

Diverse Berichte

Was ist Krankheit?

Referat nicht eingegangen.

J. Becker, Heidelberg

(6. Dezember 1956)

Drei Jahre Betatron-Therapie

Vortrag und Tonfilm

Im letzten Jahrzehnt hat die Industrie eine Anzahl Bestrahlungsgeräte mit Energien von mehreren Millionen Volt entwickelt. Als eines der interessantesten Geräte dieser Gattung darf das Betatron gelten.

Das von uns seit 1953 im Routinebetrieb angewandte Gerät stellt eine ausgereifte Konstruktion dar, die ganz auf die Bedürfnisse der Klinik zugeschnitten ist. Unsere dreijährigen Erfahrungen stützen sich auf rund 22 600 Einzelbestrahlungen an 767 Patienten. Die Möglichkeit einer leichten wahlweisen Entnahme von schnellen Elektronen und ultraharten Röntgenstrahlen wird bei dem Siemens-Betatron als besonders vorteilhaft angesehen.

Der Indikationsbereich für die Anwendung schneller Elektronen umfaßt eine große Zahl in Oberflächennähe gelegene Krankheitsherde. In unserem Falle waren es 86 % der für das Betatron ausgewählten Patienten. Die Toleranz des gesunden Gewebes ist nach unseren Beobachtungen bemerkenswert hoch, so daß wir den Eindruck gewonnen haben, daß die therapeutische Breite bei der Anwendung schneller Elektronen größer ist als bei den üblichen Röntgenstrahlen. Von großer Bedeutung scheint auch die Anwendung der Gittertechnik sowohl für schnelle Elektronen als auch für ultraharte Röntgenstrahlen zu sein.

Mit der Gittermethode konnten wir bei 78 Kranken, die nach den bisherigen schulmäßigen Vorstellungen als nicht mehr bestrahlbar galten, in rund 50 % der Fälle eine Tumorrückbildung erzielen. Die Bewegungsbestrahlung im Supervoltbereich gewinnt immer mehr Anhänger. Mit zunehmender Erfahrung gelang es, zusätzliche Bewegungsformen mit neuartiger Dosisverteilung bei den ultraharten Röntgenstrahlen und schnellen Elektronen durchzuführen. Wenn mit diesen hochentwickelten Geräten der modernen Technik auch nur wie mit den klassischen Röntgenapparaturen eine lokale Therapie betrieben werden kann, so sind die schnellen Elektronen wie auch die ultraharten Strahlen in einem begrenzten Indikationsbereich allen bisher angewandten Methoden gegenüber überlegen.

Natürlich sind diesen Vorzügen gegenüber die hohen Anschaffungs- und Betriebskosten sowie der recht große personelle Aufwand als ein gewisser Nachteil anzusehen. Die bisherigen Frühresultate auch bei fortgeschrittenen Fällen berechtigen aber zu der Feststellung, daß eine Supervoltapparatur in einer modernen, größeren Strahlenklinik nicht mehr zu entbehren sein wird.

Physikalische Eigenschaften der Betatronbestrahlung einschließlich ihrer therapeutischen Wirkung

Zum Verständnis der biologischen Wirkung energiereicher Strahlen und Korpuskeln ist die Kenntnis der physikalischen Primärvorgänge unerlässlich. Die energiereichen Röntgen- und Gammastrahlen dienen nur als Energieträger, die durch die bei der Absorption freiwerdenden Elektronen wirksam werden. Die Photo- und Comptonabsorption sowie die Paarbildung werden erläutert und die Bedeutung der energieabhängigen Absorptionsvorgänge für die Strahlentherapie herausgestellt.

Mit steigender Energie wird das Verhältnis der Absorption in Knochen und Weichteilen günstiger, oberhalb 1 MeV praktisch gleich, um bei höheren Energien wieder ungünstiger zu werden. Die Frage der relativen biologischen Wirksamkeit wird gestreift.

Die für die Therapie wichtigen Charakteristica der Dosenverteilung schneller Elektronen im Körper sind: 1. Die Eindringtiefe ist energieabhängig und definiert. 2. Der Dosisabfall wird mit zunehmender Energie flacher und ist von der Feldgröße abhängig. 3. Infolge Streuung verbreitert sich der Strahlenkegel pilzförmig nach der Tiefe zu. 4. Der Dosisanstieg hinter der Oberfläche ist nur bei kleinen Energien und großen Felddurchmessern ausgeprägt. 5. Die Energieabsorption in erg/gr. ist für Knochen, Muskel und Fett praktisch gleich.

Durch die größeren Streuwinkel im Knochen werden die Isodosen bei Therapie im Schädelbereich verzerrt. Die Isodosen bei Elektronentherapie der Kieferhöhlen werden aufgezeichnet. Die Dosisverteilung ist im Vergleich zu der 200-kV-Therapie wesentlich besser.

Die Dosisverteilung für eine 15-MeV-Gammastrahlung wird mit der einer 200-kV- und Kobalt⁶⁰-Strahlung verglichen und die für die Therapie günstigeren Faktoren herausgestellt.

Dr. K.-E. Scheer, Heidelberg

(6. Dezember 1956)

Strahlenbehandlung mit radioaktiven Implantationen

Referat nicht eingegangen.

Auszug aus dem Vortrag von Herrn Dr. Th. Fliedner, gehalten am 6. Dezember 1956 im Naturhistorisch-Medizinischen Verein zu Heidelberg.

Über den Angriffsort der Strahlenschädigung am Regelmechanismus des weißen Blutbildes

Unmittelbar nach einer Ganzkörperbestrahlung werden im Knochenmark der Versuchstiere (Ratten) rhythmisch in Schüben ablaufende Zirku-

lationsstörungen am Sinussystem beobachtet, denen gleichgerichtete Granulocytenchwankungen im peripheren Blut zugeordnet werden können. Während bei den ersten Schüben eine Erweiterung der Sinus im Vordergrund steht, kommt es bei späteren Schüben infolge der zunehmenden Wandschädigung zu Odemen, Hämorrhagien und Fetteinlagerung mit Zell-dissoziation, Zellzerstörung und Auflockerung der Markstruktur.

Daneben ist die direkte Strahlenwirkung auf die Markzellen von Bedeutung.

Voraussetzung für die Blutzellregeneration ist vor allem die Wiederherstellung einer normalen Sinusstruktur im Knochenmark.

Die beschriebenen Befunde werden an Hand von zahlreichen Mikroaufnahmen noch näher erläutert.

