens in den Hals des Kjeldahl-Kolbens geführt, während der andere Schenkel durch ein Stückchen Gummischlauch mit dem wassergekühlten Destillationsrohr verbunden wird. Durch die zweite Öffnung des Stopfens wird ein möglichst kurzes, S-förmig gekrümmtes Glasrohr eingeführt, das durch ein Stückchen Gummischlauch mit einem Scheidetrichter verbunden wird. Der wassergekühlte Teil des Destillationsrohres und der Mantel der Kühlung brauchen nicht aus Metall zu bestehen, sondern können aus Glas gefertigt sein.

Der Hauptvorteil dieser Lublinschen Methode besteht darin, daß sie für klinische Zwecke bei ausreichender Genauigkeit nur 20 Minuten Arbeitszeit erfordert.

C. Bestimmung der Gesamtacidität nach Moritz.

10 cm^3 Harn werden zur Ausfällung des Kalks mit einer Messerspitze reinen Kaliumoxalats (puriss. Kahlbaum) versetzt, nach einigen Minuten einige Tropfen Phenolphthalein hinzugefügt und mit n/10 Natronlauge bis zur dauernden Rotfärbung titriert. Die Anzahl der verbrauchten Kubikzentimeter Natronlauge multipliziert mit $^1/_{100}$ der Tagesharnmenge ergibt die Gesamtacidität, die bei gleichbleibender Kost ein gutes Urteil über die Harnacidose gestattet.

D. Ammoniakbestimmung nach Ronchèse-Malfatti.

Prinzip: Die Methode beruht auf der Tatsache, daß bei Einwirkung von Formalin auf Ammoniaksalze des Urins saure Verbindungen entstehen, die durch einfache Acidimetrie bestimmt werden können. Das zu verwendende Formalin wird wegen seines Gehaltes an Ameisensäure mit Phenolphthalein als Indikator durch n/10 Natronlauge bis zur eben beginnenden Rotfärbung neutralisiert.

Ausführung: 25 cm^3 Harn werden durch n/10 Natronlauge mit Phenolphthalein als Indikator neutralisiert, darauf 10 cm^3 neutralisiertes Formalin zugesetzt, worauf die rote Farbe wieder verschwindet. Nunmehr wird erneut n/10 Natronlauge bis zur abermaligen Rotfärbung zugesetzt. Jeder Kubikzentimeter der bei der zweiten Neutralisierung verbrauchten Natronlauge entspricht 1·7 *mg* Ammoniak. Die Anzahl der verbrauchten Kubikzentimeter Natronlauge multipliziert mit 0·0017 und dem 10. Teil der Tagesharnmenge ergibt also das darin enthaltene Ammoniak in Grammen.

Diese Ammoniakbestimmung kann unmittelbar an die Bestimmung der Gesamtacidität angeschlossen werden.

E. Bestimmung des Gesamtstickstoffes nach Kjeldahl[1]).

Prinzip: Der gesamte im Urin enthaltene Stickstoff wird durch Kochen mit konzentrierter Schwefelsäure in Ammonsulfat überführt, das Ammoniak durch Erhitzen mit starker Lauge entfernt und in Schwefelsäure von bestimmtem Gehalt aufgefangen; der übrig bleibende Rest der Säure wird durch Titration mit Lauge ermittelt. Aus der so festgestellten Ammoniakmenge wird der Stickstoff errechnet.

[1]) Kjeldahl, Zeitschr. f. anal. Chemie 1883, Bd. 22, S. 366—382.

Erforderliche Reagenzien:

1. Kjeldahl-Schwefelsäure (2 Gewichtsteile reiner Schwefelsäure und 1 Gewichtsteil rauchender N-freier Schwefelsäure werden gemischt).
2. $33^1/_3$ %ige stickstofffreie Natronlauge.
3. Talkum venetum.
4. Kupfersulfat.
5. n/10 Schwefelsäure.
6. n/10 Natronlauge.
7. 1 %ige wässerige Methylorangelösung.

Ausführung:

a) Oxydation: 5 cm^3 (eventuell enteiweißten) Urins werden in einen Kjeldahl-Kolben gebracht, dazu läßt man langsam 10 cm^3 Kjeldahl-Schwefelsäure aus einer Pipette fließen, worauf sich die ganze Masse nach kurzer Zeit braun färbt. Nun fügt man zur Beschleunigung der Oxydation eine kleine Messerspitze pulverisiertes Kupfersulfat zu und setzt den Kolben auf den im Abzug aufgestellten Verbrennungsapparat. Es wird zunächst, besonders bei Urinen, die reich an organischen Substanzen sind, mit kleiner Flamme erhitzt, dann mit voller Flamme so lange, bis die Flüssigkeit völlig farblos, bzw. schwach hellgrün, geworden ist, was $^1/_2$ bis 2 Stunden in Anspruch nimmt.

Abb. 51.

b) Destillation: Man läßt je nach der zu erwartenden N-Menge aus der Bürette 30 cm^3 oder mehr n/10 Schwefelsäure in einen als Vorlage dienenden Erlenmeyer-Kolben laufen, verdünnt mit etwas Wasser, so daß das Destillationsrohr 1—2 *cm* eintaucht, und setzt einige Tropfen Methylorangelösung hinzu. Jetzt füllt man zu der erkalteten Lösung im Kjeldahl-Kolben reichlich Wasser, etwa bis zu $^1/_3$ seines Gesamtinhaltes, und zur Vermeidung des Stoßens einen Teelöffel Talkum. Dann setzt man den Kolben auf den Destillationsapparat, stülpt den Gummistopfen halb darüber, läßt schnell, aber vorsichtig, zur Vermeidung von Ammoniakverlusten, vom Rande aus 50 cm^3 (die 5fache Menge der zur Verbrennung benützten Schwefelsäure) $33^1/_3$ %iger Natronlauge zufließen, stülpt den Gummistopfen schnell vollends in den Kolbenhals, schüttelt um und steckt sogleich die Flamme an. Das in den Kejdahl-Kolben durch den Gummistopfen hineinragende Destillationsrohr muß einen Kugelaufsatz (s. Abb 51) haben, um das Verspritzen von Natronlauge in die Vorlage zu verhüten. 20—30 Minuten nach Beginn des Kochens ist die Destillation beendet, was eventuell durch starkes Stoßen der Flüssigkeit infolge Ausscheidung von Natriumsulfat zu erkennen ist. Um sicher zu gehen, daß kein Ammoniak mehr übertritt, füllt man ein Reagensglas mit einigen Kubikzentimetern Wasser und 2—3 Tropfen Methylorange und schiebt das Ende des

Destillationsrohres aus dem Erlenmeyer-Kolben schnell in das Reagensglas, worin es etwa 1—2 Minuten verbleibt; falls die Farbe des Wassers nicht in Rot umschlägt, ist die Destillation beendet; findet hingegen ein Farbenumschlag in Rot statt, so wird das Ende des Destillationsrohres schnell wieder in den Erlenmeyer-Kolben gebracht und der Inhalt des Reagensglases unter mehrfachem Nachspülen in die Vorlage gegossen. Sollte die Farbe der Vorlage selbst in Rot umschlagen, so hat man zu wenig Schwefelsäure vorgelegt und muß die Bestimmung wiederholen. Nach beendeter Destillation wird bis zur bleibenden Rotfärbung mit n/10 Natronlauge titriert. Die Anzahl der hierfür verbrauchten Kubikzentimeter n/10 Lauge wird von den vorgelegten Kubikzentimetern n/10 Säure subtrahiert, die Differenz, multipliziert mit 0·0014, ergibt die Zahl des in der verwandten Harnmenge vorhandenen Stickstoffes in Grammen, woraus sich der prozentuale N-Gehalt durch Multiplikation mit 20 ergibt. Umrechnen auf die Gesamttagesharnmenge.

F. Bestimmung des Aminosäurenstickstoffes durch Formoltitration nach Henriques[1])-Frey-Gigon[2]).

Prinzip: Die schwach sauren Aminosäuren werden durch Formolzusatz in ihre stark sauren Methylenverbindungen übergeführt und können als solche acidimetrisch bestimmt werden. Das störende Ammoniak des Harns wird vorher entfernt und kann dabei gleichzeitig bestimmt werden.

Erforderliche Reagenzien:

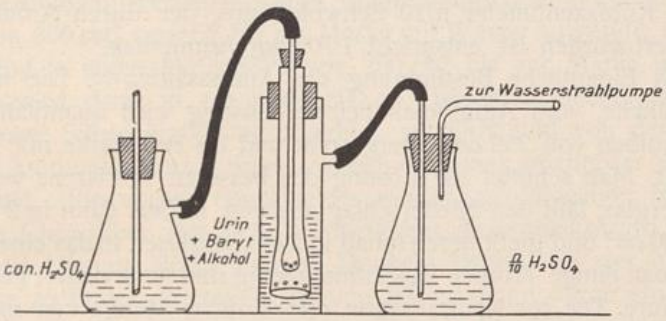
1. Konzentrierte Barythydratlösung.
2. n/5 Salzsäure.
3. n/5 Natronlauge.
4. n/10 Schwefelsäure.
5. n/10 Natronlauge.
6. 40% ige Formollösung (die übliche käufliche Lösung des Formaldehyd ist 40% = Formalin).
7. 1% ige alkoholische Rosolsäurelösung.
8. 1% ige alkoholische Phenolphthaleinlösung.
9. 0·1% ige wässerige Methylorangelösung.

Ausführung: *a*) Entfernung des Ammoniaks. 50 cm^3 Harn werden in einem hohen Meßcylinder mit seitlichem Ansatzrohr mit 20 cm^3 der Barythydratlösung und 15 cm^3 absolutem Alkohol versetzt. Die Vorlage, in die das frei werdende Ammoniak übergetrieben werden soll, besteht aus einem Erlenmeyer-Kolben (s. Abb. 52), der mit 25 cm^3 n/10 Schwefel-

[1]) Henriques, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 60, S. 1. — [2]) Frey-Gigon, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 22, S. 309.

säure, etwas Wasser, so daß das Glasrohr gut eintaucht, und einigen Tropfen Methylorange beschickt ist. Der Erlenmeyer-Kolben wird mit einem doppelt durchbohrten Stopfen verschlossen, durch dessen Bohrungen rechtwinkelig gebogene Glasröhren hindurchgehen. Eine in den Meßcylinder hineinreichende Glasröhre, die unten kolbig aufgetrieben und durchlöchert ist, bis dicht auf des Cylinders Boden hinabreicht und tief in die darin befindliche Flüssigkeit eintaucht, endet an ihrem äußeren Ende frei und wird durch einen Gummischlauch mit einem zweiten Gefäß mit seitlichem Ansatzrohr verbunden, in das durch einen durchbohrten Stopfen eine Glasröhre gesteckt wird; dieses Gefäß wird mit

Abb. 52.



soviel konzentrierter Schwefelsäure gefüllt, daß die Glasröhre etwa 2 *cm* tief darin eintaucht; die Schwefelsäure dient zum Abfangen des etwa in der Luft enthaltenen Ammoniaks. Das seitliche Ansatzrohr des Cylinders wird durch ein kurzes Stück starken Gummischlauch mit derjenigen Glasröhre verbunden, die durch die eine Bohrung des Stopfens bis dicht auf den Boden des Erlenmeyer-Kolbens hinabreicht, während dessen zweite Glasröhre innen dicht unterhalb des Stopfens endet, außen aber mit einer Wasserstrahlpumpe in Verbindung gesetzt wird. Sobald diese nun in Betrieb gesetzt wird, treibt sie einen ammoniakfreien Luftstrom durch die im Standcylinder enthaltene Flüssigkeit hindurch, der dann weiterhin die Flüssigkeit im Erlenmeyer-Kolben passiert und das im Standcylinder frei werdende Ammoniak in die Flüssigkeit der Vorlage hinübertreibt, wo es an die n/10 Schwefelsäure gebunden wird. Nachdem die Barythydratlösung zu dem Urin hinzugefügt ist, werden die Verbindungen der soeben beschriebenen Apparatur geschlossen und die Wasserstrahlpumpe in Tätigkeit gesetzt. Man läßt 2—3 Stunden einen nicht zu starken Luftstrom durch

das System hindurchgehen, entfernt dann die n/10 Schwefelsäure enthaltende Vorlage und ersetzt sie durch eine neue, die nur Wasser und den Indikator enthält. Wird bei neuem Durchleiten eines Luftstromes die Flüssigkeit in der neuen Vorlage nicht mehr rot, so ist alles Ammoniak aus dem Urin entfernt, ist dies aber doch der Fall, so muß schnell der Inhalt der neuen Vorlage unter Nachspülen in die alte überführt und mit dem Durchleiten des Luftstromes noch weiter fortgefahren werden, bis alles Ammoniak aus dem Urin entfernt ist. Die n/10 Schwefelsäure enthaltende Vorlage wird dann mit n/10 Natronlauge bis zur bleibenden Rotfärbung titriert, die Differenz zwischen vorgelegter Säure und der zum Zurücktitrieren erforderlichen Lauge ergibt die Menge der durch Ammoniak neutralisierten Säure. Jeder Kubikzentimeter n/10 Schwefelsäure, der durch Ammoniak neutralisiert worden ist, entspricht 1·703 *mg* Ammoniak.

b) Eigentliche Bestimmung des Aminosäuren-N. Die im Cylinder befindliche, vom Ammoniak befreite Lösung wird quantitativ in einen Meßkolben von 250 cm^3 übergespült und bis zur Marke mit Wasser aufgefüllt. Man schüttet die Lösung des besseren Filtrierens wegen in ein Becherglas, läßt den Niederschlag absitzen, filtriert dann in 2 Meßkolben zu 100 cm^3 und gießt deren Inhalt in 2 Bechergläser. In das eine Becherglas fügt man einige Tropfen Rosolsäurelösung und neutralisiert genau mit n/5 Salzsäure. Die zur Neutralisation erforderliche Menge von n/5 Salzsäure wird nun, genau abgemessen, in das zweite Becherglas gegeben und weiterhin 10 cm^3 gegen Phenolphthalein als Indikator genau neutralisierte Formollösung (s. Ammoniakbestimmung nach Ronchèse-Malfatti, I., D.) hinzugefügt. In dem Gemisch tritt nun eine saure Reaktion auf. Es werden noch einige Tropfen Phenolphthalein hinzugefügt und mit n/5 Natronlauge bis zur rotvioletten Farbe neutralisiert. Jeder Kubikzentimeter der hierfür verbrauchten Lauge entspricht 2·8 *mg* Aminostickstoff. Da der Titration 20 cm^3 Harn zu grunde gelegt sind, ergibt die Multiplikation mit 5 den prozentualen Gehalt des Urins an Amino-N in Milligrammen.

G. Harnsäurebestimmung nach Salkowski[1]).

Prinzip: Die Harnsäure wird aus einer verdünnten Lösung durch ammoniakalische Silberlösung bei Anwesenheit von Magnesiasalzen als harnsaure Silbermagnesia gefällt, diese Verbindung durch Schwefelwasserstoff unter Bildung von Schwefelsilber wieder zerlegt, die als

[1]) Salkowski, Virchows Arch. 1871, Bd. 52, S. 58. – Pflügers Arch. 1872, Bd. 5, S. 210.

Salz in Lösung gehende Harnsäure in der eingeengten Flüssigkeit durch Salzsäure gefällt und gewogen oder durch Bestimmung ihres N-Gehaltes nach Kjeldahl berechnet.

Erforderliche Reagenzien:

1. 3%ige Silbernitratlösung.

2. Magnesiamischung: 100 *g* krystallisiertes Magnesiumchlorid und 200 *g* Ammoniumchlorid werden in etwa 500 cm^3 Wasser gelöst und mit Ammoniak versetzt, bis die Lösung stark darnach riecht. Mit Wasser auf 1 *l* auffüllen.

3. Konzentrierte Salzsäure.

4. Kippscher Apparat zur Bildung von Schwefelwasserstoff.

Ausführung: 200 cm^3 Harn (Harne mit spec. Gew. über 1020 sind vorher zu verdünnen!) werden mit 50 cm^3 Magnesiamischung in einem Meßcylinder von 300 cm^3 versetzt, bis zur Marke mit Wasser aufgefüllt, umgeschüttelt und in einen Meßkolben von 200 cm^3 bis zur Marke filtriert. Das Filtrat wird dann in ein etwa 500 cm^3 fassendes Becherglas gegossen, 15 cm^3 Silbernitratlösung zugefügt, verrührt, und von der Seite her so viel Ammoniak hinzugefügt, bis sich ein feiner gelatinöser Niederschlag bildet. (Ein vorher entstehender weißer, großflockiger Niederschlag von Chlorsilber löst sich bei weiterem Ammoniakzusatz). Man läßt nun die Lösung einige Zeit im Dunkeln stehen, bis der Niederschlag ganz zu Boden gesunken ist, und filtriert dann durch ein Filter von 9 *cm* Durchmesser (Schleicher u. Schüll Nr. 597), indem man zunächst nur die überstehende klare Flüssigkeit und erst zum Schluß den Niederschlag auf das Filter bringt. Das Becherglas wird wiederholt mit Wasser nachgespült und der Filterrückstand so lange mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser chlorfrei ist (d. h. keine Trübung mit Silbernitrat mehr gibt). Dann setzt man das Filter auf ein Erlenmeyer-Kölbchen, stößt das Filter durch und spült durch die entstandene Öffnung den Filterrückstand mit Wasser quantitativ in das Kölbchen hinein, setzt einige Tropfen Salzsäure bis zur deutlichen sauren Reaktion (Lackmuspapier) hinzu und leitet Schwefelwasserstoff in die Lösung ein, bis eine schwarze Färbung auftritt. Nun erhitzt man auf dem Wasserbad, filtriert heiß schnell durch ein Faltenfilter mit etwas Kieselgur in eine Abdampfschale aus Porzellan und spült das Filter mit etwas heißem Wasser nach. Das Filtrat muß völlig wasserklar sein, andernfalls ist die Filtration heiß noch einmal zu wiederholen. Das Filtrat wird nun auf dem Wasserbad bis auf etwa 20 cm^3 eingeengt und dann 2·5 cm^3 konzentrierte Salzsäure hinzugefügt; die Schale bleibt nun bedeckt 24 Stunden stehen. Es wird dann in einem Wiegegläschen ein kleines Filter im Wärmeschrank bei 90° 1 Stunde getrocknet, gewogen und im Exsikkator aufgehoben.

Auf dieses Filter wird der nach Salzsäurezusatz in 24 Stunden entstandene Harnsäureniederschlag gebracht, das Filter mit Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaktion im Waschwasser und zum Trocknen mit Alkohol und Äther gespült, wiederum 1 Stunde bei 90° getrocknet, im Exsikkator erkalten gelassen und gewogen. Die Gewichtsdifferenz ergibt die Harnsäuremenge in der verarbeiteten Harnportion.

Statt den Niederschlag zu wägen, kann man ihn auch in einen Kjeldahl-Kolben überspülen und seinen N-Gehalt bestimmen. Der gefundene N-Wert multipliziert mit 3 ergibt die Harnsäuremenge.

Berechnung: Die durch Wägung oder Bestimmung des N-Gehaltes gefundene Harnsäuremenge multipliziert mit 0·75 ergibt den prozentualen Harnsäuregehalt des Urins.

H. Purinbasenbestimmung nach Camerer[1])-Arnstein[2]).

Prinzip: Nach Ausfällung der Phosphate werden Harnsäure + Purinbasen als Silberverbindungen gefällt und der N im Niederschlag bestimmt.

Erforderliche Reagenzien:

1. Ammoniakalische Silberlösung: 26 *g* salpetersaures Silber werden in Wasser gelöst und die Lösung mit so viel Ammoniak versetzt, daß der anfangs entstehende braune Niederschlag von Silberoxyd wieder in Lösung geht. Dann mit Wasser auf 1 *l* auffüllen.
2. Magnesiamischung (s. voraufgehende Harnsäurebestimmung nach Salkowski).
3. 20 %iges Ammoniak.
4. Magnesia usta.
5. Reagenzien zum Kjeldahl.

Ausführung: 240 cm^3 Harn werden in einem 300 cm^3 Meßcylinder mit 30 cm^3 Magnesiamischung und 30 cm^3 20 %igem Ammoniak aufgefüllt, durchgeschüttelt und gleich filtriert. Vom Filtrat werden 125 cm^3 abgemessen und mit 10 cm^3 ammoniakalischer Silberlösung versetzt. Nun wird durchgerührt, der entstehende Niederschlag etwas absitzen gelassen und durch ein aschefreies Filter filtriert; das Filtrat muß ganz klar sein. Der Filterrückstand wird mit Wasser so lange gewaschen, bis das Waschwasser ammoniakfrei ist (Lackmus nicht mehr rot färbt). Filter und Niederschlag werden nun in einen Kjeldahl-Kolben gebracht, mit etwas Wasser und einer Messerspitze Magnesia usta 15 Minuten gekocht, abgekühlt, mit 15 cm^3 konzentrierter Schwefelsäure und etwas Kupfer-

[1]) Camerer, Zeitschr. f. Biol. 1890, Bd. 8 (neue Folge), S. 84. – [2]) Arnstein, ebenda 1891, Bd. 10, S. 72.

sulfat versetzt und weiter nach Kjeldahl (s. I., E.) verarbeitet. Man erhält dann den Purin-N in der verarbeiteten Harnmenge (100 *cm*³), also in Grammprozenten.

I. Harnstoffbestimmung nach Marschall, modifiziert nach Strohmann und Flintzer[1]).

Prinzip: Der Harnstoff wird durch die Urease, das Ferment der Sojabohne, in Ammoniak umgesetzt, das titrimetrisch bestimmt wird.

Erforderliche Reagenzien:

1. Ureaseextrakt: Man bringt in einen 200-*cm*³-Kolben etwa 3 *g* Permutit und wäscht ihn unter Dekantieren einmal mit 2%iger Essigsäure und 2mal mit Wasser aus. Zum feuchten Permutit gibt man 100 *cm*³ 30%igen Alkohol (33 *cm*³ 95%igen Alkohol + 70 *cm*³ Wasser), dann 5 *g* Soja-(oder Jack-)Bohnenmehl und schüttelt 10 Minuten lang durch. Man filtriert und fängt das Filtrat in 3—4 kleinen sauberen Flaschen auf. Die eine benutzt man zum unmittelbaren Gebrauch; bei gewöhnlicher Temperatur und vor Sonnenlicht geschützt bleibt der Inhalt mindestens eine Woche lang benutzbar. Die andern stellt man auf Eis, wo sie sich 3—5 Wochen lang halten. In Gegenwart einer geeigneten Phosphatmischung (2) entwickelt 1 *cm*³ der Fermentlösung aus 300 *mg* Harnstoff in einem Volumen von 200 *cm*³ 37—42 *mg* Harnstoff-N in einer Stunde bei 20° C. In 18 Stunden ist der gesamte Harnstoff zersetzt. Die Anwendung des Permutits befreit den Extrakt von Ammoniak und verhindert die Entwicklung weiteren Ammoniaks beim Stehenlassen.

2. Phosphatlösung (Pufferlösungen): Sie enthalten Mononatriumphosphat und Binatriumphosphat im molekularen Verhältnis von 1:1 oder 1:2, oder 140·0 Natriumpyrophosphat und 20·0 glasige Phosphorsäure, ad 1000·0 mit Wasser gelöst.

3. n/20 Schwefelsäure.

4. Lösung von alizarinsulfosaurem Natrium als Indikator.

Ausführung: 5 *cm*³ einer 25%igen Harnverdünnung (10 *cm*³ Harn auf 40 *cm*³ Wasser) werden mit 1 *cm*³ Fermentextrakt und 2 Tropfen Pufferlösung versetzt und im Wasserbad 3 Stunden auf etwa 55° erwärmt oder bei Zimmertemperatur 24 Stunden stehen gelassen. Darnach wird mit n/20 Schwefelsäure mit Alizarin als Indikator titriert. Die Titration ist erst dann beendet, wenn der hereinfallende Säuretropfen die Lösung nicht mehr gelb färbt. Der Umschlag ist scharf und gut zu beobachten. Vorherzugehen hat der Ausführung eine Bestimmung

[1]) Strohmann u. Flintzer, Zbl. f. innere Med. 1921, Nr. 27.

der Alkalität des Fermentextraktes und der Harnverdünnung, schwach saure Harne sind auf ihre Acidität zu titrieren und durch Alkalizusatz zu neutralisieren. Das präformierte Ammoniak wird ebenfalls bei dieser Titration bestimmt und erscheint bei der Gesamtalkalität.

Die Fermentlösung darf nie in Gläser kommen, in denen Quecksilberverbindungen gewesen sind, da auch nur Spuren von Quecksilber das Ferment abtöten.

Berechnung: Jeder verbrauchte Kubikzentimeter n/20 Schwefelsäure entspricht 0·8585 *mg* Ammoniak oder 1·51 *mg* Harnstoff; die bei Bestimmung der Gesamtalkalität erhaltenen Kubikzentimeter n/20 Säure sind vor der Multiplikation abzuziehen.

K. Bestimmung von Kreatinin und Kreatin nach Folin[1]).

Prinzip: Kreatinin gibt mit Pikrinsäure in alkalischer Lösung eine Rotfärbung, deren Intensität mit einer Kaliumbichromatlösung oder einer alkalischen Pikrinsäure-Kreatininlösung (frisch zubereitet) von bekanntem Kreatiningehalt kolorimetrisch verglichen wird. Das Kreatin wird durch Erhitzen mit Salzsäure im Autoklaven in Kreatinin übergeführt; die Differenz zwischen dem so gefundenen „Gesamtkreatinin" und dem vorher bestimmten „präformierten" Kreatinin ergibt das Kreatin.

Erforderliche Reagenzien:

1. n/10 Kaliumbichromatlösung.
2. 1·2%ige Pikrinsäurelösung (aus reinster, ganz trockener, nicht klumpiger Pikrinsäure!).
3. 10%ige Natronlauge.
4. n/1 Natronlauge.
5. n/1 Salzsäure.

a) Ausführung der Kreatininbestimmung: 10 cm^3 Urin werden mit einer Vollpipette abgemessen und in einen 500-cm^3-Meßkolben gebracht, dazu 15 cm^3 Pikrinsäure und 5 cm^3 (genau!) 10%ige Natronlauge gefügt, umgeschüttelt und 10 Minuten stehen gelassen. Die Pikrinsäure fällt das Eiweiß aus, das die Natronlauge wieder löst. Nun wird bis zur Marke mit Wasser aufgefüllt und kräftig durchgeschüttelt. Mit dieser Lösung wird nun das 2. Colorimeterrohr (z. B. Duboscqsches Colorimeter) ausgespült und dann gefüllt. In das 1. Colorimeterrohr kommt dann die Bichromatlösung (oder 10 cm^3 einer passenden, frisch verdünnten Kreatininlösung, die in gleicher Weise mit Pikrinsäure, Natron-

[1]) Folin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 41, S. 223. – Journ. of. Biol. Chem. 1914, Bd. 17, S. 469 und 1915, Bd. 22, S. 327.

lauge und mit Wasser verdünnt ist wie der Harn; wichtig ist dabei, daß der Natronlaugezusatz bei beiden Lösungen ganz genau der gleiche ist). Bei der Colorimetrie stellt man bei dem Duboscqschen Colorimeter das 1. Rohr auf 40 *mm* (bei Verwendung von Kreatininvergleichslösung auf 20 *mm*) ein und dreht das 2. so lange herauf oder herunter, bis bei mehrfach wiederholter Ablesung (eventuell mehrerer Beobachter) Farbengleichheit besteht. Die abgelesene Zahl muß zwischen 7 und 15 (bei Kreatininvergleichslösung zwischen 13 und 30) liegen, andernfalls ist die Bestimmung ungenau und muß, je nach Ausfall des Resultats, mit kleineren (halben) oder größeren (doppelten) Urinmengen wiederholt werden.

Berechnung: Die Kaliumbichromatlösung ist so gewählt, daß eine Lösung von 10 *mg* Kreatinin (mit 5 cm^3 Natronlauge und 15 cm^3 Pikrinsäure auf 500 aufgefüllt) 8·1 erfordern, um dieselbe Farbe wie 8 *mm* der Testlösung zu liefern. Daraus berechnet sich der Kreatiningehalt des zu untersuchenden Harnes wie folgt: Ist x der abgelesene Colorimeterwert, so ist der Kreatiningehalt der verwendeten 10 cm^3 Urin $= \frac{8{\cdot}1 \cdot 10}{x} = \frac{81}{x}$. Weitere Multiplikation mit dem 10. Teil der Tagesmenge ergibt das in dieser vorhandene Kreatinin.

b) Ausführung der Kreatinbestimmung: 10 cm^3 Harn werden mit 10 cm^3 n/1 Salzsäure 1 Stunde in einem Autoklaven erhitzt, dann mit 10 cm^3 n/1 Natronlauge versetzt und in einen 500-cm^3-Meßkolben übergeführt, wo 15 cm^3 Pikrinsäurelösung und 5 cm^3 10%ige Natronlauge zugefügt, mit Wasser zur Marke aufgefüllt und dann genau wie bei der Kreatininbestimmung verfahren wird.