Dr. E. Schick, Heidelberg

(6. Dezember 1956)

Strahlenbehandlung der Blasentumoren mit radioaktiven Isotopen

Referat nicht eingegangen.

Dr. G. Clauser, Freiburg

(17. Januar 1957)

Psychologische Probleme der Arzneibehandlung

Referat nicht eingegangen.

Prof. Dr. H. Weinert

(29. Januar 1957)

Neue Deutungen eiszeitlicher Kunstschöpfungen

Referat nicht eingegangen.

Prof. Dr. W. Heubner

(7. Februar 1957)

Arzneikombinationen

Referat nicht eingegangen.

Prof. Dr. M. Tausk, Utrecht

(21. Februar 1957)

Beiträge der Endokrinologie zum Verständnis einiger Fragen der allgemeinen Pathologie

Referat nicht eingegangen.

Zur Frage der Determination des Geschlechts beim Wirbeltier

Die zusammenfassende Darstellung einiger wichtiger Fakten zum Problem der Determination und Differenzierung des Geschlechts beim Wirbeltier soll zeigen, daß die Bestimmung des Geschlechts bei den Wirbeltieren entgegen der üblichen Meinung nicht nach dem einfachen Schema der rein genotypischen Geschlechtsbestimmung bei vielen Insekten (*Drosophila*, *Abraxas*), das genetisch als Rückkreuzung auf dem Vorhandensein eines Heterochromosomenpaares beruht, erfolgt.

Bei den Wirbeltieren schalten sich in die Entwicklung der Gonaden und die Differenzierung der Keimzellen Faktoren ein, die in der Lage sind, die Wirkung der Geschlechtsrealisatoren des Genoms zu verdecken. — Abgesehen davon gibt es bei den Knochenfischen und den Cyclostomen obligatorische Zwitter, für die der Modus der genotypischen Geschlechtsbestimmung natürlich ausfällt.

Die Gonaden der Tetrapoden entwickeln sich aus zwei verschiedenen Gewebeanteilen: Der Cortex (Rinde) entsteht aus einem Teil des dorsalen Peritonealepithels beiderseits des Mesenteriums. Dieser Anlagenteil der Keimdrüse bildet eine Ausbuchtung, in die Urnierenblastemzellen einwandern, die sich zur Medulla (Mark) zusammenschließen. Die Urkeimzellen liegen schon vor Beginn der Gonadendifferenzierung in dem Teil des Peritonealepithels, das in die Gonade einbezogen wird. Entwickelt sich dieser Anteil stärker als der medullare, dann bleiben sie hier liegen, vermehren sich und werden zu Oozyten. Wächst jedoch der medullare Anteil stärker heran, so wandern die Keimzellen in diesen Bereich ein, verlassen also den Cortex. In der Medulla differenzieren sie sich zu Spermatozyten. Bei hermaphroditen Fröschen hat man zeigen können, daß die Keimzellen in den verschiedenen Zonen jeweils in dem stärker entwickelten Anteil lagen und dementsprechend z. T. als Oozyten, z. T. als Spermatozyten ausgebildet waren. — Zwar liegen die genauesten Untersuchungen an Amphibien vor, doch besteht kein Zweifel, daß grundsätzlich die Verhältnisse bei Sauropsiden und Mammaliern nicht anders sind. Für die Fische ist die Frage, ob sich die Gonade aus zwei Anteilen entwickelt, noch nicht geklärt.

Die Entwicklung des Geschlechts beim Wirbeltier hängt also offenbar von dem stärkeren Wachstum des corticalen (Ovarbildung) oder des medullaren (Hodenbildung) Anteils der Gonadenanlage ab. Die genetische Konstitution der Keimzelle entspricht zwar im allgemeinen — wenigstens bei den Warmblütern — der Qualität der Keimdrüse. Ob aber eine UKZ zu einer Spermazelle oder zu einer Eizelle wird, ist gänzlich unabhängig von ihrem Chromosomensatz; es hängt ausschließlich von dem Ort in der Gonade ab, in dem sie zur Differenzierung kommt. — Damit ist ein wichtiger Unterschied zum Geschlechtsbestimmungsmodus der Insekten festgestellt, bei denen eine Keimzelle mit xy (*Drosophila*) eben nur Spermazyten hervorbringen kann.

Bei der Entwicklung eines Hodens oder eines Ovars sind normalerweise genetische Faktoren entscheidend. Andererseits greift in die Geschlechtsentwicklung jeder Faktor ein, der den einen Anteil der Gonadenanlage unter-

drückt, bzw. den andern stimuliert. Sind nun Umweltfaktoren bekannt, die dazu in der Lage sind? Bei Amphibien, und zwar auch bei solchen Arten, bei denen ein Geschlechtschromosomenmechanismus nachgewiesen werden konnte, kann Einfluß hoher Temperatur auf die Keimentwicklung zu einem Überwiegen der Männchen bis zu 100 % führen. Niedrige Temperatur führt zunächst zu Tieren mit Ovarien, von denen unter Normaltemperatur aber die genetischen Männchen wieder Hoden bekommen. Bei der überhöhten Temperatur dürfte die Entwicklung des Cortex gehemmt sein, dadurch überwiegt das Medullargewebe und zieht die Keimzellen an sich; bei niedriger Temperatur wird die Medulla unterdrückt, aber nicht vollständig. Nur in dem engen Bereich der ökologischen Normaltemperatur setzt sich die genetische Konstitution durch.