Berechnung: Wie beim Kreatinin. Der gefundene Wert ergibt das Gesamtkreatinin, von dem der des präformierten Kreatinins abgezogen wird, um das Kreatin, ausgedrückt in Kreatinin, zu erhalten. Um in Kreatin umzurechnen, wird die erhaltene Differenz mit 1·16 multipliziert.

L. Kochsalz-(Chlor-)Bestimmung nach Volhard[1]), modifiziert nach Arnold[2]).

Prinzip: In dem durch Salpetersäure angesäuerten Urin werden die Chloride durch einen Überschuß von Silbernitratlösung ausgefällt und das überschüssige Silbernitrat mit Rhodanammonium zurücktitriert; als Indikator hierfür dient Eisenammoniakalaun.

[1]) Volhard, Liebigs Annal. d. Chem. 1878, Bd. 190, S. 1–61. – [2]) Arnold, Pflügers Arch. 1885, Bd. 35, S. 541–557.

Erforderliche Reagenzien:

1. n/10 Silbernitratlösung.
2. n/10 Rhodanammoniumlösung.
3. Kalt gesättigte Lösung von Eisenammoniakalaun (Ferri-Ammonium sulfuricum).
4. Konzentrierte Salpetersäure (chlorfrei).
5. Konzentrierte Kaliumpermanganlösung.

Ausführung: 10 cm^3 (eventuell enteiweißter!) Urin werden in einem 100-cm^3-Meßkölbchen mit 4—5 cm^3 konzentrierter Salpetersäure, 2 cm^3 Eisenammoniakalaunlösung und 3—4 Tropfen Kaliumpermanganatlösung versetzt und umgeschüttelt; der Harn nimmt dabei eine hellgelbe Farbe an. Ist dies nicht der Fall, so wird so lange tropfenweise Permanganatlösung zugesetzt, bis die Farbe hellgelb wird. Dann läßt man aus einer Bürette so viel n/10 Silbernitratlösung zufließen, bis die zufließende Lösung keinen weiteren Niederschlag von Chlorsilber mehr hervorruft. Im allgemeinen genügen hierzu 30 cm^3. Man füllt nun das Meßkölbchen bis zur Marke mit Wasser, schüttelt gut durch und filtriert durch ein trockenes Filter mit etwas Kieselgur in ein 50-cm^3-Meßkölbchen. Die so erhaltenen 50 cm^3 Filtrat werden in ein Becherglas umgegossen und dann mit Rhodanammoniumlösung bis zur Rotfärbung der Flüssigkeit titriert.

Berechnung: Die Zahl der verbrauchten Kubikzentimeter Rhodanammoniumlösung multipliziert man mit 2 und zieht die so erhaltene Zahl von der Anzahl der vorgelegten Kubikzentimeter Silbernitratlösung ab. Die Differenz mit 0·00585 multipliziert, ergibt den Kochsalzgehalt (genauer den Gehalt der Chloride, ausgedrückt als Chlornatrium) in Grammen in 10 cm^3 Harn.

M. Phosphorbestimmung.

1. Feuchte Veraschung nach Neumann[1]) zur Vorbereitung für die alkalimetrische Phosphorbestimmung.

Prinzip: Die Oxydation wird bewirkt durch ein Gemisch von Schwefelsäure und Salpetersäure. Da es niemals zu einer Verkohlung kommt (Kohlebildung verlangsamt die Oxydation), so geht die Veraschung schnell vor sich.

Erforderliches Säuregemisch: 20 cm^3 konzentrierte Salpetersäure (spec. Gew. 1·4) wird mit dem gleichen Volumen konzentrierter Schwefelsäure gemischt.

[1]) Neumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 37, S. 115. — Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abteil. 1897, S. 552; 1900, S. 159; 1902, S. 362.

Ausführung: 20 cm^3 Harn (bei Untersuchung größerer Mengen auf dieses Volumen eindampfen!) werden in einen 300-cm^3-Kjeldahl-Kolben gegeben, dazu 10 cm^3 des Säuregemisches. Weitere 10 cm^3 Säuregemisches werden in einen Hahntrichter getan, dessen unteres Ende in den Hals des Kjeldahl-Kolbens hineinreicht. Nun wird der schräg stehende Kjeldahl-Kolben mit kleiner Flamme im Abzug erwärmt, wobei sich braune Nitrosedämpfe entwickeln. Sobald die Dampfentwicklung nachläßt, werden einige weitere Tropfen des Säuregemisches aus dem Hahntrichter zugegeben. Man fährt so mit der tropfenweise, immer wieder unterbrochenen Zugabe des Säuregemisches fort, bis die Flüssigkeit im Kolben sich nach Verschwinden der Nitrosedämpfe bei weiterem Kochen nicht mehr dunkler färbt, sondern hellgelb bleibt und auch keine Gasentwicklung mehr zeigt, ein Zeichen, daß die organische Substanz völlig zerstört ist. Ist die kochende Flüssigkeit hellgelb, so wird sie beim Erkalten wasserklar, und die Veraschung ist beendet. Man setzt nun noch vorsichtig etwa 3mal so viel Wasser hinzu als Säuregemisch verbraucht wurde, und kocht 5—10 Minuten, wobei von der Zersetzung der gebildeten Nitrosylschwefelsäure herrührende braune Dämpfe entweichen. Die so erhaltene Lösung der Aschenbestandteile dient zur Untersuchung auf alle Basen und nichtflüchtige Säuren, mit Ausnahme natürlich von Schwefel- und Salpetersäure.

2. Alkalimetrische Phosphorbestimmung nach Neumann[1]).

Prinzip: Aus der durch Säuregemischveraschung zerstörten Substanz wird nach bestimmten Vorschriften die Phosphorsäure als Ammoniumphosphormolybdat gefällt. Der ausgewaschene Niederschlag wird sodann in n/2 Natronlauge gelöst, nach dem Fortkochen des Ammoniaks mit n/2 Schwefelsäure zurücktitriert. Da 1 Molekül P_2O_5 des gelben Niederschlages bei dieser Behandlung zu seiner Neutralisation unter Anwendung von Phenolphthalein 56 Moleküle Natronlauge erfordert, so entsprechen jedem verbrauchten Kubikzentimeter n/2 Natronlauge 1·268 *mg* P_2O_5.

Erforderliche Reagenzien:

1. 50%ige Ammonnitratlösung.
2. n/2 Natronlauge.
3. n/2 Schwefelsäure.
4. 1%ige alkoholische Phenolphthaleinlösung.
5. 10%ige Ammonmolybdatlösung (kalt gelöst und filtriert).

Ausführung: Der Urin wird der Säuregemischveraschung (s. o.) unterworfen. Unter der Annahme, daß für die Veraschung nicht mehr

[1]) Neumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 37, S. 129.

als 40 cm^3 Säuregemisch[1]) verwendet wurden, werden 140 cm^3 Wasser hinzugegeben. Sind mehr als 40 cm^3 Säuregemisch verbraucht worden, so ist die Verdünnung mit Wasser und Ammonnitrat in demselben Verhältnis zu vermehren. Der 5. Teil der Gesamtflüssigkeit muß 50% Ammonnitrat sein. Nach dem Zufügen des Ammonnitrats (bei maximal 40 cm^3 Säuregemisch also 50 cm^3) wird auf etwa 70—80° erhitzt, d. h. bis gerade Blasen aufsteigen; darauf werden 40 cm^3 Ammoniummolybdatlösung[2]) zugegeben. Man schüttelt den entstandenen Niederschlag von phosphormolybdänsaurem Ammoniak etwa eine halbe Minute tüchtig durch, wodurch sich derselbe körnig abscheidet, und läßt 15 Minuten in einem Stativring stehen. Das Filtrieren und Auswaschen geschieht durch Dekantieren. Am besten filtriert man langsam an der Saugpumpe durch ein aschefreies Filter. Um ein Durchgehen der sehr feinen Körnchen durch das Filter zu vermeiden, muß die Flüssigkeit und das Filter ständig eisgekühlt sein. In den Trichter gibt man einen Platinconus, darauf das aschefreie Filter von 5—6 *cm* Radius und jetzt etwas feines Eis, um die Filterporen zu schließen, und gießt darüber noch etwas eisgekühltes Wasser. Nun filtriert man langsam aber stetig, durch vorsichtiges Neigen des schräg auf einem Stativring etwas oberhalb des Filters befindlichen Kolbens die überstehende Flüssigkeit ab, doch so, daß so wenig wie möglich von dem Niederschlag auf das Filter kommt, indem man den ständigen Zufluß je nach der Schnelligkeit des Abflusses reguliert. Das Filter soll nie mehr als bis zu $^2/_3$ seines Volumens gefüllt sein soll. Nunmehr wird der im Kolben verbliebene Niederschlag unter vollständiger Bespülung der Kolbenwandungen mit 150 cm^3 eiskalten Wassers heftig durchgeschüttelt und dann im Stativring wieder absitzen gelassen. Während dessen wird auch das Filter 2mal mit eiskaltem Wasser gewaschen. Man dekantiert dann wieder, wie oben beschrieben, und wiederholt das Auswaschen noch 3—4mal, bis das Waschwasser gerade nicht mehr sauer gegen Lackmus reagiert. Das Auswaschen muß ohne Unterbrechung vor sich gehen, weil der gelbe Niederschlag bei längerer Berührung mit Wasser in diesem nicht ganz unlöslich ist.

Nunmehr gibt man das ausgewaschene Filter in den Kolben zurück, zu der Hauptmenge des Niederschlages, fügt etwa 150 cm^3 Wasser hinzu, zerteilt durch heftiges Schütteln das Filter durch die ganze Flüssigkeit und löst den gelben Niederschlag, indem man aus einer Bürette ge-

---

[1]) Es soll bei der Veraschung außer den anfangs zugesetzten 10 cm^3 möglichst wenig Säuregemisch verbraucht werden. Aus diesem Grunde muß die Temperatur bei der Veraschung möglichst niedrig gehalten werden. — [2]) Die Substanzmenge ist so zu wählen, daß sie nicht mehr als 50 *mg* P_2O_5 enthält.

messene Mengen n/2 Natronlauge zugibt, unter beständigem Schütteln und ohne zu erwärmen eben gerade zu einer farblosen Flüssigkeit auf. Sodann wird ein Überschuß von 5—6 cm^3 n/2 Natronlauge hinzugefügt und die Flüssigkeit so lange (etwa 15 Minuten) gekocht, bis mit den Wasserdämpfen kein Ammoniak mehr entweicht (Prüfung mit feuchtem Lackmuspapier). Nachdem die Flüssigkeit unter der Wasserleitung völlig abgekühlt ist, wird ihr Volumen auf etwa 150 cm^3 ergänzt und nach Hinzufügen von 6—8 Tropfen Phenolphthalein (die starke Rötung ergeben muß, andernfalls noch Natronlauge zufügen und nochmals das Ammoniak auskochen!) mit n/2 Schwefelsäure zurücktitriert, bis die rote Farbe verschwindet.

Berechnung: Die Anzahl der zugefügten Kubikzentimeter n/2 Natronlauge abzüglich der bei der Rücktitration verbrauchten Kubikzentimeter n/2 Schwefelsäure ergeben, mit 1·268 multipliziert, die in der verarbeiteten Harnmenge enthaltene Menge P_2O_5 in Milligrammen.

3. Phosphorsäurebestimmung nach Pinkus[1])-Neubauer[2]).

Prinzip: Versetzt man ein wasserlösliches phosphorsaures Salz in heißer Lösung bei Anwesenheit freier Essigsäure mit einer Lösung von Uranylacetat, so entsteht sofort eine quantitative Fällung von Uranylphosphat. Der Überschuß von Uranylacetat ist zu erkennen an einer Tüpfelreaktion mit Ferrocyankalium: Endreaktion. Der Essigsäurezusatz hat den Zweck, alle Phosphate in Diphosphate überzuführen.

Erforderliche Reagenzien:

1. Natriumammoniumphosphatlösung (entsprechend 5·0 P_2O_5 im Liter) = 14·719 *g* in Wasser lösen und auf 1 *l* auffüllen.

2. Uranylacetatlösung (entsprechend 5·0 P_2O_5 im Liter) = 35 *g* reines Uranylacetat auf 1 *l* Wasser unter Zusatz von etwas Essigsäure (eventuell erwärmen) und filtrieren. In gelber Flasche geschützt aufbewahren, auf Lösung 1. einstellen (s. u.).

3. Natriumacetatessigsäuremischung: 100·0 krystallisiertes Natriumacetat im Wasser gelöst, 100 cm^3 30%ige Essigsäure zugesetzt, auf 1 *l* mit Wasser aufgefüllt.

4. 10%ige Ferrocyankaliumlösung.

Einstellung der Uranlösung: 50 cm^3 Natriumammoniumphosphatlösung werden in einem Becherglas von etwa 200 cm^3 mit 5 cm^3 der Natriumacetatessigsäuremischung versetzt und bis zum beginnenden

[1]) Pinkus, Virchows Arch. 1859, Bd. 16, S. 137. — [2]) Neubauer, Arch. f. wissenschaftl. Heilkunde 1860, Bd. 4, S. 228; 1861, Bd. 5, S. 319.

Sieden erhitzt. Nun läßt man aus einer Bürette in kleinen Mengen Uranylacetat zufließen, wobei sich ein grüner Niederschlag von Uranylphosphat bildet. Auf eine Porzellanplatte hat man mittels eines Glasstabes zahlreiche Ferrocyankaliumtropfen gemacht. Nach jedem Zusatz aus der Bürette wird wieder zum beginnenden Sieden erhitzt und dann mit dem Glasstab ein Tropfen aus dem Becherglas auf die Porzellanplatte gebracht, so daß er mit einem Ferrocyankaliumtropfen zusammenfließt. Die geringste Menge von freiem Uranylacetat im Becherglas zeigt sich an einer braunroten Färbung (Uranylferrocyanid) an der Berührungsstelle der beiden Tropfen. Allerdings tritt bei geringen Uranmengen die Färbung nicht sofort deutlich hervor, und man muß 15—30 Sekunden warten. Ist nach dieser Zeit keine Braunfärbung aufgetreten, so wird eine weitere Portion Uranlösung ins Becherglas gegeben, wieder erhitzt, getüpfelt u. s. w. Anfangs, solange man eine Zunahme des Niederschlags beobachtet, kann man größere Mengen Uranylacetat zufließen lassen; späterhin wird man nach je $^1/_2$ cm^3 die Tüpfelprobe wiederholen. Nachdem man auf diese Weise annähernd richtig titriert hat, setzt man einen neuen Versuch an, bei dem man die gesamte, bei dem Vorversuch gebrauchte Menge Uranlösung bis auf 1—2 cm^3 langsam auf einmal zufließen läßt, erhitzt, und nun immer wieder nach Zusatz je eines Tropfens Uranylacetat die Tüpfelprobe wiederholt. Aus mehreren derartigen Analysen nimmt man den Mittelwert. Die Uranlösung ist dann so zu verdünnen, daß dieser Mittelwert auf 50 cm^3 verdünnt wird (entsprechend den vorgelegten 50 cm^3 Phosphatlösung). Dann wird nochmals titriert und eventuell wieder eingestellt.

Ausführung: 50 cm^3 Urin werden in einem Becherglas mit 5 cm^3 Acetatmischung versetzt und genau so weiter verfahren wie bei der Einstellung der Uranylacetatlösung.

Berechnung: Jeder Kubikzentimeter verbrauchten Uranylacetats entspricht laut Einstellung 0·005 g P_2O_5.

Zucker und geringe Eiweißmengen brauchen vor Anstellung der Phosphorbestimmung nicht entfernt zu werden; bei größeren Eiweißmengen aber vorher enteiweißen!

N. Gewichtsanalytische Bestimmung von Calcium und Magnesium nach Mohr und Beuttenmüller.

Prinzip: Der Harn (bzw. die Veraschungsflüssigkeit nach Neumann [s. o. I., M., 1.]) wird in essigsaurer Lösung mit oxalsaurem Ammonium ausgefällt, der oxalsaure Kalk geglüht und als Calciumoxyd gewogen.

Das Filtrat des oxalsauren Kalks wird ammoniakalisch gemacht, das Magnesium mit Natriumphosphat als Tripelphosphat niedergeschlagen und nach Glühen als Magnesiumpyrophosphat gewogen.

Erforderliche Reagenzien:

1. 10%ige Ammoniumoxalatlösung.
2. 10%ige Ammoniumcitratlösung.
3. 10%ige Binatriumphosphatlösung.
4. 2·5%ige Ammoniaklösung.
5. 20%ige Salpetersäure.

Ausführung: *a)* Calcium: 200 cm^3 saurer (unzersetzter!) Harn (resp. die aus derselben Harnmenge nach Neumann hergestellte und mit starkem Ammoniak neutralisierte Aschenlösung) werden in ein Becherglas von $^1/_2$ *l* gefüllt. Nach schwachem Ansäuern mit Essigsäure fügt man einen Überschuß von Ammoniumoxalat hinzu (etwa 50 cm^3 genügen), setzt das Becherglas aufs Wasserbad und erhitzt. Der allmählich ausfallende Niederschlag setzt sich in Verlauf einiger Stunden (auf dem Wasserbad belassen!) zu Boden. Nun wird durch ein aschefreies Filter sorgfältig abfiltriert, wobei man anfangs den Niederschlag nicht aufrührt. Dann wird zum Schluß der Niederschlag mit heißem Wasser aufgerührt und wieder absitzen gelassen, worauf man das überstehende Wasser abfiltriert. Dies wird 2—3mal wiederholt und dann erst der Niederschlag sorgfältig, eventuell mit Gummiwischer, aufs Filter gebracht. Nach mehrmaligem Nachwaschen mit heißem Wasser wird der Niederschlag ausgewaschen und samt dem Filter in einem vorher gewogenen Platintiegel noch feucht verbrannt. Zu diesem Zwecke erhitzt man den zu $^2/_3$ bedeckten Tiegel im Gebläse ganz allmählich mit schwacher Flamme (keine leuchtende Flamme!), bis das Filter langsam verkohlt ist. Sobald sich das Filter entzündet, entfernt man den Brenner und stellt ihn erst wieder dann unter, wenn die Filterflamme erloschen ist. Entzündet sich bei stärkerem Erhitzen das verkohlte Filter, bzw. seine Verbrennungsgase an der Tiegelmündung nicht mehr, dann erhitzt man den unbedeckten Tiegel mit vollem Gebläse, bis der Niederschlag völlig weiß geworden ist. Nach Erkalten im Exsikkator wird gewogen, Glühen und Wägung werden bis zur Gewichtskonstanz fortgesetzt.

Berechnung: Die gewogene Niederschlagsmenge besteht aus CaO.

b) Magnesium: Das Filtrat nebst dem zum Auswaschen des Calciumniederschlages verbrauchten Wasser werden in ein Becherglas von entsprechendem Inhalt übergespült (bzw. schon vorher in ein solches filtriert). Nun wird auf dem Wasserbad auf etwa 200—250 cm^3 eingedampft und nach dem Erkalten mit Ammoniak bis zur stark alkalischen Reaktion ver-

setzt. Nach Zusatz einiger Kubikzentimeter Ammoniumcitratlösung wird mit Natriumphosphat in reichlicher Menge (etwa 50 cm^3) ausgefällt. Da vorher im Urin reichlich Phosphate vorhanden sind, so tritt häufig schon beim Ammoniakzusatz eine Trübung durch Tripelphosphat auf; nach dem Zusatz des Phosphats entsteht allmählich ein Niederschlag, dessen quantitatives Ausfallen und Absetzen man durch Erwärmen auf dem Wasserbad befördert. Nach 12 Stunden filtriert man durch ein aschefreies Filter ab und bringt den an der Glaswand ziemlich fest haftenden Niederschlag mit Hilfe des Gummiwischers aufs Filter. Mit 2·5%iger Ammoniaklösung wird mehrmals nachgewaschen und das Filter in der Wärme getrocknet. Dann verascht man in der gleichen Weise, wie oben beim Calcium (*a*) beschrieben, vorsichtig das Filter und glüht im Gebläse, bis der Niederschlag grauweiß geworden ist. Nach kurzem Erkalten fügt man 2 Tropfen 20%ige Salpetersäure hinzu, erhitzt erst schwach und dann mit voller Stärke, bis der Niederschlag schön weiß ist. Nun wird nach Erkalten im Exsikkator gewogen und dies ebenfalls bis zur Gewichtskonstanz wiederholt.

Berechnung: 222·72 Teile Magnesiumpyrophosphat, aus dem der Niederschlag besteht, entsprechen 80·72 Teilen MgO.

O. Schwefelbestimmung.

1. Bestimmung der Gesamtschwefelsäure nach Mohr-Beuttenmüller.

Prinzip: Die Ätherschwefelsäuren werden durch Kochen mit Salzsäure gespalten und nun die gesamte Schwefelsäure mit Chlorbaryum gefällt, das entstandene Baryumsulfat gewogen und daraus die Schwefelsäure berechnet.

Erforderliche Reagenzien:

1. 5%ige Chlorbaryumlösung.
2. Salzsäure, spec. Gew. 1·125 = 25%ige HCl.
3. Alkohol.
4. Äther.
5. Schwefelsäure.

Ausführung: 100 cm^3 filtrierter Harn (bei Eiweißgehalt vorher enteiweißen!) werden in ein Becherglas von etwa 500 cm^3 Inhalt gemessen und 10 cm^3 Salzsäure hinzugefügt. Dann wird die Flüssigkeit auf dem Drahtnetz zum Sieden erhitzt und etwa 20 Minuten schwach kochend erhalten. Nun wird mit Wasser auf das 2—3fache verdünnt und nochmals zum Sieden erhitzt. Dann werden etwa 20 cm^3 Chlorbaryumlösung, die

vorher in einem Reagensglas erhitzt worden waren, allmählich zugefügt. Der entstehende Niederschlag wird durch Erhitzen auf dem Wasserbad (oder auch durch 24stündiges Stehenlassen) völlig zum Absitzen gebracht. Nun wird durch ein aschefreies Filter von etwa 10 *cm* Durchmesser filtriert; das Filtrat muß völlig klar sein. Der Niederschlag wird mit heißem Wasser so lange gewaschen, bis das Filtrat mit Silbernitrat keine Trübung mehr gibt. Hierauf wird mit absolutem Alkohol 2mal und dann mit Äther einmal gewaschen. Das getrocknete Filter kommt darauf in den vorher gewogenen Platintiegel, in dem zunächst durch gelindes Glühen das Filter verascht und dann stark geglüht wird, bis der Inhalt völlig weiß geworden ist; eventuell ist der Zusatz von je einem Tropfen 25 % iger Salpetersäure und 20 % iger Schwefelsäure hierzu erforderlich, um etwa entstandenes BaS wieder in $BaSO_4$ überzuführen. Nach dem Glühen wird der Tiegel etwa $^1/_2$ Stunde in den Exsikkator gestellt und dann wieder gewogen; dies wird bis zur Gewichtskonstanz wiederholt. Das erhaltene Gewicht minus dem Gewicht des leeren Tiegels ergibt das Baryumsulfalt.

Berechnung: 233 Teile Baryumsulfat entsprechen 98 Teilen H_2SO_4 oder 96 Teilen SO_4 oder 80 Teilen SO_3.

Fehlerquellen: Zu niedrige Werte erhält man durch ungenügende Spaltung der Ätherschwefelsäuren (zu kurzes Kochen), durch ungenügenden Chlorbaryumzusatz (das Filtrat muß mit Schwefelsäure einen Niederschlag geben), durch Verluste beim Filtrieren (der Niederschlag war mangelhaft sedimentiert; Niederschlag nicht fein genug). Zu große Werte erhält man, wenn ein großer Überschuß an Baryumchlorid auf einmal zugesetzt wurde, weil dieses sich dann aus dem Niederschlag nicht mehr völlig auswaschen läßt.

2. Ätherschwefelsäurebestimmung nach Salkowski[1]).

Prinzip: Die Sulfatschwefelsäure wird aus dem Urin entfernt durch Ausfällen mit einer Barytmischung, im Filtrat die Ätherschwefelsäuren mit Salzsäure gespalten und mit Baryumchlorid ausgefällt.

Erforderliche Reagenzien:

Barytmischung: 2 Volumina kalt gesättigte Baryumhydratlösung und ein Volumen kalt gesättigte Chlorbaryumlösung werden gemischt.

Ferner die unter 1. aufgeführten Lösungen.

Ausführung: 100 cm^3 Harn werden in einem Becherglas von 300 cm^3 mit 100 cm^3 Barytmischung versetzt und nach 10 Minuten

[1]) Salkowski, Virchows Arch. 1880, Bd. 79, S. 551–554.

durch ein trockenes Faltenfilter filtriert; falls das Filtrat nicht völlig klar abläuft, muß es noch einmal auf das Filter zurückgebracht werden. Vom Filtrat mißt man 100 cm^3 ab und verfährt damit wie unter 1. angegeben.

Berechnung wie bei 1., unter Berücksichtigung der Verdünnung.

Bei Anwesenheit größerer Mengen von Glykuronsäure bilden sich nach Kossel[1]) schwer lösliche Barytsalze, so daß man zu kleine Mengen Ätherschwefelsäure erhalten würde. In diesem Falle müßte man zurückgreifen auf die etwas langwierigere

3. Bestimmung der Ätherschwefelsäure nach Baumann[2]).

Prinzip: In dem mit Essigsäure angesäuerten Urin werden die Alkalisulfate mit Chlorbaryum ausgefällt und abfiltriert. Das Filtrat wird mit Salzsäure erhitzt, wobei die nunmehr gespaltenen Ätherschwefelsäuren ebenfalls als Barytsalz ausfallen.

Erforderliche Reagenzien:

10%ige Essigsäure und die unter 1. genannten Lösungen.

Ausführung: 50 cm^3 Harn werden in einem 300 cm^3 Becherglas mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, mit 10 cm^3 Essigsäure und einem Überschuß von Chlorbaryumlösung (20 cm^3 genügen meist) versetzt. Der entstandene Niederschlag wird durch Erwärmen auf dem Wasserbad zum Absitzen gebracht und abfiltriert (wozu häufig immer erneutes Zurückgießen auf das Filter nötig ist) und mit heißem Wasser nachgewaschen. Niederschlag und Filter werden dann mit Alkohol und Äther getrocknet, im Platintiegel verascht, geglüht und gewogen. Aus dem Gewicht ergibt sich die Menge der als Alkalisulfat im Harn vorhandenen Schwefelsäure (Sulfatschwefelsäure).

Das Filtrat mitsamt dem Waschwasser werden nun nach 1. behandelt. Meist erhält man dann beim Abfiltrieren des Barytniederschlages braune, harzige Substanzen auf dem Filter, die sich mit Alkohol größtenteils entfernen lassen. Der 2. Barytniederschlag ergibt die Menge der im Urin enthaltenen gepaarten Schwefelsäuren.

Berechnung wie unter 1.

4. Die Bestimmung der Sulfatschwefelsäure

geschieht bei der Baumannschen Methode direkt oder als Differenz zwischen Gesamtschwefel und Ätherschwefelsäure.

---

[1]) Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1882/83, Bd. 7, S. 292–296. – [2]) Baumann, ebenda 1877, Bd. 1, S. 70.

5. Bestimmung des neutralen Schwefels im Harn nach Modrakowski.

Prinzip: Schwefelhaltige Substanzen lassen sich leicht mit Natriumsuperoxyd oxydieren.

Erforderliche Reagenzien:

1. Natriumsuperoxyd.
2. Salzsäure.
3. 10%ige Chlorbaryumlösung.
4. 1%ige Phenolphthaleinlösung.
5. Alkohol.
6. Silbernitratlösung.

Ausführung: In eine entsprechend große Nickelschale gibt man 1—2 *g* Natriumsuperoxyd und läßt 50 cm^3 Harn aus der Pipette langsam dazu tropfen. Dabei findet nur mäßiges Schäumen und kein Verspritzen statt. Man dampft zur Syrupkonsistenz ein, versetzt vorsichtig mit 1—2 *g* Peroxyd, erwärmt auf der Flamme erst schwach, dann stärker, noch einmal 1—3 *g* zusetzend. Nach dem Erkalten (das Gemenge muß ganz flüssig geworden sein) setzt man Wasser hinzu und erhitzt, um alles zu lösen. Nun filtriert man durch ein Baryumfilter, spült mit heißem Wasser nach und säuert das Filtrat gegen Phenolphthalein mit Salzsäure an. Mit etwas Alkohol kocht man auf und setzt, vorsichtig ein Aufschäumen vermeidend, etwa 10—20 cm^3 Chlorbaryumlösung hinzu. Die Fällung läßt man 24 Stunden absitzen, filtriert dann durch ein kleines aschefreies Filter, das man einige Stunden gefaltet im Trichter in Wasser gestellt hatte. Man wäscht so lange mit heißem Wasser nach, bis das Spülwasser mit Silbernitrat keine Chlorreaktion mehr gibt. Nun wird mit Alkohol und Äther getrocknet, im Platintiegel das Filter verascht, der Inhalt geglüht und gewogen, Glühen und Wägen bis zur Gewichtskonstanz wiederholt.