Als zweiter sicher nachgewiesener Faktor, der auf die Entwicklung der Keimdrüsen in qualitativer Hinsicht einen Einfluß ausübt, ist bereits seit 1882 (Pflüger) die Überreife von Eiern (verzögerte Besamung) bekannt. Sie führt zur Ausbildung von Hoden. Wir sehen daraus, daß Außeneinflüsse sich gegen die genetische Konstitution durchsetzen können. Andererseits ist uns bekannt, daß bei den meisten Wirbeltieren ein Geschlechtsverhältnis von annähernd 1:1 vorhanden ist, eine Tatsache, die sich nur mit Hilfe des genetischen Rückkreuzungsschema, d. h. mit einem Heterogametiemechanismus erklären läßt. Der cytologische Nachweis von Geschlechtschromosomen ist — vor allem bei den Kaltblütern sehr schwierig, so daß die Angaben über Chromosomenanzahl und Heterochromosomen sehr widersprechend sind für viele Arten. — Der Heterogametiemechanismus läßt sich aber mit einer Methode nachweisen, die in besonderem Maße den Unterschied zu den Insekten zeigt, nämlich durch die Kreuzung genetisch gleichgeschlechtlicher Tiere. Das ist möglich durch Umwandlungstiere, die entweder spontan auftreten (Fische, Amphibien, Vögel), oder die künstlich durch Temperaturbehandlung, Hormonapplikation, frühzeitiger Transplantation gegengeschlechtlicher Keimdrüsenanlagen oder Aktivierung des Bidrerschen Organs der Kröten hergestellt wurden. Paart man z. B. ein normales Männchen von Pleurodeles mit einem genetischen Männchen, das durch Hormonbehandlung zu einem Weibchen verändert wurde, so bekommt man rein männliche Nachkommenschaften, da die Keimzellen der Männchen nur X-Chromosomen tragen (bei den Urodelen sind die Männchen homogamet) und dementsprechend xx mit xx gepaart wurde. Entsprechende Versuche sind bei Fischen, Amphibien und Vögeln in großem Umfang vorgenommen worden; sie haben das Vorhandensein von Geschlechtschromosomen eindeutig genetisch belegt.

Aber die genetischen Faktoren bestimmen nicht, ob aus einer UKZ sich männliche oder weibliche Keimzellen bilden werden. Sie wirken fördernd oder hemmend auf ein System, das, offenbar gegeneinanderwirkend, in den beiden Anteilen der Gonade zu suchen ist. Es ist naheliegend, dabei an die uns bekannten Geschlechtshormone zu denken. Jedoch lassen sich zu dem Zeitpunkt, zu dem sich die Gonaden differenzieren, Geschlechtshormone nicht nachweisen. E. Witschi, dem wir wichtige Untersuchungen über die Gonadenentwicklung und hormonale Beeinflußbarkeit verdanken, postuliert daher das Vorhandensein sog. embryonaler Sexualhormone (Cortexin und Medullarin). Sie konnten bisher nur indirekt, z. B. durch Parabioseversuche an Amphibien wahrscheinlich gemacht werden.

Andererseits sind die uns bekannten Sexualsteroiden durchaus in der Lage, die Ausbildung des Geschlechts qualitativ zu beeinflussen. Bei den Säugetieren werden allerdings die Keimdrüsen selbst nicht betroffen. Bei Vögeln ist nur das weibliche Hormon im Sinne einer Umbildung wirksam. Das genetische Geschlecht der Männchen setzt sich aber nach dem Schlüpfen selbst bei weiterer Hormonbehandlung durch, so daß aus den Ovarien Hoden werden. Die Umstimmung ist also nicht vollständig. — Bei den Amphibien lassen sich zwei Gruppen unterscheiden: Erstens die Raniden, die empfindlich auf männliche Hormone reagieren. Weibliche Keime und Larven können dauerhaft zu funktionsfähigen Männchen werden. Zweitens die Urodelen und primitiven Anuren (z. B. *Xenopus*), bei ihnen wirken nur weibliche Hormone im Sinne einer dauerhaften Umbildung. Weibliche Keime können durch männliches Hormon nicht beeinflußt werden. Allerdings zeigen entwicklungsphysiologische Versuche, daß Transplantation gegen geschlechtlicher Keimdrüsenanlagen in sehr junge Keime zu Vermännlichung führen kann. Da die Versuche mit Sexualsteroiden ebenfalls auch mit frühesten Keimen durchgeführt wurden, ist die Annahme naheliegend, daß bei den Transplantationen andere Faktoren wirksam sind, vielleicht die oben erwähnten embryonalen Geschlechtshormone. — Bei den Fischen wurden ebenfalls Arten, die auf Androgene reagieren und solche, die nur auf Östrogene ansprechen, gefunden.

Es muß nun noch darauf hingewiesen werden, daß die unterschiedliche Beeinflußbarkeit durch die beiden Hormonqualitäten bei verschiedenen Gruppen und Arten der kaltblütigen Wirbeltiere (in gewissem Sinne auch der Vögel) mit anderen Phänomenen der Sexualität korreliert zu sein scheinen. Die durch Östrogene beeinflussbaren Arten sind, soweit sie daraufhin untersucht sind, im weiblichen Geschlecht heterogamet, im männlichen homogamet (Vögel, Urodelen); außerdem sind die Urodelen im Gegensatz zu den Raniden durch Außeneinflüsse in der Ausbildung ihres Geschlechts sonst nicht beeinflussbar, ihre Geschlechtsbestimmung ist relativ stabil, die der Raniden aber labil. Bei den Raniden andererseits ist das männliche Geschlecht heterogamet, das weibliche homogamet.

Diese Korrelationen zwischen Verteilung der Heterochromosomen auf die Geschlechter, Beeinflußbarkeit durch bestimmte Hormonqualitäten und der Stabilität der Determination des Geschlechts wurden bisher noch kaum beachtet.

Insgesamt muß darauf hingewiesen werden, daß die Verhältnisse bei der Geschlechtsbestimmung und -entwicklung der Wirbeltiere mit denen bei den Insekten nicht verglichen werden kann, wie das auch heute noch häufig in Lehrbüchern geschieht.

Prof. Dr. Helmut Haselmann

(4. Juni 1957)

Fernsehen als Hilfsmittel der Mikroskopie

(mit praktischen Vorführungen)

Als „Fernseh-Mikroskop“ wird üblicherweise eine Anordnung bezeichnet, bei der das mikroskopische Bild nicht durch direkten Einblick in die Mikroskopokulare, durch Mikroprojektion oder auf dem Umweg über die

Mikrophotographie mit rein optischen Hilfsmitteln zur Wahrnehmung gebracht wird, sondern bei der vielmehr das mikroskopische Bild entsprechend dem Verfahren beim Fernsehen durch punktweise Abtastung in eine zeitliche Folge elektrischer Impulse verwandelt wird, die nach geeigneter elektronischer Verarbeitung schließlich wieder auf dem Bildröhrenschirm eines Fernsehempfängers oder Fernsehprojektors zu einem Bild zusammengesetzt dem Beobachter dargeboten oder unter Umständen auch einer andersartigen, vorzugsweise quantitativen Auswertung zugeführt wird. Die praktische Durchführung erfolgt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle völlig entsprechend dem Vorgehen beim öffentlichen Fernsehen oder beim sogenannten Industrie-Fernsehen in der Weise, daß ein reelles, hier allerdings vom Mikroskop erzeugtes Bild auf der Auffangfläche der Bildaufnahme-röhre einer Fernsehkamera entworfen wird. Das Mikroskop tritt somit hier an die Stelle des sonst in Verbindung mit der Fernsehkamera benützten Photoobjektivs in seiner Funktion als bilderzeugendes System.

Bei einer weiteren, jedoch nur sehr selten und dann überwiegend für quantitative Auswertung gebräuchlichen Anordnung, dem „Flying-spot-Mikroskop“, erfolgt die punktweise Aufgliederung des Informationsinhaltes des mikroskopischen Bildes in der Weise, daß der Leuchtschirm einer Fernsehbildröhre in der Bildebene des Mikroskops angeordnet und auf diesem Leuchtschirm ein Leuchtpunkt (= flying spot) rasch zeilenweise über das gesamte Bildfeld bewegt wird. Dieser Bildschirm mit dem „flying spot“ wird nun durch den, gegenüber der normalen Mikroskopverwendung in entgegengesetzter Richtung benützten Strahlengang in das Objekt abgebildet. Somit wird dieses durch einen entsprechend verkleinerten Leuchtpunkt in zeilenweiser Abtastung durchleuchtet. Ein unter dem Objekt angebrachtes optisches System bildet das Objekt auf einen Strahlungsempfänger (z. B. Elektronenvervielfacher) ab, und je nach der Durchlässigkeit derjenigen Objektstelle, auf die der Leuchtpunkt gerade trifft, wird ein elektrischer Impuls entsprechender Größe entstehen. Die zeitliche Folge dieser elektrischen Signale entspricht dann in ihrer Zuordnung zum Informationsinhalt des mikroskopischen Bildes völlig derjenigen, die eine in der Bildebene des Mikroskops angeordnete Fernsehaufnahmeröhre liefern würde.

Die Vorteile einer fernsehmikroskopischen Anordnung sind in den Eigenschaften der elektronischen Bildübertragung begründet. Dabei steht an erster Stelle die hier gebotene Möglichkeit einer „Lichtverstärkung“. Eine solche ist dem Gesetz von der Konstanz des Strahlenflusses zufolge mit optischen Mitteln allein nicht zu erreichen. Die Umformung des Informationsinhaltes des mikroskopischen Bildes in elektrische Signale dagegen erlaubt, diese zu verstärken und somit im Zuge der Bildübertragung Energie zuzuführen. Diese zusätzliche Energiezufuhr aber macht sich letztlich bei der Rückverwandlung in ein optisches Bild als Lichtverstärkung bemerkbar. Deren praktisch realisierbare Werte liegen so hoch, daß dadurch bereits der Einsatz des Fernsehmikroskops hinreichend begründet wird.

Die Demonstration des mikroskopischen Bildes vor einem großen Beobachterkreis (etwa im Hochschulunterricht) wird üblicherweise in der Form der Mikroprojektion durchgeführt, es wird also dabei das Bild vom Mikroskop auf einen Projektionsschirm geworfen. Das Verhältnis von abgebildeter Objektfläche zur Projektionsbildfläche wird aber bei größeren Abbildungsmaßstäben so groß, daß zur Erreichung eines einigermaßen ausrei-

chend hellen Projektionsbildes eine außerordentlich intensive Objektbeleuchtung erforderlich ist. Dadurch wird aber selbst bei völliger Ausschaltung des unsichtbaren Lichts (insbesondere also der längerwelligen Wärmestrahlung) die Objektbelastung durch Absorption im Objekt so groß, daß dies zu Schädigungen, in extremen Fällen sogar zur Zerstörung des mikroskopischen Präparates führen kann. Bei mikroskopischen Abbildungsverfahren mit schlechter Lichtausbeute, wie Dunkelfeld, Phasenkontrast, Polarisations- oder Fluoreszenz-Mikroskopie reicht zudem bei den verfügbaren Lichtquellen und bei stärkeren Vergrößerungen die Beleuchtungsstärke nicht aus, um ein ausreichend großes Projektionsbild von genügender Helligkeit zu erzeugen. Die Eigenschaften der fernsehmikroskopischen Anordnung dagegen erlauben die Übertragung eines mikroskopischen Bildes bei beliebiger Vergrößerung (selbstverständlich aber im Rahmen der förderlichen Vergrößerung) und mit jedem Abbildungsverfahren. Da man an eine Fernsehanlage praktisch beliebig viele Sichtgeräte anschließen kann, bedeutet dies, daß man jedes subjektiv beobachtbare mikroskopische Bild in einem oder auch in mehreren, gegebenenfalls räumlich weit getrennten, unverdunkelten Räumen einem beliebig großen Beobachterkreis gleichzeitig demonstrieren kann. Die Objektbelastung bleibt dabei so niedrig, daß selbst lebende Objekte bei starken Vergrößerungen gezeigt werden können. Hinzu kommt noch als wesentlicher weiterer Vorteil, daß der Bildkontrast, ein wesentliches Problem einer jeden mikroskopischen Abbildung, reguliert und insbesondere auch in erheblichem Maße gesteigert werden kann. Die technisch ohne weiteres gegebene Möglichkeit einer weiten räumlichen Trennung von Bildaufnahme und Bildwiedergabe und des Anschlusses mehrerer verschiedener, etwa mit verschiedensten optischen Geräten verbundener Fernsehkameras an die gleiche Anlage erweitern noch die für den Unterricht wertvollen Eigenschaften des Fernsehmikroskops. Die Tatsache schließlich, daß durch Verwendung infrarot- und ultraviolett-empfindlicher Bildaufnahmeröhren mikroskopische Bilder, die mit unsichtbarem Licht erzeugt werden, auch ohne den Umweg über die photographische Aufnahme beobachtet werden können, sichern dem Fernsehmikroskop auch Anwendungsbereiche in der Wissenschaft und in der Technik.

Das im Rahmen des Vortrags praktisch demonstrierte Fernsehmikroskop, an dem eine größere Anzahl von Fernseh-Sichtgeräten und ein Fernsehprojektor angeschlossen waren, wurde unter Verwendung der Industriefernseh-Anlage der Firma Siemens und Halske AG. unter maßgeblicher Mitwirkung des Vortragenden im Mikrolaboratorium der Firma Carl Zeiss, Oberkochen, entwickelt.

Dr. G. Ruffler

(18. Juni 1957)

Initiale Hindernisse und Widerstände in der psychotherapeutischen Behandlung körperlich Kranker

Referat nicht eingegangen.