Berechnung: Das Resultat ist Gesamtschwefel, man rechnet ihn mit 0·343 als SO_3 um und zieht davon die als SO_3 umgerechnete Gesamtschwefelsäure ab, der Rest ist Neutralschwefel als SO_3.

II. Stoffwechseluntersuchungen des Blutes.

A. Enteiweißung des Vollblutes, Plasmas oder Serums.

Für fast alle Untersuchungen des Blutes ist eine voraufgehende Enteiweißung erforderlich. Wir besprechen daher zunächst die wichtigsten dieser Enteiweißungsmethoden, einzelne besondere Methoden sind bei den Bestimmungen einzelner Blutbestandteile abgehandelt.

1. Enteiweißung des Blutserums nach Hohlweg und Meyer[1]).

50 cm^3 Blutserum werden mit 50 cm^3 einer Mischung von gleichen Teilen 1 % iger Essigsäure und 5 % iger Monokaliumphosphatlösung versetzt, darauf mit Wasser auf 300 cm^3 aufgefüllt und noch 400 cm^3 einer gesättigten Kochsalzlösung hinzugefügt. Die Mischung wird in einer Porzellanschale auf einem Asbestnetz zum Sieden gebracht, der entstehende Niederschlag absitzen gelassen und filtriert. Das Filtrat zeigt erst bei Einengung auf $^1/_{10}-^1/_{20}$ eine positive Biuretreaktion.

2. Enteiweißung des Blutserums mit Uranylacetat.

25—50 cm^3 Serum werden 4fach mit Wasser verdünnt (25 cm^3 zu 100 cm^3, 50 cm^3 zu 200 cm^3) und mit der gleichen Menge $1^1/_2$ % iger Uranylacetatlösung versetzt, wie die ursprüngliche Serummenge beträgt (25—50 cm^3). Nach gutem Umschütteln wird sofort filtriert.

3. Enteiweißung des Blutserums oder Vollblutes nach Moog[2]).

Vollblut, Serum oder Plasma werden in einem Becherglas mit der gleichen Menge 20 % iger Trichloressigsäure versetzt, gut durchgerührt und filtriert. Falls das Filtrat nicht ganz wasserklar ist, wird es noch ein- oder mehrmals auf das Filter zurückgegossen. Diese Enteiweißung ist die einfachste und für viele Untersuchungen (Rest-N, Harnstoff, Indican) zweckmäßigste.

[1]) Hohlweg u. Meyer, Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11. — [2]) s. Ambard u. Hallion, C. R. soc. de Biol. 1912, S. 435.

4. Enteiweißung des Gesamtblutes nach Rolly und Oppermann[1]).

Erforderliche Reagenzien:

1. Eisenlösung = Ferrum oxydatum dialysatum liquidum 10% duplex (Merck).
2. Mononatriumphosphatlösung = 1 Teil Mononatriumphosphat + + 4 Teile Wasser.

Ausführung:

In ein hohes, etwa 150 cm^3 fassendes Becherglas werden mit einer Auslaufpipette 10 cm^3 Blut gemessen. Nachdem die Pipette völlig ausgelaufen ist, wird sie mit Wasser in ein 50-cm^3-Meßkölbchen nachgespült und mit Wasser bis zur Marke aufgefüllt. In das Becherglas werden nun zu dem Blute aus einer genau geaichten Bürette 25 cm^3 Eisenlösung unter stetigem, emsigen Umrühren mit einem mit Gummiwischer versehenen Glasstab tropfenweise zugesetzt und gleichmäßig verrührt. Darauf werden aus dem Meßkölbchen die 50 cm^3 Nachspülflüssigkeit schußweise unter dauerndem Rühren zugesetzt und die völlig gleichmäßige Mischung kurze Zeit stehen gelassen. Sodann werden aus der Bürette weitere 15 cm^3 Eisenlösung wie oben zugesetzt und darauf aus einer zweiten Bürette tropfenweise unter ständigem Rühren soviel Mononatriumphosphatlösung zugelassen, bis das Gemenge breiig wird. Nun wird etwa 1 Minute stehen gelassen und dann wieder gerührt, bis das Gemenge wieder eine ganz gleichmäßige Konsistenz zeigt. Alsdann werden wieder tropfenweise und unter stetigem Rühren nochmals 10 cm^3 Eisenlösung und darauf soviel Phosphatlösung zugesetzt, wie an einer Gesamtmenge von 10 cm^3 Phosphatlösung noch fehlen. Die Mischung bleibt nun bedeckt oder im Eisschrank 10 Minuten stehen, dann saugt man sie mit einem Buchnerschen Filter ab. Wenn der Rückstand fast trocken ist, stellt man, um die Flüssigkeit völlig aus ihm auszupressen, eine in das Buchnersche Filter gerade hineinpassende Petri-Schale auf den Filterrückstand, und auf diese ein Gewicht, und fährt darauf noch einige Zeit mit dem Absaugen fort.

B. Blutzuckerbestimmungen.

1. Makroblutzuckerbestimmung nach Bertrand.

Prinzip: Das durch Reduktion Fehlingscher Lösung gebildete Kupferoxydul reduziert einen gewissen Teil einer Ferrisalzlösung zu

[1]) Rolly u. Oppermann, Bioch. Zeitschr. 1912, Bd. 48.

Ferrosalz. Die Menge des letzteren wird durch Titration mit Kaliumpermanganat bestimmt.

Erforderliche Reagenzien:

1. 40 *g* reinstes lufttrockenes Kupfersulfat werden zu 1 *l* mit Wasser gelöst.

2. 200 *g* reines Seignettesalz (weinsaures Kaliumnatrium) und 150 *g* festes Natriumhydroxyd (in Stangen) werden im Meßkolben in destilliertem Wasser zu 1 *l* gelöst.

3. 50 *g* reines Ferrisulfat werden im Meßcylinder in etwa 200 cm^3 Wasser gelöst. Anderseits werden 200 cm^3 konzentrierte Schwefelsäure (spec. Gew. 1·84) mit etwa 400 cm^3 Wasser verdünnt, indem man die Schwefelsäure sehr langsam in das Wasser einfließen läßt. Die abgekühlte Mischung wird zu der Lösung des Eisensalzes zugegeben und mit Wasser auf 1 *l* aufgefüllt.

4. 5 *g* Kaliumpermanganat werden mit destilliertem Wasser zu 1 *l* aufgefüllt. Der Titer dieser Lösung wird gegen Oxalsäure eingestellt. Diese Reaktion verläuft nach der Gleichung:

1. $5\,C_2O_4H_2 + 2\,KMnO_4 + 3\,H_2SO_4 = 10\,CO_2 + MnSO_4 + K_2SO_4 + 8\,H_2O$.

Anderseits erfolgt die Oxydation des Eisenoxydulsalzes mit Kaliumpermanganat nach der Gleichung:

2. $10\,FeSO_4 + 2\,KMnO_4 + 8\,H_2SO_4 = 5\,[Fe_2(SO_4)_3] + K_2SO_4 + 2\,MnSO_4 + 8\,H_2O$.

Die Reduktion des Eisenoxydsalzes geht vor sich nach der Gleichung:

3. $Cu_2SO_4 + Fe_2(SO_4)_3 + H_2SO_4 = 2\,CuSO_4 + H_2O + 2\,FeSO_4$.

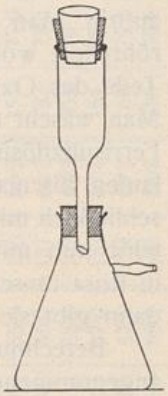
Aus diesen Gleichungen ergibt sich, daß ein Molekül Kaliumpermanganat in Reaktion tritt mit 5 Molekülen Eisenoxydulsalz (2) oder mit 5/2 Molekülen Oxalsäure (1). Anderseits entspricht 1 Molekül Eisenoxydsalz 1 Molekül Kupfersulfat.

Da die Kaliumpermanganatlösungen ihren Titer ändern, verzichtet man darauf, Normallösungen herzustellen, sondern bereitet annähernde Normallösungen, deren Titer (d. h. Oxydationsvermögen) vor der Verwendung mit Oxalsäure festgestellt wird. Die Oxalsäure wird durch Kaliumpermanganat zu Kohlensäure und Wasser oxydiert. Zur Herstellung der n/10 Oxalsäure wiegt man 6·3024 reinste krystallisierte Oxalsäure pro analysi (Kahlbaum) genau ab und füllt mit Wasser auf 1 *l* auf. Diese Lösung ist 8 Monate haltbar. Zur Titerstellung der Kaliumpermanganatlösung verdünnt man 5 cm^3 konzentrierte Schwefelsäure mit 10 cm^3 Wasser, mißt 30 cm^3 der n/10 Oxalsäure ab, fügt dazu 10 cm^3 dieser verdünnten Schwefelsäure und füllt mit Wasser von 70° auf 200 cm^3 auf. Die Mischung wird mit der Kaliumpermanganatlösung bis zur bleibenden Rosafärbung titriert. Es seien beispielsweise für diese

Titration 20 cm^3 Kaliumpermanganat verbraucht worden. Da nun n/10 Oxalsäure in 10 *l* nur $^1/_2$ Molekül Oxalsäure enthält, anderseits 1 Molekül Oxalsäure 2 Molekülen Fe-Oxydul, bzw. Cu entspricht, so wäre 1 cm^3 der n/10 Oxalsäure äquivalent einer Lösung von Eisenoxydul- oder Kupfersalz, die in 10 *l* 1 Molekül dieser Salze enthielte, d. h. 1 Molekül Oxalsäure entspräche 0·0056 Fe, bzw. 0·00636 Cu. Da nun zur Oxydation von 30 cm^3 n/10 Oxalsäure 20 cm^3 Kaliumpermanganat verbraucht wurden, so entspricht 1 cm^3 der Kaliumpermanganatlösung 1·5 cm^3 der n/10 Oxalsäure = 0·0084 Fe = 0·00954 Cu.

5. Reagenzien zur Enteiweißung s. unter II., A., 4.

Abb. 53.



Ausführung: 10 cm^3 durch Zusatz von Kaliumoxalat (etwa 5—10 Tropfen einer 20%igen Lösung) ungerinnbar gemachten Blutes werden nach der unter II., A. 4, angegebenen Methode enteiweißt. Das Filtrat und je 20 cm^3 der Kupfersulfat- und Seignettesalzlösung werden mit der Pipette in einen Erlenmeyer-Kolben von etwa 150 cm^3 gegeben, dieser auf einem Drahtnetz zum Sieden erhitzt und genau 3 Minuten gelinde gekocht. Man läßt nun das gebildete Kupferoxydul absitzen (je länger, desto besser), die überstehende Flüssigkeit muß noch blau gefärbt sein, sonst ist die Bestimmung mit einer geringeren Blutmenge zu wiederholen.

Anderseits hat man ein Saugfläschchen mit einem mit Asbest armierten Filterröhrchen versehen (s. Abb. 53); es genügt eine 2 *mm* dicke Schicht ganz feinen Asbests. Man gießt nun unter gelindem Saugen mit der Wasserstrahlpumpe die über dem Niederschlag befindliche blaue Flüssigkeit durch das Asbestfilter und wäscht den im Kolben zurückgebliebenen Niederschlag noch 2mal mit destilliertem Wasser nach, läßt schnell absitzen und gießt die überstehende Flüssigkeit wieder durch das Asbestfilter. Wenn etwas Kupferoxydul, das ja vom Asbest zurückgehalten wird, beim Dekantieren mitgeht, schadet es nichts; es ist aber darauf zu achten, daß das möglichst wenig geschieht. Um eine Reoxydation des Kupferoxyduls durch den Sauerstoff der Luft zu verhindern, ist peinlichst darauf zu achten, daß sowohl der Kupferoxydulniederschlag in dem Kolben als auch der etwa auf das Asbest gekommene, stets von Flüssigkeit bedeckt ist und also mit der Luft nicht in Berührung kommt. Um den Niederschlag beim Dekantieren möglichst wenig aufzurühren, empfiehlt es sich, den Kolben nach dem Kochen in ein Schälchen mit Eis in schräger Stellung über dem Filterröhrchen anzubringen, so daß er beim Dekantieren in der gleichen Richtung nur noch etwas mehr geneigt zu werden braucht. Bei einiger

Übung gelingt es so leicht, zu erreichen, daß erstens kein Niederschlag auf das Asbestfilter kommt, und daß der Niederschlag zweitens nicht mit der Luft kommuniziert, sondern entweder von der blauen Flüssigkeit oder dem zum Nachspülen verwendeten, schnell wieder hinzugesetzten Wasser bedeckt ist.

Die in der Saugflasche filtrierte klare Lösung wird nun fortgegossen, die Flasche selbst mit Wasser gut ausgespült und das Filtrierröhrchen wieder daraufgesetzt. Zu dem Kupferoxydulniederschlag in dem Erlenmeyer-Kolben setzt man etwa 20 cm^3 der Ferrisulfatlösung, wobei eine Reduktion des Ferrisulfats, kenntlich durch die grüne Färbung der Lösung, auftritt. Man gießt diese Lösung nun an einem Glasstabe in das Filterröhrchen, wobei auch die etwa schon beim Dekantieren hineingelangten Teile des Oxyduls gelöst werden, und saugt langsam in die Flasche. Man wäscht den Erlenmeyer-Kolben mit einigen Kubikzentimetern der Ferrisulfatlösung nach und läßt diese ebenfalls durch das Filter hindurchlaufen, bis man annehmen kann, daß alles Oxydul gelöst ist, und wäscht schließlich mit etwas Wasser nach. Die in der Flasche befindliche Lösung wird nun mit Kaliumpermanganat titriert, bis die grüne Farbe gerade in Rosa umschlägt. Es ist wichtig, bei der Methode schnell zu arbeiten dann gibt sie vorzügliche Resultate.

Berechnung: Nach den obigen Ausführungen entsprach 1 cm^3 der angenommenen Kaliumpermanganatlösung 9·54 *mg* Kupfer. Zur Titration seien von dieser Lösung (jede neu angefertigte Permanganatlösung muß nach der oben angegebenen Methode eingestellt und berechnet werden) 7·3 cm^3 verbraucht worden, die 9·54 mal 7·3 = 69·9 *mg* Kupfer entsprechen würden. Aus der nebenstehenden Tabelle nach Allihn ergibt sich, daß 69 *mg* Kupfer 35·3 *mg* Zucker entsprechen, 70 *mg* Kupfer aber 35·8 *mg* Zucker; durch Interpolation ergibt sich der gesuchte Zuckerwert unserer Lösung zu 35·75 *mg*. Durch Multiplikation mit 10 errechnet sich der prozentuale Zuckergehalt des untersuchten Blutes in Milligrammen.

Die Bertrandsche Methode gibt die besten Werte, bei einer Zuckerkonzentration von höchstens 0·5 %; stärkere Lösungen, die ja beim Blut nur selten angetroffen werden, sind daher entsprechend zu verdünnen, bzw. die halbe Menge Blut zu verarbeiten.

2. Mikrozuckerbestimmung nach Bang[1]).

Prinzip: Das Kupferoxyd wird durch den Traubenzucker zu Kupferoxydul reduziert, dieses durch Jodsäure in saurer Lösung reoxydiert.

[1]) Bang, Bioch. Zeitschr., Bd. 87 u. 92.

Tabelle zur Ermittlung des Traubenzuckers aus dem Gewicht des Kupfers nach Allihn.

Kupfer	Traubenzucker	Kupfer	Traubenzucker	Kupfer	Traubenzucker	Kupfer	Traubenzucker	Kupfer	Traubenzucker	Kupfer	Traubenzucker	Kupfer	Traubenzucker	Kupfer	Traubenzucker	Kupfer	Traubenzucker
mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
10	6·1	31	16·5	52	26·9	73	37·3	94	47·9	115	58·6	136	69·3	157	80·1	178	91·1
11	6·6	32	17·0	53	27·4	74	37·9	95	48·4	116	59·1	137	69·8	158	80·7	179	91·6
12	7·1	33	17·5	54	27·9	75	38·3	96	48·9	117	59·6	138	70·3	159	81·1	180	92·1
13	7·6	34	18·0	55	28·4	76	38·8	97	49·4	118	60·1	139	70·8	160	81·7	181	92·6
14	8·1	35	18·5	56	28·8	77	39·3	98	49·9	119	60·6	140	71·3	161	82·2	182	93·1
15	8·5	36	18·9	57	29·3	78	39·8	99	50·4	120	61·1	141	71·8	162	82·7	183	93·7
16	9·0	37	19·4	58	29·8	79	40·3	100	50·9	121	61·6	142	72·3	163	83·3	184	94·1
17	9·5	38	19·9	59	30·3	80	40·8	101	51·4	122	62·1	143	72·9	164	83·8	185	94·7
18	10·0	39	20·4	60	30·8	81	41·3	102	51·9	123	62·6	144	73·4	165	84·3	186	95·2
19	10·5	40	20·9	61	31·3	82	41·8	103	52·4	124	63·1	145	73·9	166	84·8	187	95·7
20	11·0	41	21·4	62	31·8	83	42·3	104	52·9	125	63·7	146	74·4	167	85·3	188	96·3
21	11·5	42	21·9	63	32·3	84	42·8	105	53·5	126	64·2	147	74·9	168	85·9	189	96·8
22	12·0	43	22·4	64	32·8	85	43·4	106	54·0	127	64·7	148	75·5	169	86·4	190	97·3
23	12·5	44	22·9	65	33 3	86	43·9	107	54·5	128	65·2	149	76·0	170	86·9	191	97·8
24	13·0	45	23·4	66	33·8	87	44·4	108	55·0	129	65·7	150	76·5	171	87·4	192	98·4
25	13·5	46	23·9	67	34·3	88	44·9	109	55·5	130	66·2	151	77·0	172	87·9	193	98·9
26	14·0	47	24·4	68	34·8	89	45·4	110	56·0	131	66·7	152	77·5	173	88·5	194	99·4
27	14·5	48	24·9	69	35·3	90	45·9	111	56·5	132	67·2	153	78·1	174	89·0	195	100·0
28	15·0	49	25·4	70	35·8	91	46·4	112	57·0	133	67·7	154	78·6	175	89·5	196	100·5
29	15·5	50	25·9	71	36·3	92	46·9	113	57·5	134	68·2	155	79·1	176	90·0	197	101·0
30	16·0	51	26·4	72	36·8	93	47·4	114	58 0	135	68·8	156	79 6	177	90·5	198	101·5

Die verbrauchte Jodatmenge wird aus der Differenz der angewandten und der mit Thiosulfat zurücktitrierten Jodmenge berechnet.

Erforderliche Reagenzien:

1. Salzlösung. KCl puriss. pro analysi (Kahlbaum) 400·0, Uranylacetat puriss. 3·0, 25%ige Salzsäure 1·5 cm^3, Kupfersulfat 0·8, Aq. dest. ad 2000 cm^3. Alle diese Reagenzien müssen darauf untersucht werden, ob sie frei von reduzierenden Substanzen sind. Verunreinigungen haben wir besonders häufig beim Chlorkalium beobachtet[1]), das man eventuell mehrfach umkrystallisieren muß, um es hiervon zu befreien.

2. Jodsäurelösung. Kal. jodat. puriss. 0·3567, 20%ige Schwefelsäure 10 cm^3, Aqu. dest. ad 1000 cm^3.

3. Alkalilösung. Kaliumcarbonat 75·0, Seignettesalz 20·0, Aq. dest. ad 1000 cm^3.

4. 20%ige Schwefelsäure.

5. 5%ige Jodkalilösung.

6. Stärkelösung. Stärke 1·0, KCl puriss. 2·0, Aq. dest. ad 1000 cm^3.

7. n/10 Thiosulfatlösung. 24·8 $Na_2S_2O_3$ werden lufttrocken abgewogen und in 1-*l*-Meßkolben überführt. Etwas über 1 *l* destilliertes Wasser wird $^1/_2$ Stunde gekocht, der Kochkolben darauf unmittelbar verschlossen, erkalten gelassen und der 1-*l*-Kolben damit bis zur Marke aufgefüllt, sein Inhalt in einer schwarzen Flasche aufbewahrt. 2 Monate haltbar. In jeder Woche muß der Titer der Lösung mit Kaliumbichromatlösung kontrolliert werden. Zu diesem Zweck werden 20 cm^3 n/10 Kaliumbichromatlösung abgemessen, dazu ungefähr 20 cm^3 Wasser, 10 cm^3 konzentrierte Salzsäure und 10 cm^3 10%ige wässerige Jodkalilösung zugefügt und ungefähr auf $^1/_4$ *l* aufgefüllt. Man titriert nunmehr mit der in der Bürette befindlichen Thiosulfatlösung, bis die anfangs stark braun gefärbte Flüssigkeit hell geworden ist, fügt dann einige Tropfen Stärkelösung zu und titriert weiter, bis die auf den Stärkezusatz entstandene Blaufärbung eben verschwunden ist und die Lösung eine grüne Farbe angenommen hat. Beim Zufügen eines Tropfen Bichromatlösung muß jetzt Blaufärbung auftreten, sonst ist die Bestimmung zu wiederholen. bzw. nochmals 5 cm^3 Bichromatlösung zuzugeben und zurückzutitrieren. 1 cm^3 der Thiosulfatlösung muß 1 cm^3 der Jodlösung genau entsprechen, da 1 cm^3 der Kaliumbichromatlösung auch 1 cm^3 einer n/10 Jodlösung äquivalent ist. Andernfalls ist die Konzentration der Thiosulfatlösung entsprechend zu ändern. Aus der n/10 Thiosulfatlösung wird vor der Ausführung jeder Bestimmung eine n/100 Lösung hergestellt, indem man 10 cm^3 derselben genau abmißt und im Meßkolben auf 100 cm^3 auffüllt.

[1]) Rosenberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 92.

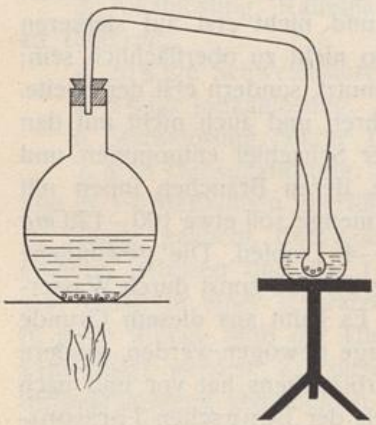
Ausführung: *a)* Blutentnahme. Durch einen Einstich in die Fingerbeere oder das Ohrläppchen mit dem Frankeschen Schnepper werden einige Blutstropfen auf ein Stückchen Fließpapier entnommen. Das Fließpapier ist in der erforderlichen Größe (16×26 *mm*) käuflich, doch muß man sich ebenso wie bei den Reagenzien durch eine Leerbestimmung davon überzeugen, daß es frei von reduzierenden Substanzen ist. Andernfalls muß es einige Male in ganz schwach angesäuertem Wasser und schließlich 1—2mal in reinem Wasser ausgekocht und dann wieder getrocknet werden, bis es keine reduzierende Substanzen mehr enthält. Die Einstichstelle muß durch Abreiben mit Äther von Fett gereinigt sein, doch darf der Einstich erst erfolgen, wenn der Äther vollkommen verdunstet ist. Das Blut soll von selbst und nicht erst auf stärkeren Druck hervorquellen, der Einstich darf also nicht zu oberflächlich sein; der erste Tropfen wird am besten nicht benutzt, sondern erst der zweite. Das Filterpapier darf nicht die Haut berühren und auch nicht mit den Fingern berührt werden. Es wird aus der Schachtel entnommen und gehalten mit einer sauberen Hornpinzette, deren Branchen innen mit Messing belegt sind. Die entnommene Blutmenge soll etwa 100—120 *mg* betragen, diese Menge entspricht etwa 3—4 Tropfen. Die gewonnene Blutmenge muß sofort schnell gewogen werden, da sonst durch Wasserverdunstung ihr Gewicht verändert wird. Es kann aus diesem Grunde nicht mit der gewöhnlichen chemischen Wage gewogen werden, sondern die Gewichtsbestimmung des Filtrierpapierblättchens hat vor und nach der Beschickung mit Blut zu erfolgen mittels der Bangschen Torsionswage, die eine auf 1 *mg* genaue Bestimmung innerhalb weniger Sekunden erlaubt. Aus der Differenz beider Bestimmungen ergibt sich das Gewicht der entnommenen Blutmenge.

Um die Anschaffung einer Torsionswage zu vermeiden, ist empfohlen worden, 0·1 cm^3 Blut mittels einer kleinen geaichten Pipette zu entnehmen und deren Inhalt quantitativ auf ein Filtrierpapierblättchen auszustreichen. Wir sind der Ansicht, daß durch diese Maßnahmen in die an sich diffizile Methodik des „Bang" noch weitere Fehlerquellen hineingetragen werden, und empfehlen vielmehr, wenn man die Benutzung der Torsionswage umgehen will, an Stelle der Bangschen die Hagedornsche Mikromethode (II., A., 3.) zu verwenden.

b) Enteiweißung und Reduktionsbestimmung. Die mit Blut getränkten Filtrierpapierscheibchen werden nach ihrer Wägung etwa 5 Minuten lang trocknen gelassen und dann in je ein kurzes, weites Reagenzglas gebracht, in denen sie, ohne anzustoßen, Platz finden. Zu dem getrockneten Papier werden 6·5 cm^3 der Salzlösung gegeben, die man vorsichtig vom Rand aus zufließen läßt, um nicht Blutteilchen von dem

Papier damit abzuspülen. In der Salzlösung bleiben die Papierscheiben mindestens $^1/_2$ Stunde; in dieser Zeit wird der Zucker aus dem Blut extrahiert, während das Eiweiß koaguliert und bei sorgfältiger Technik an dem Papier haften bleibt, so daß die Lösung nicht durch Eiweißflocken getrübt wird. Nach mindestens $^1/_2$ Stunde (und höchstens 3—4 Stunden) wird die Salzlösung in einen Erlenmeyer-Kolben von 125 cm^3 gegossen und das Reagensglas mit 6·5 cm^3 Salzlösung nochmals nachgespült, die ebenfalls in den Kolben gebracht werden. Sollte sich doch etwas Eiweiß von dem Papier abgelöst haben, so muß das Übergießen in den Erlenmeyer-Kolben durch ein möglichst kleines Filter erfolgen, doch können durch das Filtrieren leicht Substanzverluste entstehen, so daß es besser durch vorsichtiges Arbeiten zu vermeiden ist. In den Erlenmeyer-Kolben kommen weiterhin genau mit einer Vollpipette abgemessene 2 cm^3 Jodsäurelösung, sowie 2 cm^3 Alkalilösung. Nun wird der Kolbeninhalt 4 Minuten zum Sieden erhitzt, u. zw. unter Abschluß der Luft, deren Sauerstoff sonst das durch den Traubenzucker reduzierte Kupferoxydul teilweise wieder reoxydieren könnte. Zu diesem Zwecke wird ein Kolben von etwa 1—2 l Inhalt zur Hälfte mit destilliertem Wasser und einigen Siedesteinchen gefüllt und zum Sieden erhitzt. Der ausströmende Wasserdampf wird in die Lösung übergeleitet durch ein 2mal rechtwinklig gebogenes Glasrohr, das durch einen durchbohrten Korken in den Kochkolben hineinragt, während es auf der anderen Seite eine bauchige Verdickung in der Art einer Pipette aufweist, die gerade auf die Öffnung des Erlenmeyer-Kolbens zu stehen kommt und diesen dadurch abschließt (s. Abb. 54). Der unterste Teil des Überleitungsrohres, der so lang sein muß, daß er eben den Boden des Erlenmeyer-Kolbens berührt, weist eine kolbige Verdickung mit mehreren kleinen Löchern auf, durch die der Wasserdampf entweicht. Das Wasser im Kochkolben wird nun durch eine darunter gestellte nicht zu starke Flamme zum Sieden gebracht, worauf der in die Lösung strömende Wasserdampf diese im Verlauf etwa einer $^1/_2$ Minute ebenfalls ins Sieden versetzt, außerdem aber den oberen Kolbenraum mit Wasserdampf füllt, während die vorher dort befindliche Luft durch den kleinen Zwischenraum zwischen Kolbenhals und Bauchung des Überleitungsrohres ent-

Abb. 54.



weicht, so daß die Oberfläche der Lösung dauernd mit Wasserdampf, aber nicht mit Luft bedeckt ist. Nachdem das Sieden der Lösung etwas weniger als 4 Minuten angedauert hat, werden mit einer Pipette 2 cm^3 20%ige Schwefelsäure abgemessen, und nachdem volle 4 Minuten seit Beginn des Siedens verflossen sind, der auf einem beweglichen Stativ stehende Erlenmeyer-Kolben etwas gesenkt und die Schwefelsäure schnell hineingegeben. In der sauren Lösung reduziert das Kupferoxydul die Jodsäure, indem es sich selbst wieder oxydiert, und von diesem Moment an ist die Reoxydationsgefahr durch den Luftsauerstoff beseitigt. Man läßt nun erkalten, gibt etwa 25 cm^3 Wasser, 1 cm^3 5%ige Jodkalilösung und 2 Tropfen Stärkelösung hinzu, wodurch sich die Lösung blau färbt, und titriert aus einer Mikrobürette nach Bang mit n/100 Thiosulfatlösung, bis die Lösung farblos ist und beim Stehen 5 Minuten lang bleibt. Tritt vor 5 Minuten erneut eine Blaufärbung auf, so muß noch $^1/_2$—1 Tropfen Thiosulfat zugegeben werden. Mit der Ausführung der Titration kann man beliebig lange warten, z. B. bei Serienuntersuchungen, bis alle Einzelbestimmungen gekocht sind, so daß die Titration aller Bestimmungen zum Schluß hintereinander erfolgen kann.

Vor Ausführung einer Bestimmung oder einer Serie von Bestimmungen muß jedesmal eine oder mehrere Leerbestimmungen ohne Blut, aber sonst wie oben beschrieben, ausgeführt werden, um das jodbindende Vermögen der angewandten Reagenzien festzustellen. Es ist oben darauf hingewiesen worden, daß die Reagenzien leicht Verunreinigungen enthalten, die die Bestimmungen fehlerhaft beeinflussen können, aber auch reinste Reagenzien weisen ein gewisses jodbindendes Vermögen auf, das jedoch im allgemeinen bei den angewandten Mengen nur 0·03 cm^3 Thiosulfatlösung entspricht, keinesfalls aber mehr als höchstens 0·15 cm^3 betragen soll.

Bei sehr hohen Blutzuckerwerten über 0·5%, wie sie ja selten, aber zuweilen doch, z. B. beim Coma, vorkommen, darf nur 50 *mg* Blut, oder besser nur die Hälfte der zuckerhaltigen Salzlösung zur Ausführung benutzt werden.

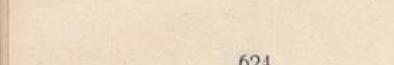
Berechnung: Die bei der Bestimmung verbrauchte Thiosulfatlösung wird von der bei dem Leerversuch verbrauchten abgezogen; die Differenz dividiert durch 2·8 (2·8 cm^3 n/100 Thiosulfatlösung entspricht 1 *mg* Zucker) ergibt den Traubenzucker in Milligrammen in der verwandten Blutmenge.

Die Bangsche Methode erfordert peinlichst korrektes Arbeiten und große Übung, liefert aber, wenn diese Vorbedingungen erfüllt sind, sehr genaue und zuverlässige Werte.

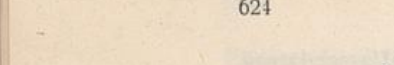
3. Mikromethode nach Hagedorn-Jensen[1]).

Prinzip: Das mit einer Mikropipette entnommene Blut wird durch Kochen in Zinkhydroxydaufschwemmung enteiweißt, das eiweißfreie Filtrat in der Wärme mit einer Ferricyanidlösung behandelt, das dabei durch Reduktion gebildete Ferrocyanid ausgefällt und das überschüssige Ferricyanid jodometrisch bestimmt.

Die Reaktionen verlaufen nach folgenden Gleichungen:



$$2\,K_4Fe(CN)_6 + 3\,ZnSO_4 = K_2Zn_3[Fe(CN)_6]_2 + 3\,K_2SO_4.$$



$$2\,H_3Fe_2(CN)_4 + 2\,HJ = 2\,H_4Fe(CN)_4 + 2\,J.$$

Erforderliche Reagenzien:

1. n/10 Natronlauge.

2. 0·45 % ige Zinksulfatlösung.

Beide Lösungen sind alle 8 Tage frisch aus n/1 Lauge, bzw. 45 % ige Zinksulfatlösung herzustellen.

3. Ferricyanidlösung. 1·65 *g* Kaliumferricyanid puriss. pro analysi, 16·6 *g* Natriumcarbonat, wasserfrei, Aq. dest. ad 1 *l*. Vor Licht geschützt aufbewahren!

4. Kaliumjodidzinksulfatnatriumchloridlösung. (Kaliumjodid 5·0, Zinksulfat puriss. eisenfrei 10·0, Natriumchlorid 50·0, Aq. dest. ad 200 cm^3). Von der Lösung kann eine größere Menge ohne den Kaliumjodidzusatz vorrätig gehalten werden, während das nicht absolut haltbare Kaliumjodid nach und nach in kleineren Mengen der Lösung zugesetzt werden muß. Ist freies Jod in der Lösung vorhanden, kann es auch durch Filtrieren durch ganz dickes Filterpapier fast vollständig entfernt werden. Kleinere Fehlermengen werden durch Blindversuch ermittelt.

5. Essigsäurelösung. Eisessig (eisenfrei, Kahlbaum) 3·0, Aq. ad 100 cm^3.

6. Stärkelösung. 1 *g* Stärke in 100 cm^3 wässeriger gesättigter Kochsalzlösung.

7. Thiosulfatlösung. 0·7 *g* Natriumthiosulfat, Aq. dest. ad 500 cm^3. Der Titer dieser Lösung muß vor der jedesmaligen Bestimmung durch Titration mit folgender Kaliumjodatlösung bestimmt werden: 0·3566 *g* (exactissime) wasserfreies Kaliumjodat, Aq. ad 2000 cm^3.

Ausführung: *a)* Enteiweißung. In ein Glas von etwa 15 *mm* Weite und 150 *mm* Länge werden 1 cm^3 n/10 Natronlauge und 5 cm^3 0·45 % ige Zinksulfatlösung gemischt. Mit einer genau graduierten Capillarpipette werden (wie bei der Bangschen Methodik, nur daß hier, um das Aufsaugen von Luft zu vermeiden, größere Blutstropfen, also unter Umständen tiefere Einstiche erforderlich sind) 0·1 cm^3 Blut aufgesogen, dieses

[1]) Hagedorn-Jensen, Biochem. Zeitschr., Bd. 135.

in die gelatinöse Zinkhydroxydaufschwemmung ausgeblasen und die Pipette noch 2mal mit der gleichen Lösung ausgespült und jedesmal wieder in das Glas entleert. Bis zur weiteren Verarbeitung kann man jetzt bis zu einigen Stunden stehen lassen. Das Glas wird nun vollständig im siedenden Wasserbad 3 Minuten erhitzt, wobei das Eiweiß in groben grauen Ballen ausfällt. Dann wird durch einen kleinen Trichter von 3 bis 4 *cm* Durchmesser in ein gleiches Glas filtriert, Trichter und Filter mit Hilfe der Pipette mit je 3 cm^3 Wasser 2mal nachgewaschen.

Tabelle für Zuckerbestimmung nach Hagedorn-Jensen

cm^3 $^n/_{200}$ Thiosulfat = *mg* Glykose.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0·0	0·385	0·382	0·379	0·376	0·373	0·370	0·367	0·364	0·361	0·358
0·1	0·355	0·352	0·350	0 348	0·345	0·343	0·341	0·338	0·336	0·333
0·2	0·331	0·329	0·327	0·325	0·323	0·321	0·318	0·316	0·314	0·312
0·3	0·310	0·308	0·306	0·304	0·302	0·300	0·298	0·296	0·294	0·292
0·4	0·290	0·288	0·286	0·284	0·282	0·280	0·278	0·276	0·274	0·272
0·5	0·270	0·268	0·266	0·264	0·262	0·260	0·259	0·257	0·255	0·253
0·6	0·251	0·249	0·247	0·245	0·243	0·241	0·240	0·238	0·236	0·234
0·7	0·232	0·230	0·228	0·226	0·224	0·222	0·221	0·219	0·217	0·215
0·8	0·213	0·211	0·209	0·208	0·206	0·204	0·202	0·200	0·199	0·197
0·9	0·195	0·193	0·191	0·190	0·188	0·186	0·184	0·182	0·181	0·179
1·0	0·177	0·175	0·173	0·172	0·170	0·168	0·166	0·164	0·163	0·161
1·1	0·159	0·157	0·155	0·154	0·152	0·150	0·148	0·146	0·145	0·143
1·2	0·141	0·139	0·138	0·136	0·134	0·132	0·131	0·129	0·127	0·125
1·3	0·124	0·122	0·120	0·119	0·117	0·115	0·113	0·111	0·110	0·108
1·4	0·106	0·104	0·102	0·101	0·099	0·097	0·095	0·093	0·092	0·090
1·5	0·088	0·086	0·084	0·083	0·081	0·079	0·077	0·075	0·074	0·072
1·6	0·070	0·068	0·066	0·065	0·063	0·061	0·059	0·057	0·056	0·054
1·7	0·052	0·050	0·048	0·047	0·045	0·043	0·041	0·039	0·038	0·036
1·8	0·034	0·032	0·031	0·029	0·027	0·025	0·024	0·022	0·020	0·019
1·9	0·017	0·015	0·014	0·012	0·010	0·008	0·007	0·005	0·003	0·002

b) Reduktionsbestimmung. Es werden 2 cm^3 der alkalischen Ferricyanidlösung zugesetzt und das Glas 15 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach erfolgter Abkühlung muß innerhalb 6 Stunden titriert werden. Zu diesem Zweck werden genau 3 cm^3 Kaliumjodidlösung zugefügt, gemischt, dann mit 2 cm^3 der Essigsäure angesäuert und das ausgeschiedene Jod unter Zusatz von 2 Tropfen Stärkelösung mit der Thiosulfatlösung aus einer Mikrobürette bis zur Farblosigkeit titriert. Der der verbrauchten Menge Thiosulfatlösung entsprechende Zuckerwert ergibt sich aus obenstehender Tabelle, von ihm ist derjenige Zuckerwert abzuziehen, den der jedesmal vorher auszuführende Leerversuch ergeben hat.

Die Hagedornsche Methode hat vor der Bangschen den Vorzug, daß ihre Technik viel einfacher ist, daß sie keine Torsionswage benötigt, und daß sie durch Verwendung der Eisenlösung an Stelle des Kupfersulfats die Gefahr der Reoxydation durch den Luftsauerstoff beseitigt. Ihr Nachteil liegt darin, daß größere Blutstropfen benötigt werden, so daß der Kranke bei Reihenuntersuchungen durch die häufigen tieferen Einstiche unter Umständen mehr belästigt wird als bei der Bangschen Methode.

C. Bestimmungen der Blutacidose.

1. Bestimmung der Gesamtacetonkörper, der β-Oxybuttersäure, der Acetessigsäure + Aceton nach van Slyke, im Serum oder Vollblut.

Prinzip s. I., B., *d)*.

Erforderliche Reagenzien: s. ebenda.

Ausführung: 8 cm^3 Serum oder Blut werden in einen 200-cm^3-Meßkolben pipettiert und mit 50 cm^3 Wasser und 15 cm^3 Quecksilbersulfatlösung versetzt. Nach einigen Minuten, während welcher umgeschüttelt wurde, wird bis zur Marke aufgefüllt. Nach 15 Minuten wird durch ein trockenes Faltenfilter filtriert und so oft auf dieses zurückgegossen, bis das Filtrat klar durchläuft. Mit 125 cm^3 des Filtrats wird die Bestimmung der Gesamtacetonkörper in genau derselben Weise ausgeführt, wie für 25 cm^3 Urinfiltrat + 100 cm^3 Wasser bei I., B., *d)* beschrieben ist. Um Aceton + Acetessigsäure und *β*-Oxybuttersäure getrennt zu bestimmen, werden aus den 125-cm^3-Filtrat zuerst Aceton + Acetessigsäure entsprechend dem beim Urin angewandten Verfahren, ohne Zusatz von Chromat gefällt und der Niederschlag auf dem Gooch-Tiegel zwecks Wägung gesammelt. Die Titration empfiehlt sich bei den geringen Mengen nicht. 160 cm^3 des noch nicht mit Waschwasser verdünnten Filtrats werden nach Zusatz von 5 cm^3 Bichromatlösung anderthalb Stunden unter dem Rückflußkühler gekocht, wobei der der β-Oxybuttersäure entsprechende Niederschlag ausfällt. Die hieraus gefundene Menge β-Oxybuttersäure ist mit $\frac{170}{160}$ zu multiplizieren. Zur Berechnung dienen folgende Faktoren:

Ausgeführte Bestimmung	1 *g* Niederschlag entspricht	
Gesamtacetonkörper	12·8% Aceton	
β-Oxybuttersäure	13·2% Aceton	= 23·7% β-Oxybuttersäure
Aceton + Acetessigsäure	10·0% Aceton	

2. Bestimmung der Acetonkörper nach Engfeldt-Pincussen[1]).

Prinzip: Aus dem enteiweißten Blut wird getrennt einerseits präformiertes Aceton und Aceton aus Acetessigsäure, anderseits Aceton aus β-Oxybuttersäure destilliert und das Aceton jodometrisch bestimmt.

Erforderliche Reagenzien:

1. Bleiessig.
2. 1 %ige Alaunlösung.
3. Verdünnte Schwefelsäure. 25 cm^3 konzentrierte Schwefelsäure, mit Wasser auf 100 cm^3 verdünnt.
4. Chromatschwefelsäure. 2 *g* Kaliumbichromat, 20 cm^3 konzentrierte Schwefelsäure, Wasser ad 100 cm^3.
5. Konzentrierte Natronlauge.
6. n/100 Jodlösung.
7. n/100 Thiosulfatlösung.
8. 1 %ige Stärkelösung.

Ausführung: 2·5 cm^3 unter Zusatz von Kaliumoxalat ungerinnbar gemachtes Blut werden in einem Meßkolben von 100 cm^3 mit ungefähr 75 cm^3 Wasser verdünnt, 5 cm^3 Bleiessig und 10 cm^3 Alaunlösung zugegeben und mit Wasser bis zur Marke aufgefüllt. Man läßt etwa $^1/_2$ Stunde stehen und filtriert sodann durch ein dichtes Faltenfilter, so daß die Lösung vollständig klar erscheint. Zur Destillation des Filtrates dient folgender einfache Apparat: Ein kleiner Destillierkolben von etwa 200 cm^3 ist mit einem doppelt durchbohrten Gummistopfen armiert, durch dessen eines Loch ein bis fast auf den Boden reichendes Glasrohr gesteckt ist, das oben in einen weiten Trichter ausgeweitet ist. Durch die andere Öffnung führt ein zweites Glasrohr, dessen Mündung kurz unter dem Stopfen liegt. Es ist 2mal rechtwinklig umgebogen und besitzt in der Mitte eine kugelförmige Erweiterung, um etwaige Spritzer bei der Destillation unschädlich zu machen. Als Auffanggefäß dient ein Standgefäß oder ein Jenaer Reagensglas, das ebenfalls mit einem doppelt durchbohrten Stopfen armiert ist. Durch die eine Öffnung desselben wird ein bis auf den Boden reichendes Rohr gesteckt, das mit dem absteigenden Schenkel des zum Destillierkolben führenden Glasrohres durch ein gut schließendes Stück Gummischlauch Glas an Glas verbunden ist. Durch die andere Bohrung führt ein zweites rechtwinklig gebogenes Rohr, an welches an der andern Seite ein zur Wasserstrahlpumpe führender Schlauch aufgesetzt ist. Der Destillierkolben taucht in ein Becherglas oder Blechgefäß mit Wasser ein, das durch eine kleine Flamme auf 45° erwärmt wird.

[1]) Pincussen, Mikromethodik. Leipzig 1921, Georg Thieme.

80 cm^3 des Filtrats werden in den Destillationskolben gebracht und 2 cm^3 Schwefelsäure hinzugefügt. Das Auffanggefäß wird beschickt mit genau 2 cm^3 Jodlösung und 2 cm^3 konzentrierter Natronlauge. Nachdem die Verbindungen fest hergestellt sind, wird unter direktem Erhitzen ein starker Luftstrom durchgesaugt, der während einer Dauer von 15 Minuten unterhalten wird, und das gesamte Aceton (präformiertes und das acetessigsaure) aus der Lösung mitreißt. Nach Beendigung wird das Auffanggefäß abgenommen, gut verschlossen und 15 Minuten stehen gelassen, um die Jodoformbildung vollständig vor sich gehen zu lassen. Nun wird eine neue Vorlage an den Apparat angeschlossen, die genau in der gleichen Weise mit Jodlösung und Natronlauge beschickt wird. In das auf seinem Platz gebliebene Destillationsgefäß werden durch den Trichter 10 cm^3 Bichromatschwefelsäure zugesetzt und nunmehr unter Erhitzen weitere 25 Minuten lang destilliert. Das Auffanggefäß wird wieder 15 Minuten stehen gelassen.

Zur Titration werden in jedes Auffanggefäß 2 cm^3 verdünnter Schwefelsäure gefügt, so daß die Lösung deutlich sauer und durch Jodausscheidung bräunlich gefärbt ist. Man fügt 1 Tropfen Stärkelösung hinzu und titriert mit Thiosulfatlösung bis zur Farblosigkeit (über diese Titration und die Einstellung der Thiosulfatlösung vgl. die Bangsche Blutzuckerbestimmung, II., B., 2.).

Zur Bestimmung der Gesamtacetonkörper erfolgt die Vorbereitung in der gleichen Weise. Die Destillation erfolgt nach dem sofortigen Zusatz von Bichromatschwefelsäure.

Berechnung: Die Menge des Acetons berechnet sich daraus, daß 1 cm^3 n/100 Jodlösung 0·1024 *mg* Gesamtaceton entspricht. Da 2 cm^3 Blut benutzt waren, so wird die Menge Aceton in 1 cm^3 durch Multiplikation der verbrauchten Kubikzentimeter Jodlösung mit 0·0512 in Milligrammen erhalten. Das 2. Destillat enthält eine Ausbeute von 69·2 % Aceton aus β-Oxybuttersäure, so daß 1 cm^3 n/100 Jodlösung 0·25 *mg* β-Oxybuttersäure entspricht. Für die Berechnung der Gesamtacetonkörper ist, wenn man die Acetonkörper als Acetessigsäure ausdrücken will, die Menge des verbrauchten Jods mit 0·22 *mg* zu multiplizieren.

Beispiel: Es seien vorgelegt für die Acetonbestimmung 2·0 cm^3 Jodlösung, zum Zurücktitrieren verbraucht 1·2 cm^3 Thiosulfatlösung, verbrauchte Jodlösung demnach 0·8 cm^3. Das in der verbrauchten Blutmenge (2 cm^3) enthaltene Aceton würde sich also zu 0·8mal 0·1024 = 0·0819 *mg* Aceton berechnen, in 100 cm^3 also 4·1 *mg*. Zur Bestimmung des Acetons aus β-Oxybuttersäure seien ebenfalls 2 cm^3 Jodlösung vorgelegt und 0·8 cm^3 Thiosulfatlösung verbraucht worden. Die Differenz 1·2mal 0·25 *mg* = 0·3 *mg* gibt die β-Oxybuttersäuremenge in 2 cm^3 Blut,

0·3mal 50 = 15 *mg* die in 100 *cm*³. Für die Gesamtacetonkörperbestimmung seien 2 *cm*³ Jodlösung vorgelegt und 0·4 *cm*³ Thiosulfatlösung verbraucht. Die Differenz = 1·6mal 0·22 = 0·352 ergibt die Gesamtacetonkörper, als Acetessigsäure ausgedrückt, in 2 *cm*³ Blut, also 17·6 *mg* in 100 *cm*³ Blut.

3. Mikromethode nach Lublin[1]).

Prinzip: Nach Enteiweißung des Blutes mit Wolframsäure und Schwefelsäure werden die Acetonkörper überdestilliert und jodometrisch bestimmt.

Reagenzien:

1. 10%ige Natriumwolframatlösung.
2. $^2/_3$ n Schwefelsäure.

Ferner die für die Acetonkörperbestimmung im Harn nach Lublin (s. I., B., *e*) erforderlichen Lösungen.

Ausführung: Nach leichter Stauung im Fingergrundgelenk werden aus der Fingerbeere 2 geaichte Capillarpipetten von je 0·1 *cm*³ Inhalt mit Blut vollgesogen. Nach Abstreichen des an der Außenseite haftenden Blutes wird ihr Inhalt in ein Zentrifugenspitzgläschen gespritzt, in dem sich genau mit einer 1-*cm*³-Stangenpipette abgemessene 0·8 *cm*³ Wasser befinden und zur völligen Entleerung der Capillarpipetten die in dem Zentrifugenglas befindliche Flüssigkeit noch einmal aufgesaugt und wieder ausgespritzt. Hierauf gibt man aus einer 1-*cm*³-Stangenpipette 0·3 *cm*³ $^2/_3$ n Schwefelsäure hinzu, schüttelt durch, und darauf 0·3 *cm*³ Natriumwolframatlösung, und schüttelt wiederum gut durch. Eiweiß + Hämoglobin fallen als schokoladenfarbener Niederschlag aus. Sodann wird, um Acetonverluste zu vermeiden, das Zentrifugenglas mit einem flachen Korkstopfen verschlossen und auf einer elektrischen Zentrifuge $1^1/_2$ Minuten lang scharf zentrifugiert. Die über dem Sediment stehende, eiweißfreie, klare Flüssigkeit gießt man in ein trockenes Reagensglas ab und überführt aus diesem mit einer Stangenpipette einen aliquoten Teil, in der Regel 0·75 *cm*³, in einen Mikrokjeldahl-Kolben von 50 *cm*³. Dazu gibt man unter Nachspülen des Reagensglases 25 *cm*³ Wasser, 1 *cm*³ 10%ige Essigsäure, eine Spur Talkum und setzt den Kolben an das Destillationsrohr des bei der Acetonkörperbestimmungsmethode im Harn nach Lublin (s. I., B., *e*) beschriebenen Destillationsapparates. Als Vorlage dienen 2 Erlenmeyer-Kolben (*A* und *B*) von 100 *cm*³, die je mit 15 *cm*³ Wasser + 5 *cm*³ n/200 Jodlösung + 2 *cm*³ 25%iger Natronlauge gefüllt sind. Es wird mit möglichst niedrigem, gegen Luftzug geschütztem Bunsenbrenner destilliert. In den ersten

[1]) Lublin, Bioch. Zeitschr. 1922, Bd. 133.

10 Minuten wird das präformierte und das aus Acetessigsäure gebildete Aceton überdestilliert. Alsdann wird bei unverändert stehenbleibendem Bunsenbrenner die Vorlage *A* durch die Vorlage *B* ersetzt, worauf 20 cm^3 Kaliumbichromatschwefelsäure langsam zugetropft werden. Nach 10 Minuten wird die zweite Destillation unterbrochen, indem man zuerst die Vorlage senkt, das Destillationsrohr kurz abspült und dann erst den Brenner zur Seite stellt. Nachdem man die Vorlage *B* fortgenommen hat, läßt man noch den kleinen Rest Bichromatschwefelsäure, der sich eventuell im Scheidetrichter befindet, in den Kolben hineinlaufen und spült mit etwas Wasser nach, damit während der Destillation *A* der nächsten Analyse kein Tropfen Chromatlösung in den Kolben tropfen kann.

Beide Vorlagen werden nach Hinzufügen von 2 cm^3 25%iger Schwefelsäure und 3 Tropfen 1%iger Stärkelösung mit n/200 Natriumthiosulphatlösung (Mikrobürette) aus blau nach farblos titriert.

Berechnung: Die verbrauchten Kubikzentimeter Jod der Vorlage *A* ergeben, multipliziert mit 0·0483, den Acetongehalt in Milligrammen, die für die Vorlage *B* verbrauchten Kubikzentimeter Jodlösung ergeben, mit 0·125 multipliziert, den β-Oxybuttersäuregehalt in Milligrammen in der zur Bestimmung angewandten Blutmenge. Diese berechnet sich aus der ursprünglich verwandten Blutmenge (0·2 cm^3), dividiert durch das Gesamtflüssigkeitsvolumen vor dem Zentrifugieren ($0{\cdot}2 + 0{\cdot}8 + 0{\cdot}6 = 1{\cdot}6$) und multipliziert mit dem nach dem Zentrifugieren abpipettierten Flüssigkeitsvolumen, meist 0·75 cm^3. Die Ausbeute an Ausgangsmaterial für die Bestimmung beträgt also bei diesen Flüssigkeitsmengen $\frac{0{\cdot}2 \cdot 0{\cdot}75}{1{\cdot}6} = 0{\cdot}09\ cm^3$. Die gefundene Aceton-(bzw. β-Oxybuttersäure-)Menge, multipliziert mit 100 und dividiert durch 0·09, ergibt also den prozentualen Aceton-(bzw. β-Oxybuttersäure-)Gehalt des Blutes.

4. Quantitativer Nachweis der Blutacidose durch Bestimmung der Alkalireserve des Blutes nach van Slyke[1]).

Prinzip: Bei Bildung pathologischer Säuren im Blut wird die CO_2 des Blutes teilweise durch diese verdrängt und so eine Säuerung des Blutes zunächst verhindert. Die CO_2-Kapazität des Serums ist daher ein guter Indikator dafür, wie weit diese Verdrängung der CO_2 durch pathologische Säuren schon erfolgt, oder wie groß noch die „Alkalireserve" des Blutes ist. Nach der van Slykeschen Methode wird nun die gesamte Kohlensäure des CO_2 gesättigten Plasmas durch Schwefelsäure in Freiheit gesetzt und volumometrisch bestimmt; aus dem er-

[1]) van Slyke, Journ. of biol. Chem., Bd. 30.

haltenen, am Apparat ablesbaren Volumen wird der Wert in der Tabelle unter Berücksichtigung von Luftdruck und Temperatur abgelesen.

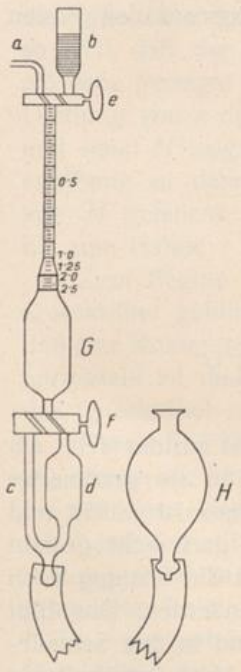
Erforderliche Reagenzien:

1. 1%ige CO_2-freie Ammoniaklösung. Um eine absolut kohlensäurefreie Ammoniaklösung zu gewinnen, wird die Ammoniaklösung mit Barythydrat versetzt, vom ausgefallenen Carbonat abfiltriert und ein eventueller Überschuß an Baryum mit Ammonsulfat ausgefällt.

2. 10%ige Schwefelsäure.

3. Caprylalkohol.

Abb. 55.



Apparatur: 1. Der von van Slyke angegebene Apparat[1]) ist folgendermaßen konstruiert (s. Abb. 55). Der große Pipettenraum *G* setzt sich nach oben hin in einen stark verengten Teil und weiterhin in einen fast capillaren Teil fort. Der Gesamtraum von einer am unteren Teil des Pipettenraums angebrachten Marke bis zum obersten Ende umfaßt 50 cm^3. Von diesen umfaßt der capillare Teil 1 cm^3, der in 50 Teile zu je 0·02 cm^3 geteilt ist, so daß 0·01 cm^3 abgelesen werden kann. Der darunter liegende Teil hat Marken in größeren Abständen, die letzte (2·5 cm^3) am Ausgang des Mittelteils. Das obere Ende des genau geteilten Meßrohres kommuniziert durch einen doppelt durchbohrten Hahn *e* entweder mit einem capillaren, zur Außenluft führenden Rohr *a* oder mit einem Aufsatz *b*, der ebenfalls seine Verbindung durch ein Capillarrohr erhält. Der untere Teil des Pipettenraums kommuniziert durch einen Hahn *f* entweder mit einem kleineren Vorratsraum *d* oder mit einem Rohr *c*; *c* und *d* vereinigen sich an ihrem unteren Ende zu einem Ansatzstück. Von diesem führt ein dickwandiger Schlauch von etwas größerer Länge, als die gesamte Höhe des Apparates beträgt (Druckschlauch), zum Reservoir *H*.

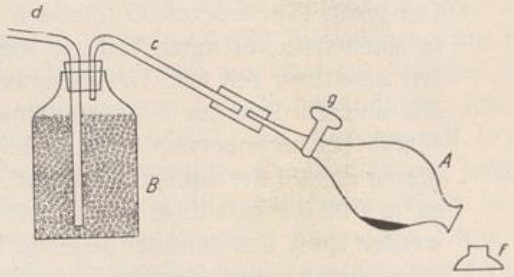
Der ganze Apparat muß aus starkem Glas gefertigt sein; er wird in einem festen Stativ eingeklammert. Um den Hals von *H* wird ein starker Draht mit Schlinge befestigt, mit dem man dieses Gefäß in verschiedenen Höhen fixieren kann. Die Schliffe der Hähne müssen tadellos funktionieren, so daß nur eine geringe Spur Fett notwendig ist, um einen absolut luftdichten Verschluß herzustellen. Infolge des starken Druckes durch die Quecksilberfüllung müssen die Hähne durch Gummibänder,

[1]) Der Apparat kann bezogen werden von den Vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf, Berlin NW.

oder besser noch durch Spiralen so fixiert sein, daß sie bei einer Druckerhöhung nicht herausgeschleudert werden können.

2. Man stellt sich selbst eine kleine Apparatur her, wie sie unten abgebildet ist (Abb. 56). Ein Scheidetrichter *A* ist an seinem unteren Ende durch einen kurzen Schlauch verbunden mit einer durch einen Gummistopfen verschlossenen Flasche *B*, die mit Glasperlen gefüllt ist. Durch die eine Bohrung des Gummistopfens geht ein Verbindungsrohr *c* zum Scheidetrichter, das dicht unter dem Stopfen endet, durch die andere Bohrung ein zweites Glasrohr *d*, das bis fast auf den Boden der Flasche reicht.