Anorexia nervosa unter psychosomatischem Aspekt

Vortrag erschienen in extenso in Medizinische Klinik 53, 1985, 1958.

Prof. Dr. A. Mitscherlich

(18. Juni 1957)

Neuere pathogenetische Fragestellungen in der psychosomatischen Klinik

In den allgemeinen theoretischen und arbeitshypothetischen Überlegungen der psychosomatischen Medizin nimmt die menschliche Emotionalität eine zentrale Stellung ein. Es besteht die Annahme, daß sie in der Pathogenese krankhafter Veränderungen des Körpergeschehens eine von Fall zu Fall unterschiedlich gewichtige Bedeutung einnimmt.

Emotionalität steht einerseits in unmittelbarem Zusammenhang mit den Vorgängen der Realitätswahrnehmung und -verarbeitung, andererseits ist sie Repräsentanz des Triebgeschehens, also von intrasubjektiven Lebens- und Erlebnisvorgängen. Beide Prozesse können sowohl bewußt wie unbewußt ablaufen.

Emotionen lassen sich als ein psychosomatisches Simultangeschehen definieren; es gibt keine emotionelle Erregung ohne simultane Körpererregung. Psychische und somatische Abläufe folgen weitgehend je eigenen Regelgesetzen, aber über die Emotionalität bleiben die psychischen Abläufe dem somatischen Funktionskreis verbunden und wirken leistungsmodifizierend in ihn hinein. Das Wort „psychosomatisch“ bezeichnet einen psychophysischen Wechselwirkungsvorgang. Um ihn zu erfassen, ist ein neuer, der somatischen Medizin nicht bekannter Zugangsweg erforderlich: die Wissenschaft des Erlebnisgeschehens. Die psychosomatische Medizin muß die Geschichte, die Herkunft der psychosomatisch simultan wirksamen Erregungen erforschen. Das Ziel ist der Entwurf einer *geschichtlichen Biologie*, die auf die dualistischen Krücken zweier Regelungskreise (des somatischen und des psychischen) verzichten kann und damit zu einer Anthropologie im strengen Wortsinn beitragen wird.

Die differenzierteste Methode und Theorie, die die Psychosomatik zum Eindringen in die emotionalen Entwicklungsvorgänge vorfindet, ist die Psychoanalyse. Der Ansatz der psychosomatischen Medizin gilt vorerst einmal Krankheiten im Zustand relativer Reversibilität des pathogenetischen Geschehens und nicht den Krankheiten, bei denen das psychosomatische Simultangeschehen im Laufe der Entwicklung (durch Chronifizierung) unterbrochen wurde oder von Anfang an unterbrochen war.

Die Entwicklung des Konzeptes der psychosomatischen Medizin läßt sich am Beispiel des Magengeschwürleidens darstellen, das Forschungsgegenstand der neuen Richtung ist, seit es eine „Psychosomatik“ gibt.

Als somatische Ursache des Ulcusleidens wird eine überstarke HCL-Sekretion angesehen, die primär und vorwiegend unter nervöser Beeinflussung erfolgt. Wenn nervöse und emotionelle Erregung ein Vektor des

psychosomatischen Simultangeschehens ist, so drängt sich die Frage nach den Erlebnisgehalten dieser emotionellen Erregung auf.

Eine erste Aufklärung der erregenden Erlebnisinhalte suchte eine „Affektpsychologie“ zu erbringen, indem sie aktuelle Stress-Situationen betrachtete, die die Krankheitserscheinungen auslösten (SELYE). Unklar blieb der Grund der organischen Reaktionsbereitschaft. Der „Stress“ stellte einen Pauschalfaktor dar. Die psychologische „Auslösersituation“ selbst wurde mit naiver Unterschätzung der Komplexheit seelischer Vorgänge überhaupt nicht näher untersucht. Eine Affektpsychologie ist jedoch ohne eine Menschenkunde nicht praktikierbar.

Eine Fortentwicklung stellte die „Persönlichkeitstheorie“ von Flanders Dunbar dar. Man fand, daß bestimmte, charakterologisch ausgezeichnet erscheinende Typen besonders anfällig für bestimmte Krankheiten waren. Eine verlässliche Regelmäßigkeit des Zusammentreffens von Persönlichkeitsprofil und Krankheitsart ergab sich jedoch nicht; denn es war hier der Versuch unternommen worden, „eine einzelne Organmanifestation, eine Krankheitseinheit mit der wechselhaften, komplexen und vielfältigen Struktur der Persönlichkeit zu identifizieren“. (Margolin).

Der nächste Entwicklungsschritt führte dazu, daß die Statik des Persönlichkeitsprofils aufgebrochen wurde und man zum Verständnis der Genese der beobachteten charakteristischen Verhaltensformen zu kommen suchte. Franz Alexander brachte den Fortschritt in der Theoriebildung, indem er von der Momentbeobachtung des Experimentes zu einer mehrdimensionalen Orientierung übergang. Damit ist gemeint, daß einmal individuelle entwicklungsgeschichtliche Prozesse Beachtung fanden, zum anderen wurde auf die Tatsache abgehoben, daß Emotionalität sowohl bewußt wie unbewußt verlaufen kann.

Bei alledem ist für die psychosomatische Forschung als Entdeckung von großer Tragweite zu verbuchen, daß das psychosomatische Simultangeschehen offenbar emotionell gleichermaßen von Realerfahrungen wie von phantasierten, imaginierten Erlebnissen gesteuert werden kann, auch wenn diese in der Normalsituation des Lebens unbewußt bleiben, ja, daß die letzteren, da sie von der physiologischen Rhythmik: Spannung — erfüllende Entspannung ausgeschlossen sind, einen Dauer-Stress auf die gekoppelten physiologischen Abläufe entfalten und damit die chronische Störung des Leistungsgleichgewichts bewirken, die Pathogenese in Gang setzen.

Nach wie vor enthält das Problem der Spezifität seelischer Konstellationen für bestimmte Krankheiten viele ungelöste Fragen. Daß aber auch gerade hier aus der Synopsis der physiologischen und psychologischen Befunde ein Weg weiterführt, zeigen die Untersuchungen Mirsky's auf dem Gebiete der Ulcus-Forschung.