Abb. 56.



Ausführung: *a)* Blutentnahme. Man läßt das direkt aus der Vene, am besten mit einer 10-cm^3-Spritze, entnommene Blut in ein graduiertes Zentrifugenglas laufen, das 0·05 feingepulvertes Kaliumoxalat enthält, und schüttelt einige Male vorsichtig durch. Die Vene darf nicht gestaut sein, oder, wenn sich dies nicht umgehen läßt, ist die Stauung nach dem Einstich vor dem Absaugen des Blutes zu entfernen. Das Blut wird sofort zentrifugiert, 3 cm^3 Plasma abgehoben und in den Scheidetrichter der oben beschriebenen Apparatur gebracht. Nach gewöhnlicher Einatmung atmet man nun, um das Plasma mit Kohlensäure zu sättigen, durch das Rohr *d* tief aus. Die Ausatmungsluft passiert die Flasche *B*, wo sich die Feuchtigkeit an den Glaskugeln niederschlägt, während die übrige kohlensäurehaltige Luft in den Scheidetrichter *A* gelangt, wo sie die darin enthaltene Luft vertreibt. Unmittelbar nach dem Ausatmen setzt man den Stöpsel *f* auf den Scheidetrichter auf, und schließt ihn auf der anderen Seite durch den Hahn *g* ab. Nun entfernt man ihn vom Schlauche und sättigt durch langsames Drehen des Scheidetrichters das Plasma vollständig mit der CO_2-haltigen Alveolarluft. Diese Prozedur wird 2mal wiederholt.

b) Bestimmung der Kohlensäure. Vor Beginn des Versuchs muß der van Slykesche Apparat ganz mit Quecksilber gefüllt werden, ein-

schließlich der Schlauchverbindung und des unteren Drittels von *H*. Bei neuen Apparaten ist außerdem eine Kalibrierung erforderlich, indem man einen bestimmten Teil des graduierten Rohres mit destilliertem Wasser füllt und nach Herausdrücken des Wassers durch das Kapillarrohr *a* mit Hilfe der Wage feststellt, ob das Gewicht dem angegebenen Volumen entspricht. Zur Prüfung auf Dichtheit stelle man den Hahn *e* so, daß der Apparat mit der äußeren Luft kommuniziert und den Hahn *f* auf Kommunikation von *G* mit dem unteren Teil. Man hebt nun *H*, das man zu ungefähr 3 Viertel mit Quecksilber gefüllt hat, langsam so weit, daß der ganze Apparat mit Quecksilber gefüllt ist und noch ein ganz geringer Teil über dem Hahn *e* steht. Dann schließt man durch Drehung von *e* den graduierten Teil vollständig von der Außenluft ab und senkt *H* langsam so tief, wie der Schlauch reicht. Bei der Wiedererhebung zu dem früheren Niveau muß sich die infolge des Senkens von *H* gefallene Quecksilbersäule unter leichtem Anschlagen wieder bis zum Hahne *e* einstellen.

Zum Beginn jedes Versuches geht man von dem vollkommen mit Quecksilber gefüllten Apparat aus, wobei der Hahn *e* so stehen muß, daß eine Kommunikation des graduierten Rohres mit dem Ansatzstück *b* hergestellt ist und durch entsprechende Stellung des Niveaugefäßes *H* das Quecksilber die Kapillare am unteren Ende von *b* ganz füllt.

Durch Einfüllen von Ammoniaklösung in das Teil *b* entfernt man aus diesem alle Säurespuren. Man pipettiert das Ammoniak wieder heraus bis auf einen kleinen Rest und unterschichtet diesen mit einer Pipette mit 1 cm^3 des mit Kohlensäure gesättigten Plasmas. Bei gleicher Hahnstellung senkt man nun langsam *H* so tief, daß das Plasma in das graduierte Rohr hineingezogen wird. Sobald das letzte Plasma den Hahn *e* passiert hat, wird dieser geschlossen, so daß das Rohr keine Verbindung mehr mit der Außenluft hat. Man gibt dann in *b* zunächst 0·4 cm^3 destilliertes Wasser, läßt dieses unter Senkung von *H* durch Öffnung von *e* zum Plasma fließen, indem man darauf achtet, daß noch etwas Flüssigkeit in *b* stehen bleibt, wiederholt diese Manipulation mit 0·5 cm^3 destilliertem Wasser und gibt endlich unter gleicher Vorsichtsmaßregel 0·5 cm^3 10%ige Schwefelsäure und 1 Tropfen Caprylalkohol dazu. Die Flüssigkeit muß genau den Raum vom oberen Ende des kalibrierten Rohres bis zur Marke 2·5 einnehmen, widrigenfalls ist noch etwas Wasser nachzusaugen. Man führt nun langsam *H* ganz tief, wodurch die ganze Flüssigkeit in den Raum *G* hineingesaugt wird und das Quecksilber nur bis zum Hahn *f* steht. Man schließt nun auch den Hahn *f*, so daß die ganze Flüssigkeit zwischen den Hähnen *e* und *f* eingeschlossen ist. Durch ungefähr 15maliges Umdrehen des aus dem

Stativ herausgenommenen Apparates wird die gesamte Kohlensäure frei gemacht. Man befestigt wieder im Stativ, stellt durch Drehen von *f* die Verbindung von *G* und *d* her und läßt durch Senken von *H* die Flüssigkeit aus *G* nach *d* fließen, wobei man darauf achten muß, daß kein Gas mit herausfließt; es muß also eine ganz geringe Menge Wasser im untersten Teile von *G* bleiben. Nunmehr dreht man *f* so, daß *c* mit *G* kommuniziert und hebt *H* so weit, bis sein Niveau dem sich einstellenden Quecksilberniveau im graduierten Rohr entspricht. Unter diesen Umständen ergibt die Ablesung am graduierten Rohr, bei der selbstverständlich auch der eventuell über dem Quecksilber stehende Wasserrest mitzurechnen ist, die Menge der entwickelten Kohlensäure. Mit einem weiteren Kubikzentimeter des CO_2-gesättigten Plasmas ist ein Kontrollversuch anzuschließen.

Berechnung: Die Berechnung der Alkalireserve (Kohlensäurekapazität) des Plasmas erfolgt nach nebenstehender Tabelle, indem man das gefundene Volumen CO_2 (V) mit dem zur Zeit der Bestimmung herrschenden Barometerdruck (B) multipliziert und durch den Normaldruck von 760 dividiert. Die so gefundene Zahl sucht man in der ersten Kolonne der Tabelle auf und findet dann in den folgenden Kolonnen die „Alkalireserve" von 100 cm^3 des untersuchten Plasmas bei 0° für die Temperaturen von 15, 20, 25 und 30° C; liegt die Temperatur während des Versuches zwischen den hier angegebenen Werten, so muß interpoliert werden. Die Normalwerte liegen zwischen 77 und 53 (bei Kindern zwischen 63 und 46), bei mäßiger Acidose finden sich Werte zwischen 40 und 30, bei starker Acidose unter 30.

D. Cholesterinbestimmung nach Bloor[1]), etwas modifiziert nach Hahn[2]).

Prinzip: Das Gesamtcholesterin wird mit Alkohol-Äther extrahiert und nach Verdampfung des Extraktionsmittels in Chloroform aufgenommen. Der Chloroformauszug ergibt mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure eine Grünfärbung (Liebermannsche Reaktion), deren Intensität mit einer ebenso behandelten Cholesterinlösung von bekanntem Gehalt colorimetrisch verglichen oder in dem Colorimeter ohne Vergleichlösung nach Adler bestimmt wird. Zur Bestimmung der Cholesterinester werden diese mit Tetrachlorkohlenstoff extrahiert, in den die durch vorherigen Digitoninzusatz entstandenen Verbindungen des freien Cholesterins nicht

[1]) Bloor, Journ. of biol. Chem. 1916, Bd. 24, S. 227, und Bd. 27, S. 107. – [2]) Hahn, Zeitschr. f. klin. Med. 1921, Bd. 92, S. 395.

$V \cdot \frac{B}{760}$	100 *cm*³ Plasma binden als Bicarbonat *cm*³ CO_2 (0° und 760 *mm*)				$V \cdot \frac{B}{760}$	100 *cm*³ Plasma binden als Bicarbonat *cm*³ CO_2 (0° und 760 *mm*)			
	15°	20°	25°	30°		15°	20°	25°	30°
0·20	9·1	9·9	10·7	11·8	0·60	47·7	48·1	48·5	48·6
0·21	10·1	10·9	11·7	12·6	0·61	48·7	49·0	49·4	49·5
0·22	11·0	11·8	12·6	13·5	0·62	49·7	50·0	50·4	50·4
0·23	12·0	12·8	13·6	14·3	0·63	50·7	51·0	51·3	51·4
0·24	13·0	13·7	14·5	15·2	0·64	51·6	51·9	52·2	52·3
0·25	13·9	14·7	15·5	16·1	0·65	52·6	52·8	53·2	53·2
0·26	14·9	15·7	16·4	17·0	0·66	53·6	53·8	54·1	54·1
0·27	15·9	16·6	17·4	18·0	0·67	54·5	54·8	55·1	55·1
0·28	16·8	17·6	18·3	18·9	0·68	55·5	55·7	56·0	56·0
0·29	17·8	18·5	19·2	19·8	0·69	56·5	56·7	57·0	56·9
0·30	18·8	19·5	20·2	20·8	0·70	57·4	57·6	57·9	57·9
0·31	19·7	20·4	21·1	21·7	0·71	58·4	58·6	58·9	58·8
0·32	20·7	21·4	22·1	22·6	0·72	59·4	59·5	59·8	59·7
0·33	21·7	22·3	23·0	23·5	0·73	60·3	60·5	60·7	60·6
0·34	22·6	23·3	24·0	24·5	0·74	61·3	61·4	61·7	61·6
0·35	23·6	24·2	24·9	25·4	0·75	62·3	62·4	62·6	62·5
0·36	24·6	25·2	25·8	26·3	0·76	63·2	63·3	63·6	63·4
0·37	25·5	26·2	26·8	27·3	0·77	64·2	64·3	64·5	64·3
0·38	26·5	27·1	27·7	28·2	0·78	65·2	65·3	65·5	65·3
0·39	27·5	28·1	28·7	29·1	0·79	66·1	66·2	66·4	66·2
0·40	28·4	29·0	29·6	30·0	0·80	67·1	67·2	67·3	67·1
0·41	29·4	30·0	30·5	31·0	0·81	68·1	68·1	68·3	68·0
0·42	30·3	30·9	31·5	31·9	0·82	69·0	69·1	69·2	69·0
0·43	31·3	31·9	32·4	32·8	0·83	70·0	70·0	70·2	69·9
0·44	32·3	32·8	33·4	33·8	0·84	71·0	71·0	71·1	70·8
0·45	33·2	33·8	34·3	34·7	0·85	71·9	72·0	72·1	71·8
0·46	34·2	34·7	35·3	35·6	0·86	72·9	72·9	73·0	72·7
0·47	35·2	35·7	36·2	36·5	0·87	73·9	73·9	74·0	73·6
0·48	36·1	36·6	37·2	37·4	0·88	74·8	74·8	74·9	74·5
0·49	37·1	37·6	38·1	38·4	0·89	75·8	75·8	75·8	75·4
0·50	38·1	38·5	39·0	39·3	0·90	76·8	76·7	76·8	76·4
0·51	39·1	39·5	40·0	40·3	0·91	77·8	77·7	77·7	77·3
0·52	40·0	40·4	40·9	41·2	0·92	78·7	78·6	78·7	78·2
0·53	41·0	41·4	41·9	42·1	0·93	79·7	79·6	79·6	79·2
0·54	42·0	42·4	42·8	43·0	0·94	80·7	80·5	80·6	80·1
0·55	42·9	43·3	43·8	43·9	0·95	81·6	81·5	81·5	81·0
0·56	43·9	44·3	44·7	44·9	0·96	82·6	82·5	82·4	82·0
0·57	44·9	45·3	45·7	45·8	0·97	83·6	83·4	83·4	82·9
0·58	45·8	46·2	46·6	46·7	0·98	84·5	84·4	84·3	83·8
0·59	46·8	47·1	47·5	47·6	0·99	85·5	85·3	85·2	84·8
0·60	47·7	48·1	48·5	48·6	1·00	86·5	86·2	86·2	85·7

übergehen. Im Extrakt wird das Cholesterin ebenfalls mit Hilfe der Liebermannschen Reaktion colorimetrisch bestimmt.

Erforderliche Reagenzien:

1. Alkohol-Äthermischung = 3 Teile Alkohol + 1 Teil Äther.
2. Chloroform.
3. Essigsäureanhydrid.
4. Konzentrierte Schwefelsäure.
5. 1 %ige alkoholische Digitoninlösung.
6. Tetrachlorkohlenstoff.
7. ev. Cholesterin.

Ausführung. *a)* Bestimmung des Gesamtcholesterins. In ein 50-, bzw. 100-cm^3-Meßkölbchen läßt man aus einer Pipette je nach der zur Verfügung stehenden Menge genau 1·5, bzw. 3 cm^3 Serum oder Blut einfließen; dann fügt man langsam unter Umschwenken des Kölbchens Alkohol-Äther hinzu (nicht umgekehrt), bis das Kölbchen zu $^2/_3$ gefüllt ist. Nun wird auf dem Wasserbade vorsichtig das in ständiger Bewegung gehaltene Kölbchen bis zum Aufkochen der Flüssigkeit erhitzt, dann abgekühlt und mit Alkohol-Äther bis zum Strich aufgefüllt. Umschütteln, Filtrieren. 10 cm^3 des Filtrats werden in einem Porzellanschälchen auf dem Wasserbade gerade bis zur Trockenheit eingedampft; der Rückstand wird 3mal mit kleinen Mengen Chloroform ausgekocht, wobei jedesmal bis auf $1-1^1/_2$ cm^3 Volumen eingeengt wird. Die Chloroformextrakte werden durch einen kleinen Wattebausch in einen graduierten 10-cm^3-Meßcylinder mit eingeschliffenem Stopfen filtriert, mit etwas Chloroform nachgewaschen, bis das Volumen nach Abkühlen 5 cm^3 beträgt. Dann werden 2 cm^3 Essigsäureanhydrid und 0·1 cm^3 konzentrierte Schwefelsäure hinzugegeben; die Mischung wird durchgeschüttelt und $^1/_4$ Stunde im Dunkeln stehen gelassen. In einen zweiten 10-cm^3-Cylinder werden genau 5 cm^3 Cholesterinlösung gegossen, die in 5 cm^3 Chloroform 0·5 *mg* Cholesterin enthält (Standardlösung), und ebenfalls 2 cm^3 Essigsäureanhydrid und 0·1 cm^3 Schwefelsäure hinzugefügt. Nach Ablauf von $^1/_4$ Stunde werden beide Lösungen im Colorimeter von Duboscq verglichen.

b) Bestimmung der Cholesterinester. Man gibt 20 cm^3 des Alkohol-Ätherfiltrats in ein Porzellanschälchen, fügt 1 cm^3 Digitoninlösung hinzu und dampft gerade bis zur Trockne ein. Hierauf gibt man etwa $6-8$ cm^3 Tetrachlorkohlenstoff hinzu, kocht, bis das Volumen des Tetrachlorkohlenstoffs etwa 1 cm^3 beträgt, und filtriert durch ein kleines Trichterchen mit ganz kleinem Wattebausch in einen graduierten Meßcylinder von 10 cm^3 mit eingeschliffenem Stopfen. Diese Operation wiederholt

man 3 mal, bis das Volumen des filtrierten Tetrachlorkohlenstoffs, einschließlich der kleinen Mengen Tetrachlorkohlenstoff, die man schließlich zum Nachwaschen des Wattebäuschchens verwendet, gerade 4 cm^3 beträgt. Dann bringt man das Volumen durch Hinzufügen von 1 cm^3 Cloroform auf 5 cm^3 und verfährt weiter wie bei *a)*.

Anmerkung: Die Colorimetrie kann statt im Duboscqschen Colorimeter auch im „Colorimeter ohne Vergleichsflüssigkeit" von A. Adler[1]) vorgenommen werden, bei dem man die Intensität der Farbe an einer Grauleiter abliest. Die Benutzung des Instrumentes ist sehr einfach, und es hat sich uns für die laufenden klinischen Untersuchungen außerordentlich bewährt.

E. Harnsäurebestimmung nach Folin und Wu[2]).

Prinzip: Harnsäure wird zusammen mit den Chloriden durch Silber gefällt, aus dem Niederschlag die Harnsäure durch salzsäurehaltige Kochsalzlösung herausgelöst und mit Hilfe des Folinschen Harnsäurereagens colorimetrisch bestimmt.

Erforderliche Reagenzien:

1. Harnsäure-Standardlösung. 0·45—0·5 *g* Lithiumcarbonat werden in ein 300-cm^3-Becherglas gebracht, 150 cm^3 heißes Wasser hinzugegossen, auf 60° erwärmt und umgeschüttelt, bis alles Carbonat gelöst ist. Nun wird 1 *g* genau abgewogene reine Harnsäure auf einen Trichter gebracht, der in einen 300-cm^3-Meßkolben hineinragt, und mit der heißen Carbonatlösung die Harnsäure in den Kolben hineingespült. Beim Umschütteln löst sich die Harnsäure sofort. Sobald die Lösung klar ist, wird unter fließendem Wasser abgekühlt und unter Schütteln in einen Kolben von 1 *l* Inhalt umgegossen, hierauf ein Volumen von 400 bis 500 cm^3 aufgefüllt. Nun werden 25 cm^3 40%iger Formaldehydlösung zugefügt und nach gründlichem Schütteln zur Erzielung einer vollständigen Mischung der Flüssigkeiten mit 3 cm^3 Eisessig angesäuert. Dann wird wieder zur Entfernung der Kohlensäure geschüttelt und auf 1 *l* aufgefüllt. Der Inhalt des Kolbens wird nach gründlichem Umschütteln in kleinere, trockene, saubere Flaschen von 100—150 cm^3 abgefüllt, diese gut mit Gummistopfen verschlossen und Stopfen und Flaschenhals mit Paraffin überzogen. Im Dunkeln aufbewahrt, hält sich die Lösung mindestens $^1/_4$ Jahr. Zur colorimetrischen Bestimmung wird im allgemeinen 1 cm^3 dieser Lösung, der 1 *mg* Harnsäure enthält, auf

[1]) A. Adler, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1942. — [2]) Folin u. Wu, Journ. of biol. Chem. 1919, Bd. 38, S. 100, und 1922, Bd. 54, S. 153.

250 cm^3 verdünnt. Es wird zu diesem Zweck genau 1 cm^3 in einen 250-cm^3-Meßkolben gebracht, dieser etwa zur Hälfte mit Wasser gefüllt und 10 cm^3 $^2/_3$ n Schwefelsäure hinzugefügt. Außerdem wird 1 cm^3 40%ige Formaldehydlösung hinzugegeben, auf 250 cm^3 mit Wasser aufgefüllt und gemischt.

2. Harnsäurereagens nach Folin-Denis. 100 *g* Natriumwolframat werden mit 80 cm^3 85%iger Phosphorsäure (spec. Gew. 1·70) und 750 cm^3 Wasser 3 Stunden (unter dem Abzug!) unter zeitweisem Ersatz des verdampfenden Wassers gekocht und nach dem Abkühlen auf 1 *l* aufgefüllt. Das Natriumwolframat muß vorher geprüft werden. Es enthält häufig eine Beimischung von Natriumcarbonat, das 0·5% nicht übersteigen soll, d. h. 10 cm^3 einer 10%igen Lösung dürfen nicht mehr als 0·4 cm^3 n/10 Säure zur Neutralisation gegen Phenolphthalein als Indikator brauchen. Andere Natriumwolframatpräparate zeigen keine alkalische Reaktion gegen Phenolphthalein (wohl aber gegen Lackmus). Diese sind als Harnsäurereagens ungeeignet und auch schlecht, zu 10%, in Wasser löslich. Sie können benutzt werden, müssen aber in folgender Weise vorbereitet werden: Es werden 100 cm^3 einer 10%igen Natriumwolframatlösung (nötigenfalls unter Erhitzen) hergestellt und nach Abkühlen 10 cm^3 der Lösung mit n/1 Natronlauge unter Phenolphthalein als Indikator bis zum Auftreten einer zarten, aber deutlichen blaßrosa Farbe titriert, die mindestens 3 Minuten bestehen bleiben muß. Zu den 10%igen Lösungen werden die entsprechenden, zur Neutralisation erforderlichen, Mengen n/1 Salzsäure zugesetzt.

3. Lithiumsulfatlösung. 20 *g* pulverisiertes Lithiumsulfat werden in etwa 80 cm^3 kalten Wassers gelöst, auf 100 cm^3 aufgefüllt und von dem unbedeutenden Niederschlag abfiltriert.

4. Natriumcyanidlösung. Auf einem Papier werden 100 *g* Natriumcyanid abgewogen und in ein breites Becherglas gebracht. Dazu werden 670 cm^3 n/10 Natronlauge gefügt und zur Erzielung einer völligen Lösung ab und zu umgerührt. Die nach völliger Lösung leicht opaleszente Flüssigkeit wird in eine Flasche gebracht und 14 Tage aufgehoben, bevor sie benutzt wird. Um zu prüfen, ob die Cyanidlösung frei ist von Verunreinigungen, die mit dem Harnsäurereagens allein stärkere Färbungen geben, wird vor der Benutzung derselben folgende Probe angestellt: Bei Einfüllen von 5 cm^3 Wasser, 2 Tropfen Lithiumsulfat, 2 cm^3 Cyanidlösung und 1 cm^3 Harnsäurereagens muß die Lösung 2 Minuten lang farblos bleiben. Nach Erhitzen im Wasserbad für $1^1/_2$ Minuten und Abkühlen tritt meist eine geringe Färbung auf. Um festzustellen, ob diese die Harnsäurebestimmung wesentlich beeinflußt, werden die eben genannten Mengen der verschiedenen Lösungen

in 2 Meßcylinder gefüllt und zu dem einen 5 cm^3 Harnsäurestandardlösung, zu dem andern 3 cm^3 dieser Lösung + 2 cm^3 Wasser nach Erhitzen gefügt und auf ein größeres Volumen aufgefüllt. Bei der folgenden Colorimetrie muß bei tadelloser Beschaffenheit der Cyanidlösung die stärkere Lösung bei 33·5 *mm* Farbengleichheit ergeben, wenn die schwächere auf 20 *mm* eingestellt ist.

5. 10 % ige Natriumwolframatlösung (vgl. unter 2.).

6. 5 % ige Lösung von Silberlactat in 5 % iger Milchsäure: 100 *g* Silberlactat werden in 700 cm^3 warmem Wasser gelöst. Zu 100 cm^3 85 % iger Milchsäure werden 100 cm^3 10 % ige Natronlauge hinzugefügt. Die z. T. neutralisierte Milchsäure wird unter ständigem Umrühren in die Silberlactatlösung gegossen, auf 1 *l* aufgefüllt und der stets sich bildende Bodensatz absitzen gelassen. Nur die überstehende klare Lösung darf benutzt werden.

7. 10 % ige Kochsalzlösung in n/10 Salzsäure.

8. Pulverisiertes Lithiumoxalat, das eventuell leicht in folgender Weise hergestellt werden kann: Zu 50 *g* Lithiumcarbonat werden in einem 2-*l*-Becherglas 85 *g* Oxalsäure gefügt, dazu 1 *l* Wasser und gut durchgerührt. Nach Entweichen der Kohlensäure tritt vollständige Lösung ein; nun wird zur Trockne eingedampft und pulverisiert.

9. $^2/_3$ n Schwefelsäure.

Ausführung: *a)* Enteiweißung. Das aus der Vene fließende Blut wird durch Zusatz von Lithiumoxalat (u. zw. etwa 1 *mg* pro Kubikzentimeter Blut!) ungerinnbar gemacht. 1 Volumen Blut (5 oder 10 cm^3) wird mit einer Pipette in eine mit Glasstöpsel versehene Mensur gebracht, die das 20fache dieses Volumens faßt. Mit der gleichen Pipette wird 7mal dasselbe Volumen Wasser nachpipettiert und die Pipette dadurch gleichzeitig nachgewaschen. Dann fügt man zu der Lösung ein Volumen 10 % ige Wolframatlösung und mischt die klare hämolysierte Flüssigkeit gut durch. Nun gibt man ganz langsam, tropfenweise, unter ständigem Umschütteln $^4/_5$ Volumen $^2/_3$ n Schwefelsäure hinzu, wodurch infolge Freisetzung der Wolframsäure Koagulation entsteht, läßt 20 bis 30 Minuten stehen und fügt dann tropfenweise, unter ständigem Schütteln, erst noch $^1/_5$ Volumen Schwefelsäure hinzu. Nach Aufsetzen des Stopfens wird 6—8mal durch ruckweises Schütteln der Mensur gut durchgemischt. Man bereitet ein trockenes Faltenfilter vor, das das ganze Volumen gut fassen kann, und filtriert durch dieses den ganzen Inhalt der Mensur in ein trockenes Gefäß, nachdem man zuerst mit einigen Tropfen der Mischung das Filter etwas angefeuchtet hat. Darauf werden 5 cm^3 des Filtrats in ein Zentrifugenglas pipettiert und mit einer Pipette 7 cm^3 der Silberlactatlösung hinzugefügt, 1—2 Minuten absitzen gelassen und

zentrifugiert. Die Harnsäure befindet sich nun im Niederschlag. Die überstehende Lösung wird von diesem möglichst vollständig durch Dekantieren entfernt und 1 cm^3 der Kochsalzlösung in Salzsäure hinzugefügt, mit einem dünnen Glasstäbchen gut durchgerührt, 4 cm^3 Wasser hinzugefügt, nochmals sorgfältig durchgerührt und wieder zentrifugiert.

b) Colorimetrie. Die 5 cm^3 überstehende Flüssigkeit, die nicht völlig klar zu sein braucht, und 2 cm^3 Wasser werden in einen graduierten Meßcylinder von 25 cm^3 gebracht, und 5 cm^3 der Harnsäurestandardlösung (1:250) und 2 cm^3 Wasser in einen zweiten. Zu jeder der beiden Flüssigkeiten werden dann 2—3 Tropfen Lithiumsulfatlösung und aus einer Bürette 2 cm^3 Cyanidlösung (Vorsicht! giftig!) zugefügt. Schließlich kommen in jeden Cylinder 1 cm^3 des Harnsäurereagens, dann wird umgeschüttelt und 2 Minuten stehen gelassen. Nunmehr werden beide Cylinder für 80 Sekunden in vorher vorbereitetes kochendes Wasser gestellt, dann abgekühlt, auf 25 cm^3 aufgefüllt und in der üblichen Weise colorimetriert. Wird die Standardlösung auf 20 *mm* eingestellt, so ergibt 20, dividiert durch die Ablesungszahl, multipliziert mit 4 den Harnsäuregehalt des Blutes in Milligrammprozenten. Bei Ablesung unter 10 oder über 40 *mm* muß von der Standardharnsäurelösung eine Verdünnung von 2:250, resp. 1:500 vorgenommen werden.

Zur Kritik der Harnsäurebestimmungen im Blut ist zu sagen, daß für unsere praktisch-klinischen Zwecke bisher nur colorimetrische Methoden geeignet sind. Diese haben aber anderseits den Nachteil, daß die Blaufärbung entsteht durch die Verbindung der Harnsäure (und vielleicht noch anderer Blutbestandteile) mit einer unbekannten Verunreinigung der Wolframsäure. Ferner kann bei jeder Enteiweißungsmethode ein unbekannter und keineswegs immer gleicher Teil der Harnsäure von dem Eiweißkoagulum adsorbiert und dadurch die Bestimmung mit erheblichen Fehlern belastet werden, wie u. a. kürzlich Harpuder u. Mond[1]) nachgewiesen haben. Alle unsere bisherigen Methoden zur Bestimmung der Blutharnsäure können daher nur als Schätzungsmethoden angesehen werden. Unter dieser Einschränkung hat sich uns die oben beschriebene Methode verhältnismäßig am besten bewährt.

F. Kochsalzbestimmung im Serum.

1. Makromethode.

10—20 cm^3 Serum werden mit 30—60 cm^3 Wasser verdünnt und mit 10—20 cm^3 Uranylacetat enteiweißt (s. II., A., 2.) und mit dem Filtrat der Kochsalzgehalt, wie beim Harn angegeben (s. I., L.), bestimmt.

[1]) Harpuder u. Mond, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 27.

2. Mikromethode nach Bang[1]).

Prinzip: Das Vollblut, bzw. Serum wird durch 92%igen Alkohol enteiweißt, das Chlor durch Silbernitrat ausgefällt; bei weiterem Silbernitratzusatz bildet sich, wenn man der Lösung vorher etwas Chrom zugesetzt hatte, rotes Chromsilber, das durch seine Farbe das Ende der Reaktion anzeigt.

Erforderliche Reagenzien:

1. 92%iger Alkohol.
2. n/100 Silbernitratlösung.
3. 7%ige Kaliumchromatlösung.

Ausführung: Bei Verwendung von Vollblut wird ein Fließpapierblättchen mit 3—4 Tropfen Blut getränkt (näheres s. bei der Mikromethode der Blutzuckerbestimmung, II., B., 2.) und die Blutmenge mittelst der Torsionswage gewogen. Soll, wie für die meisten Zwecke erforderlich, der Kochsalzgehalt des Serums bestimmt werden, so wird ein U-förmig gebogenes Kapillarröhrchen voll Blut gesaugt und durch scharfes Zentrifugieren das Serum von den Blutkörperchen getrennt; die Kapillare wird dann an der Grenzschicht von Blutkörperchen und Serum zerbrochen und das Serum in ein Bangsches Filter eingesaugt.

Die mit Blut oder Serum bedeckten Filter werden lufttrocken in genügend weite Reagensgläser getan und so viel 92%iger Alkohol darüber gefüllt, daß die Flüssigkeit 4—5 *mm* über dem Papier steht. Nach wenigstens 5 Stunden wird der Alkohol in ein kleines Becherglas von 30—50 cm^3 Inhalt übergeführt, weitere 5 cm^3 Alkohol zu dem Papier zugefügt und diese gleich darauf ebenfalls in das Becherglas gegossen.

Inzwischen hat man eine Bangsche Mikrobürette (die mit Chromsäure-Schwefelsäure-Mischung öfter von Fett gereinigt werden muß, der Glashahn darf nicht eingefettet werden!) mit n/100 Silbernitratlösung gefüllt, fügt dann mit einem Glasstabe der alkoholischen Lösung einen Tropfen 7%iger Kaliumchromatlösung zu und titriert vorsichtig mit dem Silbernitrat, indem man dauernd mit einem dünnen, etwa 2 *mm* starken Glasstab umrührt, bis zur eben beginnenden Rotfärbung.

Berechnung: Von den verbrauchten Kubikzentimetern Silbernitratlösung werden 0·05 (Verbrauch beim Blindversuch) abgezogen; der Rest multipliziert mit 585 ergibt den Chloridgehalt der angewandten Blutmenge, ausgedrückt in Tausendstel Milligrammen NaCl.

[1]) Bang, Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile. Wiesbaden 1916, J. F. Bergmann.

III. Stoffwechseluntersuchungen des Kotes.

Bei Stoffwechseluntersuchungen des Kotes wird für gewöhnlich eine Stuhlportion von mehreren Tagen abgegrenzt, um den Verlust verschiedener Nahrungsmittel durch den Kot der mit der Ernährung in der gleichen Zeit zugeführten Menge gegenüberstellen zu können. Um diese Abgrenzung durchzuführen, erhält die Versuchsperson morgens vor der ersten Mahlzeit 0·5 *g* Carmin (oder Tierkohle) und die gleiche Dosis nüchtern am Morgen desjenigen Tages, an dem die nächste Periode beginnt. Alle Stühle, vom ersten roten (bzw. schwarzen) einschließlich bis zum zweiten roten ausschließlich, werden gesammelt und in einem gemeinsamen Gefäß zur weiteren Verarbeitung aufgehoben.

A. Bestimmung der Trockensubstanz und des Wassergehaltes.

Diese Bestimmung hat fast stets den weiteren vorauszugehen. Der Kot wird in eine genügend große, gewogene Porzellanschale getan, gewogen und unter mehrfachem Umrühren auf dem Wasserbad unter dem Abzug eingedampft. Um das Trocknen zu beschleunigen, kann man ab und zu einige Kubikzentimeter 90%igen Alkohol zufügen. Soll später eine Stickstoffbestimmung ausgeführt werden, so muß, um Ammoniakverluste zu vermeiden, vor dem Eindampfen mit 1%iger Schwefelsäure angesäuert werden. Ist der Kot lufttrocken, so wird er erneut gewogen und so die Trockensubstanz, aus der Differenz des ersten und zweiten Gewichts der Wassergehalt bestimmt. Zur weiteren Verarbeitung wird der lufttrockne Kot mit der Handmühle zu Pulver zermahlen oder im Mörser zerstoßen.

B. Bestimmung des Stickstoffgehaltes.

Von dem nach A. behandelten Kotpulver wird 1 *g* in einem N-freien Filter abgewogen und in diesem in den Kjeldahl-Kolben getan, Kupfer-

sulfat und 10 cm^3 konzentrierte Schwefelsäure zugetan, das ganze einige Stunden zur Vermeidung zu starker Reaktionen erst stehen gelassen und dann nach Kjeldahl (s. I., E.), aber unter sehr langsamem Erhitzen, weiter verarbeitet.

C. Bestimmung des Fettes nach Schmidt[1]).

Prinzip: Aus dem getrockneten Kot wird das Fett mit Äther im Soxhlet-Apparat extrahiert und gewogen. Um von dieser Fettmenge die freien Fettsäure abzusondern, wird mit Natronlauge bis zur neutralen Reaktion titriert. Schließlich werden durch Kochen des Stuhles mit Salzsäurealkohol die darin noch befindlichen, als Seifen gebundenen Fettsäuren frei gemacht, ebenfalls mit Äther extrahiert und titrimetrisch als Säuren bestimmt. Man erhält so gesondert die Werte für Neutralfett, freie Fettsäure und Fettsäuren aus Seifen.

Erforderliche Reagenzien:

1. Äther.
2. Kaolin.
3. n/10 Natronlauge.
4. Alkohol-Äther āā.
5. 1 %iger Salzsäurealkohol.

Ausführung: Der Kot wird ohne Schwefelsäurezusatz eingedampft, von dem trocknen Pulver 2mal 2 *g* abgewogen und je mit 1—2 Teelöffeln Kaolin gemischt in je eine Extraktionshülse[2]) (Soxhlet-Patrone) gebracht. Jede Patrone wird nun in einen Cylinder des Soxhletschen Apparates gebracht und durch Nachpressen von etwas entfetteter Watte befestigt. Nachdem der Ätherrezipient dann angeschlossen ist, füllt man von oben Äther zu, bis der Rezipient etwas mehr als halb gefüllt ist und gleichzeitig in dem Cylinder noch Äther nahe der Abflußöffnung steht. Nun wird der Apparat mit Kühleraufsatz versehen und 3 Tage lang extrahiert. Der Ätherextrakt wird dann unter gutem Nachwaschen des Filters mit Äther in ein gewogenes Becherglas filtriert und der Äther durch Hineinstellen in eine Schale mit warmem Wasser abgedampft. Das zurückgebliebene Fett wird im Exsikkator getrocknet und dann gewogen. Die Gewichtsdifferenz ergibt die Summe des Neutralfettes und der freien Fettsäuren an.

Um die freien Fettsäuren gesondert zu bestimmen, wird das Fett in Alkoholäther gelöst, einige Tropfen Phenolphthaleinlösung hinzu-

[1]) Ad. Schmidt u. Straßburger, Die Faeces des Menschen. 2. Aufl. 1910, Hirschwald. — [2]) Zu beziehen durch Schleicher und Schüll.

getan und mit n/10 Natronlauge bis zur Rotfärbung titriert. 1 cm^3 n/10 Natronlauge entspricht 0·0284 *g* Stearinsäure. Durch Subtraktion der so gefundenen Menge an freien Fettsäuren von der gewogenen Fettmenge erhält man das Neutralfett allein.

Um schließlich die bereits verseiften Fettsäuren zu bestimmen, wird die Hülse in einem Becherglas mit Salzsäurealkohol übergossen und dieser auf dem Wasserbad verdampft. Die Patrone selbst wird dann im Trockenschrank bei 90° vollkommen getrocknet. Darauf wird sie nochmals in der gleichen Weise wie bei der ersten Extraktion 4 Tage mit Äther im Soxhlet extrahiert, der Ätherextrakt im Schütteltrichter 2mal mit Wasser gut durchgeschüttelt, um etwa noch vorhandene Spuren von Salzsäure daraus zu entfernen, unter Nachspülen des Filters mit Äther in ein Becherglas filtriert und mit n/10 Natronlauge und Phenolphthalein bis zur Rotfärbung titriert. Die Berechnung erfolgt wie bei den freien Fettsäuren.

IV. Chemische Analyse der Harnsteine.[1])

Man erhitzt eine Probe des fein gepulverten Steins auf dem Platinblech; verbrennt er dabei vollständig oder unter Zurücklassung einer sehr unbedeutenden Aschenmenge, so besteht er aus Harnsäure oder harnsaurem Ammon oder Cystin oder Xanthin. Verbrennt er nicht vollständig, so kann darin Harnsäure oder harnsaure Salze, phosphorsaurer Kalk, phosphorsaure Ammoniakmagnesia und oxalsaurer Kalk enthalten sein. Der weitere Gang der Analyse basiert auf dieser Unterscheidung.

A. Der Harnstein verbrennt vollständig.

Man digeriert das Pulver mit verdünnter Salzsäure (1:2) unter gelindem Erwärmen.

1. Das Pulver löst sich vollständig oder nahezu vollständig. Dann besteht der Stein aus Cystin oder Xanthin.

a) Zur Prüfung auf Cystin digeriert man eine Probe des Pulvers mit Ammoniak, filtriert, läßt den Auszug auf einem Uhrglas verdunsten und untersucht den Rückstand mikroskopisch. Cystin bildet sechsseitige Tafeln, mitunter aber auch Nadeln. Bei Erhitzen mit bleihaltiger Natronlauge (einige Kubikzentimeter Natronlauge + 2 Tropfen neutraler Bleiacetatlösung) entsteht Schwefelblei. Cystinsteine sind meist klein, von gelblicher Farbe und glatter Oberfläche.

b) Zur Prüfung auf Xanthin wird eine Probe des Pulvers in Salpetersäure gelöst und auf einem kleinen Porzellandeckel vorsichtig über kleiner Flamme zur Trockne verdampft: Es bleibt ein citronengelber Rückstand, der beim Betupfen mit Natronlauge intensiv rot wird. Bringt man einige Tropfen Wasser hinzu und erwärmt, so resultiert eine gelb gefärbte Lösung, welche bei vorsichtigem Verdampfen (im Gegensatz zur Murexidreaktion!) erneut einen roten Rückstand hinterläßt.

[1]) Nach Salkowski, Praktikum der physiologischen und pathologischen Chemie. Berlin, Hirschwald.

2. Das Pulver löst sich nicht vollständig. Man filtriert und wäscht den Rückstand aus.

a) Der Rückstand besteht aus Harnsäure, die durch die Murexidprobe identifiziert wird. Eine kleine Pulvermenge wird mit wenigen Tropfen Salpetersäure übergossen, durch Erwärmen gelöst und langsam unter Vermeidung zu starker Erhitzung verdampft. Es bleibt ein gelber bis roter Rückstand, der durch Befeuchten mit ganz wenig Ammoniak eine purpurrote Färbung durch Bildung von Murexid annimmt. Nunmehr setzt man etwas Natronlauge hinzu; es entsteht eine tiefblaue Farbe. Erwärmt man nun nochmals, so wird die Farbe blasser und verschwindet vor dem Eintrocknen völlig. Benetzt man den noch heißen blauen oder purpurroten Rückstand mit einigen Tropfen Wasser, so löst er sich zu einer fast farblosen Flüssigkeit. Beim Eindampfen derselben stellt sich die Reaktion nicht wieder her, weil das Murexid leicht zerstörbar ist. — Harnsäuresteine sind von wechselnder Größe, ziemlich hart, meistens rötlich-gelb oder bräunlich gefärbt.

b) Das Filtrat kann Chlorammonium enthalten. Zur Prüfung auf Ammoniak erhitzt man die Lösung mit Natrinmcarbonat. Ammoniak gibt sich durch seinen Geruch, alkalische Reaktion u. s. w. zu erkennen.

B. Der Harnstein schwärzt sich, verbrennt aber nicht.

Eine geringe Schwärzung zeigen die Steine beim Erhitzen wohl stets infolge ihres Gehaltes an organischer Substanz. Eine Probe des fein gepulverten Steines wird mit verdünnter Salzsäure (1 : 2) unter Erwärmen digeriert. Aufbrausen bedeutet Kohlensäure.

1. Vollständige Lösung beweist Abwesenheit von Harnsäure.

2. Unvollständige Lösung. Der Rückstand kann aus Harnsäure oder eiweißartigen Substanzen (Epithelien etc.) bestehen. Die äußere Beschaffenheit gibt meist schon die Entscheidung darüber, eventuell die mikroskopische Untersuchung. Die Harnsäure ist leicht durch die Murexidprobe sicherzustellen.

In jedem Fall ist die filtrierte Lösung weiter zu untersuchen. Man reserviert einen Teil zur Untersuchung auf Ammoniak, verdünnt die Hauptmenge, macht mit Ammoniak schwach alkalisch, kühlt die Flüssigkeit ab, falls sie sich beim Ammoniakzusatz zu stark erhitzt hat, und säuert mit Essigsäure an. Dabei erhält man entweder eine im wesentlichen klare Lösung, oder diese ist weißlich getrübt, und es setzt sich allmählich ein weißer pulveriger Bodensatz ab.

a) Die gelblich-weißen Flecken, die sich in der im wesentlichen klaren Lösung befinden, bestehen aus phosphorsaurem Eisenoxyd. Die Bestätigung gibt die Auflösung der abfiltrierten und gewaschenen Flocken in Salzsäure: die Lösung färbt sich auf Zusatz von Ferrocyankalium blau.

b) Der weiße unlösliche Niederschlag ist oxalsaurer Kalk. Zur Bestätigung untersucht man mikroskopisch (Krystalle von Briefkuvertform), filtriert, wenn es die Menge zuläßt, wäscht aus, trocknet und glüht den Niederschlag auf dem Platinblech. Der oxalsaure Kalk verbrennt dabei zu einem Gemisch von Ätzkalk und kohlensaurem Kalk. Der Rückstand zeigt daher, mit einem Tröpfchen Wasser benetzt, stark alkalische Reaktion und löst sich in Salzsäure unter Aufbrausen. Die von den Flocken abfiltrierte Lösung kann enthalten: Phosphorsäure, Calcium, Magnesium.

c) Eine Probe derselben versetzt man mit Uranlösung. Gelblichweißer Niederschlag von phosphorsaurem Uranyl beweist Phosphorsäure.

d) Die Hauptmenge versetzt man mit oxalsaurem Ammon: weißer Niederschlag beweist Calcium. Man erwärmt und filtriert vom Niederschlag ab, macht das Filtrat mit Ammoniak alkalisch: krystallinischer Niederschlag von Ammoniummagnesiumphosphat, phosphorsaurer Ammon-Magnesia, der oft erst nach längerer Zeit entsteht, beweist Magnesium.

e) Auf Ammoniak prüft man den reservierten Teil der ursprünglichen salzsauren Lösung durch Erhitzen mit Natriumcarbonatlösung.

V. Stoffwechseluntersuchungen von Organen.

A. Bestimmung des Glykogens in Organen nach Pflüger[1]).

Prinzip: Das Glykogen des betreffenden Organs wird durch Kochen des Organbreies mit Kalilauge aufgeschlossen, mit Alkohol gefällt, durch Kochen mit Salzsäure zu Traubenzucker gespalten und polarimetrisch bestimmt.

Erforderliche Reagenzien:

1. 60%ige Kalilauge, aus Kaliumhydrat Merck Ia bereitet, deren Stärke mit Normalsalzsäure genau einzustellen ist.
2. 96%iger Alkohol (Gew.-Proz.).
3. Eine frisch bereitete Mischung von 1 Vol. 15%iger Kalilauge + 2 Vol. 96%igem Alkohol.
4. Salzsäure, spec. Gew. 1·19.

Ausführung: 100 *g* Organbrei und 100 *g* heiße 60%ige Kalilauge werden in ein 200-*cm*³-Kölbchen gebracht und gut durchgeschüttelt, um eine gleichmäßige Mischung zu erzielen. Das Kölbchen wird darauf in ein siedendes Wasserbad versenkt, und nach $^1/_4 - ^1/_2$ Stunde nochmals durchgeschüttelt. Sobald die Flüssigkeit sich nicht mehr infolge der Erwärmung ausdehnt, wird das Fläschchen mit einem Gummistopfen verschlossen. Nachdem das Kölbchen 2 Stunden im siedenden Wasserbad verweilt hat, wird es nach dem Abkühlen in einen 400-*cm*³-Kolben entleert und mit siedend heißem Wasser nachgespült; nach dem Abkühlen mit Wasser bis zur Marke auffüllen und in ein Becherglas entleeren. Die Flüssigkeit enthält einen feinen Staub und Flöckchen.

Aus einer Bürette mißt man 100 *cm*³ der Flüssigkeit in ein Becherglas von 300 *cm*³, gibt 100 *cm*³ 96%igen Alkohol dazu und mischt mit einem Glasstäbchen gut durch. Nach etwa $^1/_4$ Stunde hat sich der Glykogenniederschlag abgesetzt, von dem durch ein quantitatives Filter von 15 *cm* Durchmesser abfiltriert wird, indem erst die klare überstehende Flüssigkeit und erst zum Schluß der Niederschlag selbst auf das Filter gebracht wird. Der Trichter wird mit einem Uhrglas bedeckt.

[1]) E. Pflüger, Das Glykogen. 2. Aufl. 1905.

Sobald die Flüssigkeit nahezu vollständig abgetropft ist, wäscht man das Glykogen mit der Kalilauge-Alkoholmischung 2mal nach, indem man sie aus dem Becherglas, in dem die Glykogenfällung vollzogen wurde, auf das Filter gibt. Dann wird mit 96%igem Alkohol nachgewaschen, wodurch das Glykogen zum Schrumpfen gebracht wird und Risse bekommt. Nunmehr wird das Glykogen in siedendem Wasser gelöst, das Filter mit dem unlöslichen Rückstand ausgekocht, das Kochwasser zu der Glykogenlösung filtriert und mit Salzsäure von spec. Gew. 1·19, die tropfenweise aus einer Bürette zugesetzt wird, gegen Lackmus neutralisiert. Scheidet sich hierbei viel Eiweiß aus, so muß nochmals filtriert und das Filter mit dem Rückstand wiederum ausgekocht werden. Die Flüssigkeit wird in einen 500-cm^3-Kolben gebracht, weitere 25 cm^3 der Salzsäure hinzugegeben, mit Wasser bis zur Marke aufgefüllt und gut durchgeschüttelt.

Nun wird das Glykogen invertiert, indem der Kolben 3 Stunden ins siedende Wasserbad versenkt wird. Nach dem Erkalten wird filtriert und der gebildete Traubenzucker mittels Reduktion (s. I., A., 1., *c*) oder Polarisation bestimmt. Zur Ermittlung des Glykogenwertes multipliziert man den im 10-*cm*-Rohr erhaltenen Drehungswert mit 0·927.

B. Bestimmung des Gesamtacetons in Organen nach Messinger-Huppert, mit Enteiweißung nach Schenk.

Prinzip: s. I., B., *b)*.

Erforderliche Reagenzien:

1. 2%ige Salzsäure.
2. 5%ige Quecksilberchloridlösung,

sowie die unter I., B., *b)* genannten Lösungen.

Ausführung: Mindestens 150 *g* Organbrei wird mit der gleichen Menge Wasser und je der doppelten Menge Salzsäure und Quecksilberchloridlösung versetzt und gut durchgerührt. Sobald sich der Eiweißniederschlag abgesetzt hat, kann man durch ein großes Faltenfilter filtrieren. Zur Bestimmung werden 500 cm^3 Filtrat benutzt und damit, wie unter I., B., *b)* angegeben, verfahren.

VI. Die Untersuchung des Grundumsatzes

nehmen wir mit der Apparatur von Krogh vor. Da diese nur den Sauerstoffverbrauch und nicht auch die Kohlensäureausscheidung zu bestimmen gestattet, hat der Bestimmung eine 2tägige Einstellung auf eine eiweiß- und fettarme, kohlenhydratreiche Kost voraufzugehen. Näheres über den Apparat und die Technik s. Krogh, Wiener klin. Wochenschr. 1922, Bd. 13, S. 291.

Zur Beurteilung, ob die erhaltenen Werte unternormal, normal oder erhöht sind, dient der Vergleich mit den nachfolgenden Harris-Benedictschen Tabellen für die normale Wärmeproduktion.

Tabellen
zur Berechnung der normalen Wärmeproduktion nach Harris-Benedict.

(Carnegie, Int. Publ. **279**. 253 ff., Washington 1919.)

Aus E. Grafe, Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. (Ergebn. d. Physiol. von L. Asher und K. Spiro, 1923, 21. Bd., 2. Abt.)

Erklärung:

Die Tabellen gelten für den Grundumsatz bei Erwachsenen im Alter von 21 bis 70 Jahren, mit Gewichten von 25 bis 124 *kg* und Körperlängen von 151 bis 200 *cm*.

Die Tabellen I und II geben die Daten für Männer, die Tabellen III und IV diejenigen für Frauen.

Bei bekanntem Geschlecht, Alter, Körpergewicht und -länge geschieht die Berechnung der durchschnittlichen normalen Calorienproduktion in der Weise, daß die dem Körpergewicht entsprechende Zahl (s. Tab. I für Männer, Tab. III für Frauen) jeweils addiert wird zu dem Faktor für Alter und Körperlänge (Tab. II für Männer, Tab. IV für Frauen).

Beispiel: 30jähriger Mann, von 65 *kg* Gewicht, 1·70 *m* Körpergröße.

Gewicht: 65 *kg* = 960 Calorien (Tab. I)
Alter: 30 Jahre, Größe: 1·70 *m* = 648 Calorien (Tab. II)

Grundumsatz = 1608 Calorien.

Tabelle I. Voraussagetabellen für den normalen Grundumsatz des **Mannes.**
Faktor für das Körpergewicht.

	0·0	0·1	0·2	0·3	0·4	0·5	0·6	0·7	0·8	0·9
25	410	412	413	414	416	417	419	420	421	423
26	424	425	427	428	430	431	432	434	435	436
27	438	439	441	442	443	445	446	447	449	450
28	452	453	454	456	457	458	460	461	463	464
29	465	467	468	469	471	472	474	475	476	478
30	479	480	482	483	485	486	487	489	490	491
31	493	494	496	497	498	500	501	502	504	505
32	507	508	509	511	512	513	515	516	518	519
33	520	522	523	524	526	527	529	530	531	533
34	534	535	537	538	540	541	542	544	545	546
35	548	549	551	552	553	555	556	557	559	560
36	562	563	564	566	567	568	570	571	573	574
37	575	577	578	579	581	582	584	585	586	588
38	589	590	592	593	595	596	597	599	600	601
39	603	604	606	607	608	610	611	612	614	615
40	617	618	619	621	622	623	625	626	628	629
41	630	632	633	634	636	637	639	640	641	643
42	644	645	647	648	650	651	652	654	655	656
43	658	659	661	662	663	665	666	667	669	670
44	672	673	674	676	677	678	680	681	683	684
45	685	687	688	689	691	692	694	695	696	698
46	699	700	702	703	705	706	707	709	710	711
47	713	714	716	717	718	720	721	722	724	725
48	727	728	729	731	732	733	735	736	738	739
49	740	742	743	744	746	747	749	750	751	753
50	754	755	757	758	760	761	762	764	765	766
51	768	769	771	772	773	775	776	777	779	780
52	782	783	784	786	787	788	790	791	793	794
53	795	797	798	799	801	802	804	805	806	808
54	809	810	812	813	815	816	817	819	820	821
55	823	824	826	827	828	830	831	832	834	835
56	837	838	839	841	842	843	845	846	848	849
57	850	852	853	854	856	357	859	860	861	863
58	864	865	867	868	870	871	872	874	875	876
59	878	879	881	882	883	885	886	887	889	890
60	892	893	894	896	897	898	900	901	903	904
61	905	907	908	909	911	912	914	915	916	918
62	919	920	922	923	925	926	927	929	930	931
63	933	934	936	937	938	940	941	942	944	945
64	947	948	949	951	952	953	955	956	958	959
65	960	962	963	964	966	967	969	970	971	973
66	974	975	977	978	980	981	982	984	985	986
67	988	989	991	992	993	995	996	997	999	1000
68	1002	1003	1004	1006	1007	1008	1010	1011	1013	1014
69	1015	1017	1018	1019	1021	1022	1024	1025	1026	1028
70	1029	1030	1032	1033	1035	1036	1037	1039	1040	1041
71	1043	1044	1046	1047	1048	1050	1051	1052	1054	1055
72	1057	1058	1059	1061	1062	1063	1065	1066	1068	1069
73	1070	1072	1073	1074	1076	1077	1079	1080	1081	1083
74	1084	1085	1087	1088	1090	1091	1092	1094	1095	1096

Tabelle I (Fortsetzung).

	0·0	0·1	0·2	0·3	0·4	0·5	0·6	0·7	0·8	0·9
75	1098	1099	1101	1102	1103	1105	1106	1107	1109	1110
76	1112	1113	1114	1116	1117	1118	1120	1121	1123	1124
77	1125	1127	1128	1129	1131	1132	1134	1135	1136	1138
78	1139	1140	1142	1143	1145	1146	1147	1149	1150	1151
79	1153	1154	1156	1157	1158	1160	1161	1162	1164	1165
80	1167	1168	1169	1171	1172	1173	1175	1176	1178	1179
81	1180	1182	1183	1184	1186	1187	1189	1190	1191	1193
82	1194	1195	1197	1198	1200	1201	1202	1204	1205	1206
83	1208	1209	1211	1212	1213	1215	1216	1217	1219	1220
84	1222	1223	1224	1226	1227	1228	1230	1231	1233	1234
85	1235	1237	1238	1239	1241	1242	1244	1245	1246	1248
86	1249	1250	1252	1253	1255	1256	1257	1259	1260	1261
87	1263	1264	1266	1267	1268	1270	1271	1272	1274	1275
88	1277	1278	1279	1281	1282	1283	1285	1286	1288	1289
89	1290	1292	1293	1294	1296	1297	1299	1300	1301	1303
90	1304	1305	1307	1308	1310	1311	1312	1314	1315	1316
91	1318	1319	1321	1322	1323	1325	1326	1327	1329	1330
92	1332	1333	1334	1336	1337	1338	1340	1341	1343	1344
93	1345	1347	1348	1349	1351	1352	1354	1355	1356	1358
94	1359	1360	1362	1363	1365	1366	1367	1369	1370	1371
95	1373	1374	1376	1377	1378	1380	1381	1383	1384	1385
96	1387	1388	1389	1391	1392	1394	1395	1396	1398	1399
97	1400	1402	1403	1405	1406	1407	1409	1410	1411	1413
98	1414	1416	1417	1418	1420	1421	1422	1424	1425	1427
99	1428	1429	1431	1432	1433	1435	1436	1438	1439	1440
100	1442	1443	1444	1446	1447	1449	1450	1451	1453	1454
101	1455	1457	1458	1460	1461	1462	1464	1465	1466	1468
102	1469	1471	1472	1473	1475	1476	1477	1479	1480	1482
103	1483	1484	1486	1487	1488	1490	1491	1493	1494	1495
104	1497	1498	1499	1501	1502	1504	1505	1506	1508	1509
105	1510	1512	1513	1515	1016	1517	1519	1520	1521	1523
106	1524	1526	1527	1528	1530	1531	1532	1534	1535	1537
107	1538	1539	1541	1542	1543	1545	1546	1548	1549	1550
108	1552	1553	1554	1556	1557	1559	1560	1561	1563	1564
109	1565	1567	1568	1570	1571	1572	1574	1575	1576	1578
110	1579	1581	1582	1583	1585	1586	1587	1589	1590	1592
111	1593	1594	1596	1597	1598	1600	1601	1603	1604	1605
112	1607	1608	1609	1611	1612	1614	1615	1616	1618	1619
113	1620	1622	1623	1625	1626	1627	1629	1630	1631	1633
114	1634	1636	1637	1638	1640	1641	1642	1644	1645	1647
115	1648	1649	1651	1652	1653	1655	1656	1658	1659	1660
116	1662	1663	1664	1666	1667	1669	1670	1671	1673	1674
117	1675	1677	1678	1680	1681	1682	1684	1685	1686	1688
118	1689	1691	1692	1693	1695	1696	1697	1699	1700	1702
119	1703	1704	1706	1707	1708	1710	1711	1713	1714	1715
120	1717	1718	1719	1721	1722	1724	1725	1726	1728	1729
121	1730	1732	1733	1735	1736	1737	1739	1740	1741	1743
122	1744	1746	1747	1748	1750	1751	1752	1754	1755	1657
123	1758	1759	1761	1762	1763	1765	1766	1768	1769	1770
124	1772	1773	1774	1776	1777	1779	1780	1781	1783	1784

Tabelle II. Voraussagetabellen für den Faktor für Alter

	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
151	614	607	600	593	587	580	573	566	560	553	546	539
152	619	612	605	598	592	585	578	571	565	558	551	544
153	624	617	610	603	597	590	583	576	570	563	556	549
154	629	622	615	608	602	595	588	581	575	568	561	554
155	634	627	620	613	607	600	593	586	580	573	566	559
156	639	632	625	618	612	605	598	591	585	578	571	564
157	644	637	630	623	617	610	603	596	590	583	576	569
158	649	642	635	628	622	615	608	601	595	588	581	574
159	654	647	640	633	627	620	613	606	600	593	586	579
160	659	652	645	638	632	625	618	611	605	598	591	584
161	664	657	650	643	637	630	623	616	610	603	596	589
162	669	662	655	648	642	635	628	621	615	608	601	594
163	674	667	660	653	647	640	633	626	620	613	606	599
164	679	672	665	658	652	645	638	631	625	618	611	604
165	684	677	670	663	657	650	643	636	630	623	616	609
166	689	682	675	668	662	655	648	641	635	628	621	614
167	694	687	680	673	667	660	653	646	640	633	626	619
168	699	692	685	678	672	665	658	651	645	638	631	624
169	704	697	690	683	677	670	663	656	650	643	636	629
170	709	702	695	688	682	675	668	661	655	648	641	634
171	714	707	700	693	687	680	673	666	660	653	646	639
172	719	712	705	698	692	685	678	671	665	658	651	644
173	724	717	710	703	697	690	683	676	670	663	656	649
174	729	722	715	708	702	695	688	681	675	668	661	654
175	734	727	720	713	707	700	693	686	680	673	666	659
176	739	732	725	718	712	705	698	691	685	678	671	664
177	744	737	730	723	717	710	703	696	690	683	676	669
178	749	742	735	728	722	715	708	701	695	688	681	674
179	754	747	740	733	727	720	713	706	700	693	686	679
180	759	752	745	738	732	725	718	711	705	698	691	684
181	764	757	750	743	737	730	723	716	710	703	696	689
182	769	762	755	748	742	735	728	721	715	708	701	694
183	774	767	760	753	747	740	733	726	720	713	706	699
184	779	772	765	758	752	745	738	731	725	718	711	704
185	784	777	770	763	757	750	743	736	730	723	716	709
186	789	782	775	768	762	755	748	741	735	728	721	714
187	794	787	780	773	767	760	753	746	740	733	726	719
188	799	792	785	779	772	765	758	751	745	738	731	724
189	804	797	790	784	777	770	763	756	750	743	736	729
190	809	802	795	789	782	775	768	761	755	748	741	734
191	814	807	800	794	787	780	773	766	760	753	746	739
192	819	812	805	799	792	785	778	771	765	758	751	744
193	824	817	810	804	797	790	783	776	770	763	756	749
194	829	822	815	809	802	795	788	781	775	768	761	754
195	834	827	820	814	807	800	793	787	780	773	766	759
196	839	832	825	819	812	805	798	792	785	778	771	764
197	844	837	830	824	817	810	803	797	790	783	776	769
198	849	842	835	829	822	815	808	802	795	788	781	774
199	854	847	840	834	827	820	813	807	800	793	786	779
200	859	852	845	839	832	825	818	812	805	798	791	785

normalen Grundumsatz des **Mannes.**
und Körperlänge.