In jüngster Zeit fließen der psychosomatischen Medizin neue Anregungen durch die Erforschung des menschlichen Sozialverhaltens zu. Einerseits ist die Emotionalität des Menschen nicht auf endgültig definierte soziale Rollen festgelegt. Sie wird in dem Prozeß der Sozialisierung geprägt. Das soziale Verhalten ist dadurch charakterisiert, daß Emotionalität im Stil der zulässigen Äußerungsform gezeigt wird. Andererseits gibt es keine feststehende Umwelt für den Menschen, die seinen Triebbedürfnissen respondieren würde.

Zu der Außenseite des Affektverhaltens gehört die Innenseite der Affektverarbeitung. Die Affektverarbeitung geschieht in vielfältigen Bezügen zwischen triebgespeister Innenwelt und beschränkender sozialer Außenwelt. Hier entstehen die lebensgeschichtlich unvermeidbaren Konfliktfelder wie die zur Pathogenese führenden.

Wie die Verhaltensmechanismen im sozialen „Feld“ geprägt wurden, so können sie auch wieder durch emotionelle Erlebnisse korrigiert werden. Für die psychosomatische Therapie bedeutet das, daß frühere soziale Erfahrungen durch spätere überholt werden können, wodurch eine weniger konfliktgeladene emotionelle Lebensform ermöglicht wird.

Die Originalfassung, von der die vorstehenden Ausführungen eine Kurzfassung darstellen, ist in der Zeitschrift „Medizinische Klinik“, 53. Jahrg. (1950), Seite 165—171, erschienen.

Dr. H. Sitte

(2. Juli 1957)

Beiträge zur Ultra-Dünnschnitt-Technik

Referat nicht eingegangen.

Dr. A. Bohle

(2. Juli 1957)

Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Glomerulus

Referat nicht eingegangen.

Dr. H.-G. Lasch, Heidelberg

(23. Juli 1957)

Klinische Demonstration Strübing-Marchia-Faba-Micheli-Syndrom

Referat nicht eingegangen.

Prof. Dr. B. von Issekutz

(23. Juli 1957)

Leberstoffwechsel bei Diabetes mellitus

Referat nicht eingegangen.

Über die Begriffe Gesund und Krank

Eine Durchsicht der Definitionen der Begriffe Gesundheit und Krankheit in der Literatur zeigt, daß alle diese Definitionen entweder tautologisch oder utopisch sind. Aus diesem Grunde werden die Begriffe erneut untersucht. Es zeigt sich, daß beide Begriffe nicht naturwissenschaftlich sind, da sie nicht durch synthetische Definitionen geschaffen werden. Die Begriffe Gesund und Krank zeigen alle Übergänge bei willkürlicher Abgrenzung. Die Begriffe sind komplementär in dem Sinn, daß sie zwar Entgegengesetztes meinen, aber sich doch zu einem neutralen Befinden des Menschen vereinen können. Befinden ist der Urgrund des Krankseins, vom Patienten her gesehen. Nur sein Befinden beunruhigt ihn und treibt ihn zum Arzt. Von hier aus wird die Definition der UNO verständlich, wonach Gesundheit das vollständige Wohlbefinden des Menschen sei. Hinweis auf den Faktor der Euphorie beim Befinden des Menschen.

Eine Untersuchung der Etymologie der Worte Gesund und Krank zeigt vier Wurzeln dieser Begriffe in sprachlicher Hinsicht. 1. Eine somatische Wurzel, Beispiel krank von crankel, sich winden, schwach sein. 2. Eine sensorische Wurzel wie im russischen, wo krank (balnol) von Schmerz (bol) stammt. 3. Eine geistige und sittliche Wurzel, Beispiel ill = böse. 4. Eine soziale Wurzel, Beispiel sanus, das zugleich gesund, sauber und verständig heißt.

Der Versuch, eine regeltheoretische Ableitung von Gesundsein und Kranksein zu geben, mißlingt. Es ist auch hier Willkür, wann die Störung einer Funktion bzw. die Überschreitung des regelbaren Bereiches vom Menschen, dem diese Überschreitung geschieht, als Krankheit, wann noch als zumutbare Belastung empfunden wird. Jeder Reiz ist zugleich Störung. Leiden gehört zur Gesundheit. Hinweis auf die Rolle der Übung und des Trainings. Nur im Grenzfall des vollkommenen Kollapses ist deutlich, daß das Versagen einer Regelung zugleich auch Krankheit bedeutet.

Die Grenze zwischen Gesund und Krank ist willkürlich. Zwar gibt es in vielen Fällen eine naturwissenschaftliche Grundlage für die Diagnose der Krankheit, nämlich den abweichenden Befund. Aus der Theorie dieser Abweichungen aber und der Tatsache, daß fast alle Werte an menschlichem Leibe in weiten Normengrenzen schwanken, kann gezeigt werden, daß der naturwissenschaftliche Befund im allgemeinen nicht für die Diagnose des Krankseins ausreicht. Er tut dies nur in bestimmten Grenzfällen.

Die Grenze zum Kranken wird also durch andere Kennzeichen definiert. Diese sind: 1. Der Patient leidet, die Diagnose stützt sich also auf eine subjektive Empfindung. 2. Der Patient leistet seine soziale Pflicht nicht mehr, er ist nicht mehr arbeitsfähig, er stellt seine Tätigkeit ein. Dies ist ein typisch soziales Ereignis. Hierbei ist die Abgrenzung von Krankheit gegen andere soziale Versager schwierig. Ist altern z. B. Krankheit?

Krankheit betrifft also immer den ganzen Menschen und kann nie vom Organ her bestimmt werden. Krankheit ist nicht naturwissenschaftlich meßbar. Vielmehr bestimmt der Patient, wann er krank ist. Die Abnormität ist zwar ein mögliches, aber kein obligates Maß des Krankseins. Leib und Seele sind auch im Phänomen des Krankseins unzertrennlich und stehen in

Wechselwirkung. Man kann ohne Leiden einen Befund haben, man kann ohne Befund leiden, man kann sich durch Leiden einen Befund zuziehen. Aus diesen Gründen ist Krankheit immer ein psycho-somatisches Phänomen.

Gesundheit und Krankheit sind beide sozial bestimmt insofern als die Leistung des Menschen ein Spiegel seiner Gesundheit ist, als Fehlleistung mit Krankheit maskiert werden kann, als der Unwillen zur Leistung als Krankheit manifest werden kann.