33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
533	526	519	512	506	499	492	485	479	472	465	458	452
538	531	524	517	511	504	497	490	484	477	470	463	457
543	536	529	522	516	509	502	495	489	482	475	468	462
548	541	534	527	521	514	507	500	494	487	480	473	467
553	546	539	532	526	519	512	505	499	492	485	478	472
558	551	544	537	531	524	517	510	504	497	490	483	477
563	556	549	542	536	529	522	515	509	502	495	488	482
568	561	554	547	541	534	527	520	514	507	500	493	487
573	566	559	552	546	539	532	525	519	512	505	498	492
578	571	564	557	551	544	537	530	524	517	510	503	497
583	576	569	562	556	549	542	535	529	522	515	508	502
588	581	574	567	561	554	547	540	534	527	520	513	507
593	586	579	572	566	559	552	545	539	532	525	518	512
598	591	584	577	571	564	557	550	544	537	530	523	517
603	596	589	582	576	569	562	555	549	542	535	528	522
608	601	594	587	581	574	567	560	554	547	540	533	527
613	606	599	592	586	579	572	565	559	552	545	538	532
618	611	604	597	591	584	577	570	564	557	550	543	537
623	616	609	602	596	589	582	575	569	562	555	548	542
628	621	614	607	601	594	587	580	574	567	560	553	547
633	626	619	612	606	599	592	585	579	572	565	558	552
638	631	624	617	611	604	597	590	584	577	570	563	557
643	636	629	622	616	609	602	595	589	582	575	568	562
648	641	634	627	621	614	607	600	594	587	580	573	567
653	646	639	632	626	619	612	605	599	592	585	578	572
658	651	644	637	631	624	617	610	604	597	590	583	577
663	656	649	642	636	629	622	615	609	602	595	588	582
668	661	654	647	641	634	627	620	614	607	600	593	587
673	666	659	652	646	639	632	625	619	612	605	598	592
678	671	664	657	651	644	637	630	624	617	610	603	597
683	676	669	662	656	649	642	635	629	622	615	608	602
688	681	674	667	661	654	647	640	634	627	620	613	607
693	686	579	672	666	659	652	645	639	632	625	618	612
698	691	684	677	671	664	657	650	644	637	630	623	617
703	696	689	682	676	669	662	655	649	642	635	628	622
708	701	694	687	681	674	667	660	654	647	640	633	627
713	706	699	692	686	679	672	665	659	652	645	638	632
718	711	704	697	691	684	677	670	664	657	650	643	637
723	716	709	702	696	689	682	675	669	662	655	648	642
728	721	714	707	701	694	687	680	674	667	660	653	647
733	726	719	712	706	699	692	685	679	672	665	658	652
738	731	724	717	711	704	697	690	684	677	670	663	657
743	736	729	722	716	709	702	695	689	682	675	668	662
748	741	734	727	721	714	707	700	694	687	680	673	667
753	746	739	732	726	719	712	705	699	692	685	678	672
758	751	744	737	731	724	717	710	704	697	690	683	677
763	756	749	742	736	729	722	715	709	702	695	688	682
768	761	754	747	741	734	727	720	714	707	700	693	687
773	766	759	752	746	739	732	725	719	712	705	698	692
778	771	764	757	751	744	737	730	724	717	710	703	697

Tabelle II
Faktor für Alter und

	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57
151	445	438	431	425	418	411	404	397	391	384	377	370
152	450	443	436	430	423	416	409	402	396	389	382	375
153	455	448	441	435	428	421	414	407	401	394	387	380
154	460	453	446	440	433	426	419	412	406	399	392	385
155	465	458	451	445	438	431	424	417	411	404	397	390
156	470	463	456	450	443	436	429	422	416	409	402	395
157	475	468	461	455	448	441	434	428	421	414	407	400
158	480	473	466	460	453	446	439	433	426	419	412	405
159	485	478	471	465	458	451	444	438	431	424	417	410
160	490	483	476	470	463	456	449	443	436	429	422	415
161	495	488	481	475	468	461	454	448	441	434	427	420
162	500	493	486	480	473	466	459	453	446	439	432	425
163	505	498	491	485	478	471	464	458	451	444	437	431
164	510	503	496	490	483	476	469	463	456	449	442	436
165	515	508	501	495	488	481	474	468	461	454	447	441
166	520	513	506	500	493	486	479	473	466	459	452	446
167	525	518	511	505	498	491	484	478	471	464	457	451
168	530	523	516	510	503	496	489	483	476	469	462	456
169	535	528	521	515	508	501	494	488	481	474	467	461
170	540	533	526	520	513	506	499	493	486	479	472	466
171	545	538	531	525	518	511	504	498	491	484	477	471
172	550	543	536	530	523	516	509	503	496	489	482	476
173	555	548	541	535	528	521	514	508	501	494	487	481
174	560	553	546	540	533	526	519	513	506	499	492	486
175	565	558	551	545	538	531	524	518	511	504	497	491
176	570	563	656	550	543	536	529	523	516	509	502	496
177	575	568	561	555	548	541	534	528	521	514	507	501
178	580	573	566	560	553	546	539	533	526	519	512	506
179	585	578	571	565	558	551	544	538	531	524	517	511
180	590	583	576	570	563	556	549	543	536	529	522	516
181	595	588	581	575	568	561	554	548	541	534	527	521
182	600	593	586	580	573	566	559	553	546	539	532	526
183	605	598	591	585	578	571	564	558	551	544	537	531
184	610	603	596	590	583	576	569	563	556	549	542	536
185	615	608	601	595	588	581	574	568	561	554	547	541
186	620	613	606	600	593	586	579	573	566	559	552	546
187	625	618	611	605	598	591	584	578	571	564	557	551
188	630	623	616	610	603	596	589	583	576	569	562	556
189	635	628	621	615	608	601	594	588	581	574	567	561
190	640	633	626	620	613	606	599	593	586	579	572	566
191	645	638	631	625	618	611	604	598	591	584	577	571
192	650	643	636	630	623	616	609	603	596	589	582	576
193	655	648	641	635	628	621	614	608	601	594	587	581
194	660	653	646	640	633	626	619	613	606	599	592	586
195	665	658	651	645	638	631	624	618	611	604	597	591
196	670	663	656	650	643	636	629	623	616	609	602	596
197	675	668	661	655	648	641	634	628	621	614	607	601
198	680	673	666	660	653	646	639	633	626	619	612	606
199	685	678	671	665	658	651	644	638	631	624	617	611
200	690	683	676	670	663	656	649	643	636	629	622	616

(Fortsetzung).

Körperlänge beim **Manne.**

58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
364	357	350	343	337	330	323	316	310	303	296	289	283
369	362	355	348	342	335	328	321	315	308	301	294	288
374	367	360	353	347	340	333	326	320	313	306	299	293
379	372	365	358	352	345	338	331	325	318	311	304	298
384	377	370	363	357	350	343	336	330	323	316	309	303
389	382	375	368	362	355	348	341	335	328	321	314	308
394	387	380	373	367	360	353	346	340	333	326	319	313
399	392	385	378	372	365	358	351	345	338	331	324	318
404	397	390	383	377	370	363	356	350	343	336	329	323
409	402	395	388	382	375	368	361	355	348	341	334	328
414	407	400	393	387	380	373	366	360	353	346	339	333
419	412	405	398	392	385	378	371	365	358	351	344	338
424	417	410	403	397	390	383	376	370	363	356	349	343
429	422	415	408	402	395	388	381	375	368	361	354	348
434	427	420	413	407	400	393	386	380	373	366	359	353
439	432	425	418	412	405	398	391	385	378	371	364	358
444	437	430	423	417	410	403	396	390	383	376	369	363
449	442	435	428	422	415	408	401	395	388	381	374	368
454	447	440	434	427	420	413	406	400	393	386	379	373
459	452	445	439	432	425	418	411	405	398	391	384	378
464	457	450	444	437	430	423	416	410	403	396	389	383
469	462	455	449	442	435	428	421	415	408	401	394	388
474	467	460	454	447	440	433	426	420	413	406	399	393
479	472	465	459	452	445	438	431	425	418	411	404	398
484	477	470	464	457	450	443	437	430	423	416	409	403
489	482	475	469	462	455	448	442	435	428	421	414	408
494	487	480	474	467	460	453	447	440	433	426	419	413
499	492	485	479	472	465	458	452	445	438	431	424	418
504	497	490	484	477	470	463	457	450	443	436	429	423
509	502	495	489	482	475	468	462	455	448	441	434	428
514	507	500	494	487	480	473	467	460	453	446	440	433
519	512	505	499	492	485	478	472	465	458	451	445	438
524	517	510	504	497	490	483	477	470	463	456	450	443
529	522	515	509	502	495	488	482	475	468	461	455	448
534	527	520	514	507	500	493	487	480	473	466	460	453
539	532	525	519	512	505	498	492	485	478	471	465	458
544	537	530	524	517	510	503	497	490	483	476	470	463
549	542	535	529	522	515	508	502	495	488	481	475	468
554	547	540	534	527	520	513	507	500	493	486	480	473
559	552	545	539	532	525	518	512	505	498	491	485	478
564	557	550	544	537	530	523	517	510	503	496	490	483
569	562	555	549	542	535	528	522	515	508	501	495	488
574	567	560	554	547	540	533	527	520	513	506	500	493
579	572	565	559	552	545	538	532	525	518	511	505	498
584	577	570	564	557	550	543	537	530	523	516	510	503
589	582	575	569	562	555	548	542	535	528	521	515	508
594	587	580	574	567	560	553	547	540	533	526	520	513
599	592	585	579	572	565	558	552	545	538	531	525	518
604	597	590	584	577	570	563	557	550	543	536	530	523
609	602	595	589	582	575	568	562	555	548	541	535	528

Tabelle III. Voraussagetabellen für den normalen Grundumsatz der **Frau.**
Faktor für das Körpergewicht.

	0·0	0·1	0·2	0·3	0·4	0·5	0·6	0·7	0·8	0·9
25	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903
26	904	905	906	907	908	909	909	910	911	912
27	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922
28	923	924	925	926	927	928	929	930	931	931
29	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941
30	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951
31	952	953	953	954	955	956	957	958	959	960
32	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970
33	971	972	973	974	975	975	976	977	978	979
34	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989
35	990	991	992	993	994	995	996	997	997	998
36	999	1000	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008
37	1009	1010	1011	1012	1013	1014	1015	1016	1017	1018
38	1019	1019	1020	1021	1022	1023	1024	1025	1026	1027
39	1028	1029	1030	1031	1032	1033	1034	1035	1036	1037
40	1038	1039	1040	1041	1041	1042	1043	1044	1045	1046
41	1047	1048	1049	1050	1051	1052	1053	1054	1055	1056
42	1057	1058	1059	1060	1061	1062	1062	1063	1064	1065
43	1066	1067	1068	1069	1070	1071	1072	1073	1074	1075
44	1076	1077	1078	1079	1080	1081	1082	1083	1084	1084
45	1085	1086	1087	1088	1089	1090	1091	1092	1093	1094
46	1095	1096	1097	1098	1099	1100	1101	1102	1103	1104
47	1105	1106	1106	1107	1108	1109	1110	1111	1112	1113
48	1114	1115	1116	1117	1118	1119	1120	1121	1122	1123
49	1124	1125	1126	1127	1128	1128	1129	1130	1131	1132
50	1133	1134	1135	1136	1137	1138	1139	1140	1141	1142
51	1143	1144	1145	1146	1147	1148	1149	1150	1150	1151
52	1152	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161
53	1162	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171
54	1172	1172	1173	1174	1175	1176	1177	1178	1179	1180
55	1181	1182	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190
56	1191	1192	1193	1194	1194	1195	1196	1197	1198	1199
57	1200	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209
58	1210	1211	1212	1213	1214	1215	1216	1216	1217	1218
59	1219	1220	1221	1222	1223	1224	1225	1226	1227	1228
60	1229	1230	1231	1232	1233	1234	1235	1236	1237	1238
61	1238	1239	1240	1241	1242	1243	1244	1245	1246	1247
62	1248	1249	1250	1251	1252	1253	1254	1255	1256	1257
63	1258	1259	1260	1260	1261	1262	1263	1264	1265	1266
64	1267	1268	1269	1270	1271	1272	1273	1274	1275	1276
65	1277	1278	1279	1280	1281	1281	1282	1283	1284	1285
66	1286	1287	1288	1289	1290	1291	1292	1293	1294	1295
67	1296	1297	1298	1299	1300	1301	1302	1303	1303	1304
68	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312	1313	1314
69	1315	1316	1317	1318	1319	1320	1321	1322	1323	1324
70	1325	1325	1326	1327	1328	1329	1330	1331	1332	1333
71	1334	1335	1336	1337	1338	1339	1340	1341	1342	1343
72	1344	1345	1346	1347	1347	1348	1349	1350	1351	1352
73	1353	1354	1355	1356	1357	1358	1359	1360	1361	1362
74	1363	1364	1365	1366	1367	1368	1369	1369	1370	1371

Tabelle III (Fortsetzung).

	0·0	0·1	0·2	0·3	0·4	0·5	0·6	0·7	0·8	0·9
75	1372	1373	1374	1375	1376	1377	1378	1379	1380	1381
76	1382	1383	1384	1385	1386	1387	1388	1389	1390	1391
77	1391	1392	1393	1394	1395	1396	1397	1398	1399	1400
78	1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410
79	1411	1412	1413	1413	1414	1415	1416	1417	1418	1419
80	1420	1421	1422	1423	1424	1425	1426	1427	1428	1429
81	1430	1431	1432	1433	1434	1435	1435	1436	1437	1438
82	1439	1440	1441	1442	1443	1444	1445	1446	1447	1448
83	1449	1450	1451	1452	1453	1454	1455	1456	1457	1457
84	1458	1459	1460	1461	1462	1463	1464	1465	1466	1467
85	1468	1469	1470	1471	1472	1473	1474	1475	1476	1477
86	1478	1479	1479	1480	1481	1482	1483	1484	1485	1486
87	1487	1488	1489	1490	1491	1492	1493	1494	1495	1496
88	1497	1498	1499	1500	1501	1501	1502	1503	1504	1505
89	1506	1507	1508	1509	1510	1511	1512	1513	1514	1515
90	1516	1517	1518	1519	1520	1521	1522	1522	1523	1524
91	1525	1526	1527	1528	1529	1530	1531	1532	1533	1534
92	1535	1536	1537	1538	1539	1540	1541	1542	1543	1544
93	1544	1545	1546	1547	1548	1549	1550	1551	1552	1553
94	1554	1555	1556	1557	1558	1559	1560	1561	1562	1563
95	1564	1565	1566	1566	1567	1568	1569	1570	1571	1572
96	1573	1574	1575	1576	1577	1578	1579	1580	1581	1582
97	1583	1584	1585	1586	1587	1588	1588	1589	1590	1591
98	1592	1593	1594	1595	1596	1597	1598	1599	1600	1601
99	1602	1603	1604	1605	1606	1607	1608	1609	1610	1610
100	1611	1612	1613	1614	1615	1616	1617	1618	1619	1620
101	1621	1622	1623	1624	1625	1626	1627	1628	1629	1630
102	1631	1632	1632	1633	1634	1635	1636	1637	1638	1639
103	1640	1641	1642	1643	1644	1645	1646	1647	1648	1649
104	1650	1651	1652	1653	1654	1654	1655	1656	1657	1658
105	1659	1660	1661	1662	1663	1664	1665	1666	1667	1668
106	1669	1670	1671	1672	1673	1674	1675	1676	1676	1677
107	1678	1679	1680	1681	1682	1683	1684	1685	1686	1687
108	1688	1689	1690	1691	1692	1693	1694	1695	1696	1697
109	1698	1698	1699	1700	1701	1702	1703	1704	1705	1706
110	1707	1708	1709	1710	1711	1712	1713	1714	1715	1716
111	1717	1718	1719	1720	1720	1721	1722	1723	1724	1725
112	1726	1727	1728	1729	1730	1731	1732	1733	1734	1735
113	1736	1737	1738	1739	1740	1741	1741	1742	1743	1744
114	1745	1746	1747	1748	1749	1750	1751	1752	1753	1754
115	1755	1756	1757	1758	1759	1760	1761	1762	1763	1763
116	1764	1765	1766	1767	1768	1769	1770	1771	1772	1773
117	1774	1775	1776	1777	1778	1779	1780	1781	1782	1783
118	1784	1785	1785	1786	1787	1788	1789	1790	1791	1792
119	1793	1794	1795	1796	1797	1798	1799	1800	1801	1802
120	1803	1804	1805	1806	1807	1807	1808	1809	1810	1811
121	1812	1813	1814	1815	1816	1817	1818	1819	1820	1821
122	1822	1823	1824	1825	1826	1827	1828	1829	1829	1830
123	1831	1832	1833	1834	1835	1836	1837	1838	1839	1840
124	1841	1842	1843	1844	1845	1846	1847	1848	1849	1850

Tabelle IV. Voraussagetabellen für den Faktor für Alter

	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
151	181	176	172	167	162	158	153	148	144	139	134	130
152	183	178	174	169	164	160	155	150	146	141	136	132
153	185	180	175	171	166	161	157	152	147	143	138	133
154	187	182	177	173	168	163	159	154	149	145	140	135
155	189	184	179	174	170	165	160	156	151	146	142	137
156	190	186	181	176	172	167	162	158	153	148	144	139
157	192	188	183	178	173	169	164	159	155	150	145	141
158	194	189	185	180	175	171	166	161	157	152	147	143
159	196	191	187	182	177	173	168	163	158	154	149	144
160	198	193	188	184	179	174	170	165	160	156	151	146
161	199	195	190	186	181	176	172	167	162	158	153	148
162	201	197	192	187	183	178	173	169	164	159	155	150
163	203	199	194	189	185	180	175	171	166	161	157	152
164	205	200	196	191	186	182	177	172	168	163	158	154
165	207	202	198	193	188	184	179	174	170	165	160	156
166	209	204	199	194	190	185	181	176	171	167	162	157
167	211	206	201	197	192	187	183	178	173	169	164	159
168	213	208	203	199	194	189	184	180	175	170	166	161
169	214	210	205	200	196	191	186	182	177	172	168	163
170	216	212	207	202	198	193	188	184	179	174	169	165
171	218	213	209	204	199	195	190	185	181	176	171	167
172	220	215	211	206	201	197	192	187	183	178	173	169
173	222	217	212	208	203	198	194	189	184	180	175	170
174	224	219	214	210	205	200	196	191	186	182	177	172
175	225	221	216	211	207	202	197	193	188	183	179	174
176	227	223	218	213	209	204	199	195	190	185	181	176
177	229	225	220	215	210	206	201	196	192	187	182	178
178	231	226	222	217	212	208	203	198	194	189	184	180
179	233	228	224	219	214	210	205	200	195	191	186	181
180	235	230	225	221	216	211	207	202	197	193	188	183
181	237	232	227	223	218	213	209	204	199	195	190	185
182	238	234	229	224	220	215	210	206	201	196	192	187
183	240	236	231	226	222	217	212	208	203	198	194	189
184	242	237	233	228	223	219	214	209	205	200	195	191
185	244	239	235	230	225	221	216	211	207	202	197	193
186	246	241	236	232	227	222	218	213	208	204	199	194
187	248	243	238	234	229	224	220	215	210	206	201	196
188	250	245	240	236	231	226	221	217	212	207	203	198
189	251	247	242	237	233	228	223	219	214	209	205	200
190	253	249	244	239	235	230	225	221	216	211	206	202
191	255	250	246	241	236	232	227	222	218	213	208	204
192	257	252	248	243	238	234	229	224	220	215	210	206
193	259	254	249	245	240	235	231	226	221	217	212	207
194	261	256	251	247	242	237	233	228	223	219	214	209
195	262	258	253	248	244	239	234	230	225	220	216	211
196	264	260	255	250	246	241	236	232	227	222	218	213
197	266	262	257	252	247	243	238	233	229	224	219	215
198	268	263	259	254	249	245	240	235	231	226	221	217
199	270	265	261	256	251	247	242	237	232	228	223	218
200	272	267	262	258	253	248	244	239	234	230	225	220

normalen Grundumsatz der **Frau.**
und Körperlänge.

33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
125	120	116	111	106	102	97	92	88	83	78	74	69
127	122	117	113	108	103	99	94	89	85	80	75	71
129	124	119	115	110	105	101	96	91	87	82	77	73
131	126	121	117	112	107	102	98	93	88	84	79	74
132	128	123	118	114	109	104	100	95	90	86	81	76
134	130	125	120	116	111	106	102	97	92	87	83	78
136	131	127	122	117	113	108	103	99	94	89	85	80
138	133	129	124	119	115	110	105	101	96	91	87	82
140	135	130	126	121	116	112	107	102	98	93	88	84
142	137	132	128	123	118	114	109	104	100	95	90	86
143	139	134	129	125	120	115	111	106	101	97	92	87
145	141	136	131	127	122	117	113	108	103	99	94	89
147	143	138	133	128	124	119	114	110	105	100	96	91
149	144	140	135	130	126	121	116	112	107	102	98	93
151	146	142	137	132	128	123	118	113	109	104	99	95
153	148	143	139	134	129	125	120	115	111	106	101	97
155	150	145	141	136	131	127	122	117	113	108	103	98
156	152	147	142	138	133	128	124	119	114	110	105	100
158	154	149	144	140	135	130	126	121	116	112	107	102
160	155	151	146	141	137	132	127	123	118	113	109	104
162	157	153	148	143	139	134	129	125	120	115	111	106
164	159	154	150	145	140	136	131	126	122	117	112	108
166	161	156	152	147	142	138	133	128	124	119	114	110
168	163	158	154	149	144	139	135	130	125	121	116	111
169	165	160	155	151	146	141	137	132	127	123	118	113
171	167	162	157	153	148	143	139	134	129	124	120	115
173	168	164	159	154	150	145	140	136	131	126	122	117
175	170	166	161	156	152	147	142	138	133	128	124	119
177	172	167	163	158	153	149	144	139	135	130	125	121
179	174	169	165	160	155	151	146	141	137	132	127	123
180	176	171	166	162	157	152	148	143	138	134	129	124
182	178	173	168	164	159	154	150	145	140	136	131	126
184	180	175	170	165	161	156	151	147	142	137	133	128
186	181	177	172	167	163	158	153	149	144	139	135	130
188	183	179	174	169	165	160	155	150	146	141	136	132
190	185	180	176	171	166	162	157	152	148	143	138	134
192	187	182	178	173	168	164	159	154	150	145	140	135
193	189	184	179	175	170	165	161	156	151	147	142	137
195	191	186	181	177	172	167	163	158	153	149	144	139
197	192	188	183	178	174	169	164	160	155	150	146	141
199	194	190	185	180	176	171	166	162	157	152	148	143
201	196	191	187	182	177	173	168	163	159	154	149	145
203	198	193	189	184	179	175	170	165	161	156	151	147
205	200	195	191	186	181	176	172	167	162	158	153	148
206	202	197	192	188	183	178	174	169	164	160	155	150
208	204	199	194	190	185	180	175	171	166	161	157	152
210	205	201	196	191	187	182	177	173	168	163	159	154
212	207	203	198	193	189	184	179	175	170	165	160	156
214	209	204	200	195	190	186	181	176	172	167	162	158
216	211	206	202	197	192	188	183	178	174	169	164	160

Tabelle IV
Faktor für Alter und

	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57
151	64	60	55	50	46	41	36	31	27	22	17	13
152	66	61	57	52	47	43	38	33	29	24	19	15
153	68	63	59	54	49	45	40	35	31	26	21	16
154	70	65	60	56	51	46	42	37	32	28	23	18
155	72	67	62	58	53	48	44	39	34	30	25	20
156	73	69	64	59	55	50	45	41	36	31	27	22
157	75	71	66	61	57	52	47	43	38	33	29	24
158	77	72	68	63	58	54	49	44	40	35	30	26
159	79	74	70	65	60	56	51	46	42	37	32	28
160	81	76	72	67	62	57	53	48	43	39	34	29
161	83	78	73	69	64	59	55	50	45	41	36	31
162	85	80	75	71	66	61	57	52	47	42	38	33
163	86	82	77	72	68	63	58	54	49	44	40	35
164	88	84	79	74	70	65	60	56	51	46	42	37
165	90	85	81	76	71	67	62	57	53	48	43	39
166	92	87	83	78	73	69	64	59	55	50	45	41
167	94	89	84	80	75	70	66	61	56	52	47	42
168	96	91	86	82	77	72	68	63	58	54	49	44
169	98	93	88	83	79	74	69	65	60	55	51	46
170	99	95	90	85	81	76	71	67	62	57	53	48
171	101	97	92	87	83	78	73	68	64	59	54	50
172	103	98	94	89	84	80	75	70	66	61	56	52
173	105	100	96	91	86	82	77	72	67	63	58	53
174	107	102	97	93	88	83	79	74	69	65	60	55
175	109	104	99	95	90	85	81	76	71	67	62	57
176	110	106	101	96	92	87	82	78	73	68	64	59
177	112	108	103	98	94	89	84	80	75	70	66	61
178	114	109	105	100	95	91	86	81	77	72	67	63
179	116	111	107	102	97	93	88	83	79	74	69	65
180	118	113	108	104	99	94	90	85	80	76	71	66
181	120	115	110	106	101	96	92	87	82	78	73	68
182	122	117	112	108	103	98	93	89	84	79	75	70
183	123	119	114	109	105	100	95	91	86	81	77	72
184	125	121	116	111	107	102	97	93	88	83	78	74
185	127	122	118	113	108	104	99	94	90	85	80	76
186	129	124	120	115	110	106	101	96	92	87	82	78
187	131	126	121	117	112	107	103	98	93	89	84	79
188	133	128	123	119	114	109	105	100	95	91	86	81
189	134	130	125	120	116	111	106	102	97	92	88	83
190	136	132	127	122	118	113	108	104	99	94	90	85
191	138	134	129	124	119	115	110	105	101	96	91	87
192	140	135	131	126	121	117	112	107	103	98	93	89
193	142	137	133	128	123	119	114	109	104	100	95	90
194	144	139	134	130	125	120	116	111	106	102	97	92
195	146	141	136	132	127	122	118	113	108	104	99	94
196	147	143	138	133	129	124	119	115	110	105	101	96
197	149	145	140	135	131	126	121	117	112	107	103	98
198	151	146	142	137	132	128	123	118	114	109	104	100
199	153	148	144	139	134	130	125	120	116	111	106	102
200	155	150	145	141	136	131	127	122	117	113	108	103

(Fortsetzung).