Es wird auf die große Rolle der Begrifflichkeit von Gesund und Krank für das Rechtsleben hingewiesen. Der Begriff der Arbeitsfähigkeit ist unreal geworden. Wenn man also Krankheit in ein System einordnet, indem Kranksein belohnt wird, ist der Mißbrauch des Begriffs weder grundsätzlich kontrollierbar noch strafbar. Nur in besonders krassen Ausnahmen (beim faktischen Betrug) kann eine rechtlich einwandfreie Entscheidung gewonnen werden.

Bei der allgemeinen Perversion des Krankseins nimmt die Medizin immer stärker kriminalistische Züge an. Trotzdem ist der Erfolg derartiger kriminalistischer Bemühungen notwendigerweise gering.

Dr. R. N. Braun, Brunn a. d. Wild

(4. Dezember 1957)

Die Grundprobleme des ärztlichen Berufslebens und ihre Bedeutung für die medizinische Erziehung

Referat nicht eingegangen.

Dr. J. Krump, Heidelberg

(22. Januar 1958)

Über das Elektroencephalogramm in der Inneren Klinik

Referat nicht eingegangen.

D. Wittekind

(22. Januar 1958)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. K. Matthes)

Bemerkungen zur Anwendung der kombinierten Phasenkontrast-Fluoreszenzmikroskopie in der Cytologie

Betrachtungen über Aussichten und Möglichkeiten einer Kombination der beiden Mikroskopier-Verfahren

Seit Ende der 30er Jahre läßt sich ein gleichmäßiger Rückgang des Interesses für die Probleme der Darstellung lebender Zellen gegenüber neueren Methoden der Morphologie, vor allem der Histochemie und der Elektronenmikroskopie feststellen. Auch der Ausbau der Biochemie und der mit ihr

gegebenen Möglichkeiten, die Zusammensetzung von Zellfraktionen quantitativ zu bestimmen, läßt das Interesse an der Vitalfärbung erlahmen. Letztere Methode, die nach einem Wort von R. Keller zu Untersuchungen auf dem Grenzgebiet zwischen Morphologie und Biologie dient, litt und leidet auch heute noch unter dem Nachteil, kaum jeweils wirklich zuverlässige quantitative Resultate zu erbringen. Auch dieser Nachteil läßt sie gegenüber den erwähnten anderen, hier nicht näher bezeichneten neueren methodischen Möglichkeiten, in den Hintergrund treten.

Die letzten beiden Jahrzehnte haben uns eigentlich nur ein Verfahren von fundamentaler Bedeutung für die Untersuchung lebender Zellen geschenkt, nämlich die Phasenkontrast-Mikroskopie.

Wir gehen hier nicht im einzelnen auf die Interferenz- und Polarisations-Mikroskopie ein. Erstere Methode ist eine Variation der Phasenkontrast-Mikroskopie, die letztere nicht vornehmlich zur Untersuchung lebender Objekte geeignet.

Die Fluoreszenz-Mikroskopie fand ihren Eingang in die Cytologie etwa zur gleichen Zeit wie das Phasenkontrast-Verfahren, das von Zernicke 1934 entdeckt wurde. Als Methode der Vitalfärbung hat sie schon früh Beachtung gefunden, vor allem, weil die verwendeten Farbstoff-Konzentrationen so viel geringer sind als diejenigen der in der Hellfeld-Mikroskopie verwendeten Substanzen, und die Zellschädigung in erträglichen Grenzen bleibt, so daß das Weiterleben der Zelle und darüber hinaus auch oft die Zellvermehrung garantiert bleiben.

Der Nachteil der Fluoreszenz-Mikroskopie war lange Zeit — und ist es in vielen Fällen auch heute noch — unser Unvermögen, die mannigfachen Farbwechsel auf exakt definierbare Änderungen von Struktur und Funktion zu beziehen. Auch die Einführung differenzierter mikrospektrophotometrischer Methoden hat hier die Situation noch nicht grundlegend zu ändern vermocht.

Wenn man nun die Aussichten beurteilen will, die heute der Vital-Untersuchung von lebenden Zellen neben den oben erwähnten Methoden noch bleiben, so wird man zunächst versuchen können, mit einer Kombination von Darstellungsmethoden die Nachteile der Einzelverfahren möglichst weitgehend zu vermindern. Es erscheint nun naheliegend, zwei oder mehrere Methoden der Vitalbeobachtung möglichst eng miteinander zu kombinieren, so daß der Wirkungsbereich des einen Verfahrens dort beginnen kann, wo der des anderen aufhört. Dabei soll aber der Übergang aus der einen in die andere Betrachtungsweise kontinuierlich geschehen können. Ein Objekt, etwa ein kleines Granulum im Cytoplasma, soll grundsätzlich mit beiden Methoden gleichzeitig nachzuweisen sein. Die optische Qualität eines „Mischbildes“ muß nicht unbedingt der Qualität der Einzelkomponenten überlegen sein. Es kommt nur darauf an, daß sich durch gleichzeitige Darstellung die Identität einer Struktur beweisen läßt.

Dabei kann man die Phasenkontrast-Mikroskopie als Basismethode ansehen, da sie nur durch Eingriff in den Strahlengang des Mikroskops, ohne jede Beeinflussung des Objekts, sozusagen eine Bestandsaufnahme in der lebenden Zelle erlaubt. Fluorochromiert man nun das Objekt und beleuchtet es mit UV-Licht, so läßt sich feststellen, ob Zellstrukturen überhaupt Fluoreszenz zeigen, gegebenenfalls welcher Art sie ist, und ob ferner der Farbstoff selbst Änderungen in Struktur und Funktion des lebenden Objekts her-

vorrufft, wobei solche Änderungen durchaus mit der Neubildung fluoreszierender oder nicht-fluoreszierender Strukturen verbunden sein können. Letztere wird man registrieren, in geeigneten Fällen auch unter ständiger Kontrolle im Mikroskop in ihrer Entstehung beobachten können.

Schließlich erscheint die Kombinations-Methode geeignet, die Wirkung verschiedener Substanzen, körpereigener und körperfremder, in ihrem Einfluß auf die Morphologie, Darstellung und Funktion vitaler Zellen zu studieren.

Der Autor hatte unter Berücksichtigung der soeben angeführten Überlegungen die Schaffung eines geeigneten Kombinations-Mikroskopes angeregt. Die damit verbundenen technisch-konstruktiven Überlegungen und Arbeiten wurden von *Haselmann* durchgeführt. Die technischen Grundzüge des Kombinations-Mikroskopes, das von *Haselmann* und *Wittekind* beschrieben wurde (Z. Wiss. Mikroskopie 63, 216, 1957), wurden an Hand eines Schemas erläutert.