Körperlänge bei der **Frau.**

58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
8	3	−1·2	−6	−11	−15	−20	−25	−29	−34	−39	−43	−48
10	5	0·6	−4	− 9	−13	−18	−23	−27	−32	−37	−41	−46
12	7	2	−2	− 7	−12	−16	−21	−26	−30	−35	−40	−44
14	9	4	0	− 5	−10	−14	−19	−24	−28	−33	−38	−42
16	11	6	1	− 3	− 8	−13	−17	−22	−27	−31	−36	−41
17	13	8	3	− 1	− 6	−11	−15	−20	−25	−29	−34	−39
19	15	10	5	1	− 4	− 9	−14	−18	−23	−28	−32	−37
21	16	12	7	2	− 2	− 7	−12	−16	−21	−26	−30	−35
23	18	14	9	4	0	− 5	−10	−15	−19	−24	−29	−33
25	20	15	11	6	1	− 3	− 8	−13	−17	−22	−27	−31
27	22	17	13	8	3	− 1	− 6	−11	−15	−20	−25	−30
28	24	19	14	10	5	0	− 4	− 9	−14	−18	−23	−28
30	26	21	16	12	7	2	− 2	− 7	−12	−16	−21	−26
32	27	23	18	13	9	4	− 1	− 5	−10	−15	−19	−24
34	29	25	20	15	11	6	1	− 3	− 8	−13	−17	−22
36	31	26	22	17	12	8	3	− 2	− 6	−11	−16	−20
38	33	28	24	19	14	10	5	0	− 4	− 9	−14	−18
40	35	30	26	21	16	11	7	2	− 3	− 7	−12	−17
41	37	32	27	23	18	13	9	4	− 1	− 5	−10	−15
43	39	34	29	25	20	15	11	6	1	− 4	− 8	− 13
45	40	36	31	26	22	17	12	8	3	− 2	− 6	−11
47	42	38	33	28	24	19	14	10	5	0	− 4	− 9
49	44	39	35	30	25	21	16	11	7	2	− 3	− 7
51	46	41	37	32	27	23	18	13	9	4	− 1	− 5
52	48	43	38	34	29	24	20	15	10	6	1	− 4
54	50	45	40	36	31	26	22	17	12	8	3	− 2
56	52	47	42	37	33	28	23	19	14	9	5	0
58	53	49	44	39	35	30	25	21	16	11	7	2
60	55	51	46	41	37	32	27	22	18	13	8	4
62	57	52	48	43	38	34	29	24	20	15	10	6
64	59	54	50	45	40	36	31	26	22	17	12	8
65	61	56	51	47	42	37	33	28	23	19	14	9
67	63	58	53	49	44	39	35	30	25	21	16	11
69	64	60	55	50	46	41	36	32	27	22	18	13
71	66	62	57	52	48	43	38	34	29	24	20	15
73	68	63	59	54	49	45	40	35	31	26	21	17
75	70	65	61	56	51	47	42	37	33	28	23	19
77	72	67	63	58	53	48	44	39	34	30	25	20
78	74	69	64	60	55	50	46	41	36	32	27	22
80	76	71	66	62	57	52	48	43	38	33	29	24
82	77	73	68	63	59	54	49	45	40	35	31	26
84	79	75	70	65	61	56	51	47	42	37	33	28
86	81	76	72	67	62	58	53	48	44	39	34	30
88	83	78	74	69	64	60	55	50	46	41	36	32
89	85	80	75	71	66	61	57	52	47	43	38	33
91	87	82	77	73	68	63	59	54	49	45	40	35
93	89	84	79	74	70	65	60	56	51	46	42	37
95	90	86	81	76	72	67	62	58	53	48	44	39
97	92	88	83	78	74	69	64	59	55	50	45	41
99	94	89	85	80	75	71	66	61	57	52	47	43

Register.

Abnutzungsquote Rubners 18.
Abwehrfermente 34.
Acetessigsäure 238.
Aceton 238.
Acetonkörper bei Diabetes 238.
Acetonurie Gesunder 239.
Acidität des Blutes 244.
Acidosis 23.
Acidosis diabetica 238.
Acrose 39.
Adamkiewiczsche Reaktion 28.
Adenin 374.
Adipositas dolorosa 107, 116.
Adrenalinglykosurie 169.
Ätherreflex von Katsch-Friedrich 216.
Ätherschwefelsäuren 37.
Affinität der Gewebe zur Harnsäure 386.
Akoll-Biskuits 295.
Akromegalie und Glykosurie 201.
Akroparästhesien bei Diabetes 265.
Alanin 30.
Albumine 31.
Albuminoide 31.
Albuminurie bei Diabetes 233.
Albumosen 32.
Aldehydzucker 41.
Aleuronatbrot 294.
Alkaliinfusion im Coma diabeticum 331.
Alkalinurie 537.
Alkalitherapie 332.
Alkalizufuhr bei Gicht 482.
Alkaptochromreaktion 560.
Alkaptocyanreaktion 561.
Alkaptonchromogene 561.
Alkaptonurie 555.
Alkohol in der Diabetestherapie 288.
Allantoin 36.
Alter und Diabetes 271.
Alveolarpyorrhöe bei Diabetes 258.
Alveolarpyorrhöe, gichtische 431.
Amaurose bei Diabetes 265.
Aminacidurie bei Diabetes 232.
Aminosäuren 30.
Aminosäurendiathese 546.
Ammoniak 36.
Ammoniakausscheidung bei Diabetes 233.
Amylaceenkuren 304.
Anaphylaxie 34.
Angina pectoris bei Diabetes 256.
Anlage, diabetische 180.
Appetit 16, 71.
Appetitsaft 72.
Arabinosen 41, 344.
Arbeitshyperglykämie, diabetische 336.
Arginase 35.
Arginin 35.
Arteriosklerose bei Diabetes 256.
Arthritisme 399.
Arthropathia deformans 458.
Atmungsorgane bei Diabetes 254.
Atmungsorgane bei Gicht 435.
Atophanpräparate 495.
Atropinkur bei Phosphatdiathese 543.
Atypische Gicht 437, 440.
Augen bei Gicht 440.
Augenkrankheiten bei Diabetes 265.
Augenmuskellähmungen bei Diabetes 265.
Ausnutzungskoeffizient 69.
Außentemperaturen bei Diabetes 337.
Autodigestion 35.
Autolyse 35.
Avitaminosen 59.
Azotorrhöe 215.

Bakteriurie bei Diabetes 237.
Ballonfahrt und Umsatz 9.
Bantingkur 128.
Basal Metabolism 7.
Basedowsche Krankheit 7.
Basedow und Reizglykosurie 199.
Bauchspeicheldrüse bei Diabetes 260.
Bechterewsche Krankheit 454.
Bergsteigen und Umsatz 9.
Beri-Beri 24.
Bittermittel 73.
Biuretreaktion 28.
Blasenmethode 244.
Bleigicht 402.
Bluterkrankungen bei Diabetes 257.
Blutharnsäure 449.
Blutzucker bei Diabetes 227.
Blutzuckerbestimmung 177.
Bornhardtsche Formel 91.
Boulimie, diabetische 259.
Bresinbrot 295.
Brocasche Formel 90.
Bronchialasthma bei Gicht 435.
Bronzediabetes 225.
Brotsorten 294.
Brotsurrogate 294.
Bursitis subdeltoidea 464.
Cadaverin 552.
Calcariurie 538.
Calcinosis universalis 463.
Calorien 3.
Calorienäquivalente 132.
Calorimetrie 3.
Campbellsche Formel 286.
Carbolochronose 565.
Cataracta diabetica 265.
Cellulose 43.
Centralnervensystem bei Diabetes 262.
Chinasäuretherapie 487.
Chirurgische Therapie b. Diabetes 340.
Cholangischer Infekt und Diabetes 225.
Cholesterin 50.
Cholesterinämie, latente bei Diabetes 247.
Citarin 486.
Colchicumpräparate 491.
Coma diabeticum 240.
Coma diabeticum, Insulinbehandlung 310, 327.
Coma diabeticum ohne Acetonkörper 245.
Conglutinbrot 295.
Conjugaler Diabetes 270.
Cuorin 51.
Cystin 36, 547.
Cystininfiltrationen 549.
Cystinkern im Eiweiß 29.
Cystinsteine 545, 547.
Cystinurie 546.
Cystitis urica 423.
Cytosin 375.
Darm, geräumiger, bei Diabetes 260.
Degrasin 146.
Demineralisation 54.
Depressionsstadium, anakritisches und postkritisches der Harnsäureausscheidung bei Gicht 382.
Dercumsche Krankheit 107, 116.
Dermatosen bei Diabetes 250.
Diabetes bei Gicht 441.
Diabetes insipidus 354.
Diabetes, latenter 176.
Diabetesniere 236.
Diabetes, Pathologie 152.
Diabetestherapie 275.
Diabetische Anlage 176.
Diamine 553.
Diaminosäuren 30.
Diaminurie 546.
Differentialdiagnose der Gicht 446.
Dioxyphenylessigsäure 555.
Dioxysäuren, aromatische 555.
Dipeptide 32.
Dulcin 299.
Duplaysche Krankheit 464.
Dupuytrensche Contractur 437.
Durchfälle bei Diabetes 260.
Durstversuch bei D. insipidus 354.
Dysorexie 16, 93.
Dyspepsie bei Gichtanfällen 412.
Dystrophia adiposo-genitalis 100.
Dyszooamylie 159.
Dyszooamylia gravidarum 209, 239.
Eiweißabbau, partieller 33.
Eiweißbeschränkung in der Therapie des Diabetes 278.
Eiweiß der Nahrung 2.
Eiweißempfindlichkeit bei Diabetes 230, 278.

Eiweißgehalt der Kost 279.
Eiweißhyperglykämie 281.
Eiweißkörper 28.
Eiweißmast 64.
Eiweißminimum 18.
Eiweißreiz auf Blutzucker 281.
Eiweißstoffwechsel bei Gicht 396.
Eiweißzerfall, toxischer 22, 59.
Ehepaardiabetes 270.
Encephalitis lethargica und Coma diabeticum 241.
Energieumsatz 4.
Enterokinase 32.
Entfettungskuren 124.
Entfettungsmittel, sogenannte 149.
Erepsin 34.
Ergänzungsstoffe 59.
Ernährungskuren 62.
Essig als Abmagerungsmittel 150.
Fette in der Diabetikerkost 283.
Fette, Physiologie 44.
Fettgehalt der Nahrungsmittel 287, 321.
Fettleibigkeit 90.
Fettresorption 46.
Fettspaltung im Darm 49.
Fettsucht 90, 95.
Fettsucht und Diabetes 261, 399.
Fettsucht und Gicht 441.
Fibrolysin 150.
Fonabisit 486.
Formaldehydtherapie 486.
Formamint 487.
Frankl-Hochwartsches Symptom 101.
Fructo-Glykosurie 351.
Funktionsprüfung d. Purinretention 448.
Furfurolreaktion von Molisch-Udransky 29.
Furunculosis diabetica 249, 338.
Furunculosis laryngis diabetica 255.
Galaktosurie bei Basedow 201.
Gallenblasenharnsäure 425.
Gallensteine bei Gicht 432.
Gangrän, diabetische 249, 341.
Garrodsche Fadenprobe 380.
Gaswechselbestimmungen 7.
Geistige Arbeit und Umsatz 9.
Gelenkerkrankungen, chronische 450.
Gemüse-Amylaceentage 304.
Gemüse in der Diabeteskost 296.
Genitalsphäre bei Diabetes 254.
Gerhardtsche Eisenchloridreaktion 240.
Geschlechtsfunktion und Umsatz 13.
Gicht 375.
Gichtanfall, akuter 393, 405.
Gichtanfall, experimenteller 385.
Gichtanfall, Therapie 491.
Gichtdiät 469.
Gichtdiathese 399.
Gichtfieber 411.
Gichtformen 404.
Gichtheredität 402.
Gichtherz 433.
Gichtkatarrhe 435.
Gichtknirschen 410.
Gichtmittel 485.
Gichtniere 421.
Gichtrachen 431.
Gichtschrumpfniere 425.
Gichttripper 423.
Gichtverbreitung 400.
Gicht und Diabetes 261, 339.
Glaskörpertrübungen bei Diabetes 265.
Globuline 31.
Glucokinine 163.
Glucoside 40.
Glycerose 39.
Glycosuria innocens bei Kindern 182.
Glykochrese 178.
Glykogen 44, 153.
Glykogen in der Diabetesniere 236.
Glykokoll 30, 36.
Glykokollausscheidung bei Gicht 391.
Glykokollurie bei Gicht 393.
Glykopoese 178.
Glykosamin 29.
Glykosurien, extrainsuläre beim Erwachsenen 189.
Glykosurien in der Schwangerschaft 204.
Glykosurien, neurogene 170.
Glykosurien, transitorische 182.
Glykosurie, paradoxe 190.
Glykosurieprobe e saccharo 177.
Glykosurieprobe ex amylo 177.
Glykosurie, renale 175, 189.
Glykosurie, thyreoprive 171.
Glykuronsäure im Diabetikerharn 226.

Grad der diabetischen Stoffwechselstörung 229.
Grenzlinie, Ceelen-Ishido 458.
Grundumsatz 4.
Gruppenreaktionen der Eiweißkörper 28.
Guanin 374.
Haferkur 301.
Haferödeme 302.
Harnsäure 35, 374.
Harnsäureform im Blut 389.
Harnsäureinfarkte bei Neugeborenen 423.
Harnsäureinjektion, intravenöse bei Gicht 387.
Harnsäurekurve im Gichtanfall 382.
Harnsäurewerte im Blut 449.
Harnstoff 35.
Harris-Benedictsche Tabellen 91, 277, 651.
Haut bei Diabetes 249.
Haut bei Gicht 437.
Hautjucken, diabetisches 250, 338.
Hautödeme bei Diabetes 252.
Hauttophi 421.
Hediosit 292.
„Heilung" des Diabetes bei Nierensklerose 236.
Heilung von Diabetes 273.
Heptosurie 353.
Herzgefäßapparat bei Gicht 432.
Herz-Gefäßsystem bei Diabetes 256.
Herzruptur bei Gicht 432.
Hexonbasen 30.
Hexosen 40.
Hippursäure 36.
Homogentisinsäure 37, 555.
Homogentisinsäure-Acidose 561.
Hungeracidose 23.
Hungercentrum 16.
Hungerkur, Allensche 277.
Hungerödem 24, 58.
Hungerosteopathie 58.
Hydrochinonessigsäure 555.
Hyperglykämie Nierenkranker 237.
Hypertherman 148.
Hyperthyreosen 7.
Hypertonie und Glykosurie 237.
Hyphon 369.
Hypoglykämischer Symptomenkomplex 163.
Hypophysäre Kachexie 60.
Hypophyse bei D. insipidus 359.
Hypophysin 147, 369.
Hypophyse und Glykosurie 171.
Hypotonie der Bulbi 242.
Hypoxanthin 374.
Iminosäuren 30.
Indoxyl 37.
Infektarthritis 450.
Infundibulardrüse 362.
Insulärer Diabetes 211.
Insulin 157.
Insulinabscesse 315.
Insulin-Anaphylaxie 315.
Insulinbehandlung 305.
Insulinbehandlung tuberkulöser Diabetiker 313.
Insulin bei D. insipidus 372.
Insulindauererfolge 334.
Insulin Fornet 327.
Insulingualtabletten 327.
Insulin-Infiltrate 315.
Insulinismus 334.
Insulinödeme 316.
Insulinreaktion 314.
Insulinrefraktäre Glykosurie 194, 306.
Insulinresistenz, relative 306.
Insulinsucht 334.
Intarvin 238, 288.
Intervalltherapie mit Insulin 324.
Inulin 292.
Iridocyclitis, Iritis bei Diabetes 265.
Isodynamie 17.
Isohydrie 54.
Jod als Entfettungsmittel 150.
Kachexie 59.
Kalkcarbonatsteine 545.
Kalkgicht 466.
Kalkoxalatausscheidung 523.
Kalkstoffwechsel bei Phosphaturie 539.
Karamel 290.
Karamose 290.
Karotin und Xanthose 251.
Kartoffel in der Diabeteskost 296.
Kastration und Umsatz 13.
Kataracta diabetica 265.
Kephalin 51.

Kernprobe 214.
Ketonzucker 42.
KH-Zulagentabelle 319.
Kinderdiabetes 184, 343.
Kindesalter und Gicht 397.
Kindliche Glykosurien 181.
Knoopsche β-Oxydationstheorie der Fette 284.
Köhlersche Krankheit 463.
Kohlenhydrate in der Diabeteskost 289.
Kohlenhydrate, Physiologie 38.
Kohlenhydratkuren, einseitige 300.
Kohlenstoffatom, asymmetrisches 39.
Kollaps, diabetischer 257.
Konsumption 59.
Kopfgicht 439.
Kostgerüst der Entfettungskur 131.
Kostmaß, Voitsches 15.
Kraftwechsel 3.
Kreatinausscheidung bei Diabetes 231.
Kreatinin 35.
Kreatintoleranz bei Diabetes 231.
Kreislaufbehandlung im Coma diabeticum 332.
Kreislaufschwäche im diabetischen Coma 242.
Krystallose 299.
Kurorte bei Diabetes 337.
Lactosurie 182, 344.
Lävulose in der Diabeteskost 292.
Lävulosurie 349.
Langerhanssche Inseln 159.
Laryngoxerosis diabetica 254.
Leber bei Diabetes 261.
Leber bei Gicht 431.
Leberdiabetes 224.
Lecithin 51.
Leistungszuwachs 8.
Leptynol 150.
Leucin 37.
Lipämie, diabetische 246.
Lipämie, latente 246.
Lipasen 45.
Lipodystrophia progressiva 98.
Lipoidämie, diabetische 246.
Lipoide 50.
Lipoide der Nahrung 26.
Lipolysin 147.
Lipolytisches Ferment 46.
Lipomatose 104.
Lithiumsalz 485.
Lochcysten 461.
Lochdefekte, cystenartige, bei Gicht 419.
Löwische Adrenalin-Mydriasis 215.
Luftbrot 294.
Lungengangrän bei Diabetes 256.
Lungengicht 436.
Lungentuberkulose bei Gicht 436.
Lysidin 485.
Lyxose 344.
Madelungscher Fetthals 105.
Magen bei Diabetes 259.
Maltose 42.
Mandelgebäck 294.
Mastfettherz 117.
Mastkuren 56, 62.
Mediaverkalkung bei Diabetes 257.
Meehsche Formel 5.
Mehlfrüchtekuren 303.
Menses und Gichtanfall 411.
Menstruation und Grundumsatz 14.
Mesenchym 463.
Mesenchymale Infektbereitschaft 451.
Mesenchymgewebe bei der Gicht 386.
Methodik der Stoffwechseluntersuchungen 571.
Milchinjektionen 147.
Milchkuren bei Entfettung 134, 137
Milchzucker 42.
Milchzucker in der Diabeteskost 291.
Millonsche Reaktion 28.
Mineralisation 54.
Mineralquellen bei Diabetes 337.
Mineralquellen bei Gicht 483.
Mineralstoffwechsel 51.
Minderernährung bei Diabetes 277.
Monoaminosäuren 30.
Mononucleotide 378.
Monopeptide 32.
Monosaccharide 40.
Mundhöhle des Diabetikers 258.
Murexidprobe 421.
Muskelarbeit in der Diabetestherapie 335.
Muskeltätigkeit 8.
Myalgien, gichtische 437.
Nackengicht 409.
Nägel bei Gicht 438.
Nähreinläufe 81.

Nahrungsaufnahme und Umsatz 9.
Nahrungsbedarf 1
Nahrungsinsuffizienz, qualitative 58.
Nahrungsmittelüberschuß 11.
Nebenniere und Glykosurie 169.
Nem 6.
Nephrektomie 508.
Nephrolithiasis 501.
Nephrose, gichtische 422.
Nephrotomie 507.
Nervensystem und Gicht 438.
Neuralgien, gichtische 439.
Neuritis retrobulbaris bei Diabetes 265.
Neurolipomatosis dolorosa 105, 116.
Neutraler Harn? 535.
Neutralfette 44.
Neutralschwefel 547.
Niere bei Diabetes 253.
Nierengicht 421.
Nierengicht, primäre 423, 405.
Nierenpapillen-Nekrose bei Diabetes 237.
Nierensteinkolik 501.
Nonosen 40.
Nothnagelsches Vierhügelsyndrom 101.
Nucleoproteide 32.
Nucleoproteide und Harnsäure 377.
Nucleoside 378.
Nucleotide 378.
N-Umsatz bei Diabetes 230.
Nutramine 24.
Nutzeffekt, physiologischer 4.
Oblongatakern, vegetativer 170.
Obst in der Diabeteskost 297.
Obstipation bei Diabetes 260.
Ochronose 461, 563.
Oertel-Schweninger-Kur 130.
Ohrerkrankungen bei Diabetes 266.
Ohrtophus 420.
Okulare Gichtanfälle 440.
Oophorin 147.
Opticusatrophie bei Diabetes 265.
Orchitis urica 423, 437.
Orcinprobe 346.
Osteoarthritis alkaptonurica 461, 567.
Osteoarthritis deformans 458.
Osteochondritis dissecans 463.
Ovaraden 147.
Oxalatdiathese 516.
Oxalsäure 36.
Oxalsäureausscheidung bei Diabetes 233.
Oxalsäurevergiftung 525.
Oxalurie 516.
Oxalurie bei Diabetes 233.
Oxalurie bei Gicht 396.
Oxalursäure 523.
β-Oxybuttersäure 238.
Oxyproteinsäure 37.
Oxysäuren, aromatische 37.
Pankreas bei Diabetes 260.
Pankreasdiabetes, syphilitischer 222.
Pankreasnucleoproteid 41.
Pankreasstuhl 213.
Pankreas und Diabetes 212.
Pankreas und Fettspaltung 47.
Pankreatitis, chronische und Diabetes 224.
Parageusie, diabetische Behandlung 338.
Parainsulin 268.
Parotitis urica 431.
Pellagra 24.
Pentosane 344.
Pentosen 41.
Pentosurie 344.
Pepsin 32.
Peptide 32.
Peptone 32.
Periarthritis destruens, endokrine 456.
Perlingualtabletten 327.
Perthessche Krankheit 463.
Petrénsche Gemüse-Fettage 285.
Pharyngoxerosis diabetica 254.
Phenylalanin 556.
Phlebitis bei Gicht 435.
Phloretinsäure 173.
Phlorin 173.
Phlorizindiabetes 172.
Phosphatide 51.
Phosphattrübung des Harns 534.
Phosphaturie 533.
Phosphorsäure im Stoffwechsel 533.
Piperazin 485.
Piqûre 169.
Piqûre hypothalamique 362.
Pirquets Ernährungssystem 5.
Pituglandol 147, 369.
Pituitrin 147, 369.

Pleuragicht 436.
Pneumaturie bei Diabetes 254.
Podagra 408.
Polycythämie bei Diabetes 257.
Polydipsie, diabetische 227.
Polydipsie, primäre 355.
Polyneuritis bei Diabetes 264.
Polynucleotide 378.
Polypeptide 32, 33.
Polyphagie diabetica 259.
Polysaccharide 40, 43.
Polyurie, diabetische 227.
Polyurie bei D. insipidus 354.
Präphyson 147, 369.
Probekost, Schmidtsche 214.
Prognose der Gicht 441.
Prostatitis urica 437.
Prosthetische Gruppe im Eiweiß 31.
Proteincystin 550.
Proteinkörpertherapie zur Entfettung 147.
Pruritus bei Diabetes 250.
Pseudoparalyse, diabetische 263.
Pseudotabes bei Diabetes 264.
Psoriasis linguae 431.
Psychosen bei Diabetes 262.
Psychosen bei Gicht 439.
Ptyalin 43.
Purinbasen 35.
Purinfasttage 472.
Purinhaltige Kost bei Gicht 384.
Purinkern 374.
Purinkörperausscheidung bei Diabetes 232.
Putrescin 552.
Pyelitis urica 423.
Pyrimidinring 375.
Rachitis 24.
Radiumtherapie 487.
Rectalernährung 78.
Reflexstörungen bei Diabetes 264.
Refraktionsanomalien bei Diabetes 266.
Regionäre Lipophilie 98.
Rekonvaleszenz und Grundumsatz 14.
Reiskuren 303.
Reizwirkung der Eiweißkörper und Acidose 240.
Renale Glykosurie 196.
Respirationskammern 3.
Respiratorischer Quotient 4.
Retention, histiogene der Harnsäure bei Gicht 386.
Retinitis diabetica 265.
Rheumatismus cysticus 549.
Rhodanwasserstoff im Harn 37.
Ribaklysmen 81.
Ribose 41, 344.
Rohrzucker 42.
Rohrzucker in der Diabeteskost 292.
Rubeosis diabetica 249.
Rubnersches Gesetz 17.
Rückenmarkserkrankungen bei Diabetes 263.
Saccharin 299.
Säckchenprobe 214.
Säurecoma 243.
Salicylsäure 494.
Salzsäuretherapie bei Gicht 485.
Schilddrüse und Grundumsatz 13.
Schilddrüsenpräparate bei Entfettungskuren 146.
Schilddrüsentherapie bei Entfettung 144.
Schlafsucht der Fetten 118.
Schwangerschaft und Diabetes 204.
Schwefel, neutraler und saurer 36.
Schwefelverbindungen des Harns 551.
Schweiß bei Diabetes 250.
Seifen 45.
Seliwanoffsche Reaktion 350.
Sepsisbehandlung bei Diabetikern 342.
Sialangitis pancreatica 222.
Simmondsche Krankheit und Diabetes insipidus 363.
Sinnesorgane bei Diabetes 265.
Siqua 6.
Skatoxyl 37.
Skorbut 24.
Skotome bei Diabetes 265.
Sojabohne 303.
Solurol 487.
Sondenernährung 77.
Sorbinose 42.
Soziale Einwirkungen beim Diabetes 269.
Specifisch-dynamische Wirkung der Nahrung 9.

Speichel bei Diabetes 258.
Sphingomyelin 51.
Spondylitis deformans 461.
Stärke 43.
Stärke in der Diabetestherapie 293.
Steapsin 45.
Steatorrhoe 213.
Steincystin 551.
Stickstoffgleichgewicht 21.
Stoffumsatz 1.
Stoffverbrauch bei Diabetes 230.
Stoffwechselerkrankungen und Diabetes 261.
Subcutane Ernährung 82.
Süßstoffe 299.
Symmetrische Lipome 105, 116.
Taurin 551.
Taurocholsäure 554.
Testogan 147.
Thelygan 147.
Thymin 375.
Thyreoglandol 146.
Toleranzschonung bei Diabetes 276.
Tophi arthritici 410, 413.
Traubenzucker 42.
Traumatischer Diabetes 272.
Triglyceride 46.
Triolein 45.
Tripalmitin 45.
Tripelphosphat 545.
Tripeptide 32.
Tristearin 45.
Trypsin 32.
Tryptophan 553.
Tuberkulose bei Diabetes 255.
Tyrosin 37, 556.
Umsatz bei Diabetes 230.
Unfall und Diabetes 271.
Unterernährung 56.
Uracil 375.
Uratablagerungen bei Gicht 396.
Uratdiathese 509.
Uratohistechie 388.
Uratsteine 509.
Urethritis urica 423.
Uricedin 485.
Uricolyse 379.
Uroleucinsäure 37, 558.
Urolithiasis bei Diabetes 261.
Uroprotsäure 37.
Urotropin 486.
Urticaria urica 438.
Vaguskern, dorsaler und Glykosurie 170.
Venen bei Gicht 435.
Verdaulichkeit der Nahrung 50.
Verdaulichkeitstabelle 67.
Verdauungstrakt bei Diabetes 258.
Verseifung 45.
Viscerale Gicht 421.
Vitamine 24, 59.
Vitaminosen 24.
Voraussagetabellen von Harris und Benedict 7.
Wachstum und Umsatz 12.
Wadenkrämpfe bei Gicht 437.
Wärmeregulierung 11.
Wärmeregulierung, erschwerte, der Fetten 113.
Wasserretention durch Insulin 227.
Weir-Mitchell-Kur 63.
Winternitzsches Pankreasdiagnosticum 215.
Woodyattsche Formel 286.
Xanthin 374.
Xanthom 252.
Xanthoma diabeticum 250.
Xanthophyll und Xanthose 251.
Xanthoproteinreaktion 28.
Xanthosis diabetica 251.
Xylose 41, 344.
Zahncaries bei Diabetes 258.
Zahnfleisch bei Diabetes 258.
Zuckerarten im Diabetikerharn 226.
Zuckerausscheidung beim Diabetiker 226.
Zuckerdichtung der Niere 237.
Zuckermobilisation, extrainsuläre 168.
Zuckerstich 169.
Zuckervergiftung 253.
Zuckerwert der Eiweißkost 283.
Zunge bei Diabetes 259.
Zwischenstufen, extrainsuläre 194.
Zwischenstufen zwischen Glykosurie und Diabetes 306.
Zymase 42.

19. April 1973