Beispiele der Anwendung der Kombination von Phasenkontrast- und Fluoreszenz-Mikroskopie

werden gegeben und mit farbigen Diapositiven belegt. Unter anderem läßt sich mit der Verbindung beider Mikroskopier-Arten nachweisen, daß die rotfluoreszierenden Granula in segmentkernigen Leukozyten nicht, wie von einigen Autoren angenommen, mit den neutrophilen Granula identisch sind, sondern daß es sich um de novo unter dem Einfluß des Farbstoffes (Acridinorange) entstandene Granula handelt.

Weiterhin werden Beispiele der kombinierten Mikroskopie gerade mit Hinblick auf die Entstehung und die biologische Bedeutung dieser Granulation, die mit der Krinom-Bildung nach *Chlopin* (1927) identisch ist, gegeben. Es handelt sich um Nukleoprotein-Acridinorange-Komplexbildungen, wobei der Nukleoprotein-Anteil auch mit bewährten Methoden der Histochemie nachgewiesen werden kann. Krinom-Bildung nach Anwendung von Acridin-Orange wird erläutert. Sie ist ausführlich anderswo publiziert worden. Die Fluoreszenz-Mikroskopie zeigt nun eine über Tage gleichbleibende Rotfluoreszenz dieser Granula, während im Phasenkontrast-Mikroskop deutliche Erscheinungen einer Verdichtung, wahrscheinlich auf Grund eines Wasserentzuges an den fluoreszierenden Substraten, zu erkennen sind. Ferner wird erstmals gezeigt, daß Tumorzellen wahrscheinlich in prinzipieller Analogie zu manchen Pflanzenzellen den Farbstoff in Vakuolen bis zur Rotfluoreszenz zu konzentrieren vermögen. Die verschiedene Beschaffenheit des Vakuolen-Inhaltes bei gleichbleibender Fluoreszenz ist im Phasenkontrast-Mikroskop nachweisbar. Die Farbstoff-Konzentration in Vakuolen konkurriert wahrscheinlich mit der in Granula. Das Phänomen different fluoreszierender Vakuolen ist nicht typisch für Tumorzellen. Man findet es auch, wenn auch selten, etwa in Mesothelien. In Tumorzellen tritt es nur quantitativ gehäuft auf. Die Vakuolen selbst können ursprünglich aus hypoxydotischer Ursache entstanden sein.

Nichtpsychotische seelische Störungen und ihre Bedeutung in der Begutachtung

Referat nicht eingegangen.

Regierungsmedizinalrat Dr. H. Mayser

(16. April 1958)

Weltgesundheitsstag 1958

Was leistet unsere Demokratie für unsere Gesundheit? — Zehn Jahre Fortschritt im Gesundheitswesen —

Referat nicht eingegangen.

A. Catsch

(21. Mai 1958)

Neuere Ergebnisse zur Frage der Therapie der Vergiftungen mit radioaktiven Stoffen

Bei der Therapie von Vergiftungen mit Radionucliden finden chelatbildende Substanzen, vor allem die Äthylendiamintetraessigsäure, in größerem Umfang Verwendung. Die bisher erzielten Ergebnisse sind jedoch insofern unbefriedigend, als 1) es bei mehreren Radionucliden nicht gelingt, ihre Konzentration im Skelett zu reduzieren und 2) die Effektivität im chronischen Stadium der Vergiftung gering ist bzw. vermißt wird.

Eine größere Wirksamkeit kann auf Grund theoretischer Überlegungen für solche Substanzen erwartet werden, die eine im Vergleich zur Äthylendiamintetraessigsäure höhere relative Chelatstabilität aufweisen, relativ in bezug auf konkurrierende körpereigene Reaktionspartner. In Untersuchungen an Ce^{144} erwies sich unter verschiedenen Chelatbildnern als äußerst wirksam die Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA). Bei frühzeitiger Verabreichung der DTPA können mehr als 90 %, bei später Zufuhr bis zu 40 % des inkorporierten Ce^{144} zur Ausscheidung gebracht werden. Die DTPA ist weiterhin bei prophylaktischer und peroraler Applikation wirksam und weist eine wesentlich größere therapeutische Breite als die Äthylendiamintetraessigsäure auf. Analoge Befunde konnten an Y^{91} erhoben werden.

Die DTPA scheint somit einen wesentlichen Fortschritt bei der therapeutischen Verwendung von Chelatbildnern darzustellen.

Entwicklung und Stand der quantitativen Strahlenbiologie

Obwohl die Wirkung des Sonnenlichts auf Organismen bereits im Altertum erkannt war, hat es im Vergleich zu anderen Wissenszweigen sehr lange gedauert, bis Ansätze zu quantitativen strahlenbiologischen Untersuchungen gemacht wurden. Erst im Anfang dieses Jahrhunderts erschienen einschlägige Arbeiten. Dabei ergaben sich alsbald Befunde, die zur Entwicklung quantitativer Hypothesen zwangen. Die erste der schwer verständlich erscheinenden Tatsachen bestand darin, daß ganz außerordentlich kleine Energiebeträge oft bemerkenswert große biologische Wirkungen hervorbringen, wenn sie in Form von Strahlung absorbiert werden. Die zweite auffällige Tatsache bestand in der Abhängigkeit der Zahl der einen bestimmten Effekt zeigenden Individuen von der Dosis, wenn man ein Kollektiv möglichst Gleicher bestrahlte. In dieser Lage sprach Dessauer 1922 den Gedanken aus, daß für das Zustandekommen des Kurvenverlaufs der nicht kontinuierliche, sondern quantenhafte Charakter des Vorgangs der Strahlenabsorption maßgebend sein könnte: die erste quantitative Hypothese in der Strahlenbiologie, die „Treffertheorie“. Nach dieser sollte es für das Eintreten des biologischen Effekts nötig sein, daß das bestrahlte Objekt eine bestimmte Zahl von Treffern in Form von Absorptionsereignissen erhält. 1926 kam Crowther darüber hinaus zu dem Gedanken, daß man außer der Zahl der im biologischen Objekt notwendigen Treffer aus dem Kurvenverlauf und der Dosis auch ein Volumen berechnen kann, in dem mit der Wahrscheinlichkeit eins die geforderte Zahl von Treffern erfolgt. Damit schuf er die „Trefferbereichstheorie“, die zweite der quantitativen Hypothesen in der Strahlenbiologie. Später kam Holweck zu der Forderung, daß dem Treffbereich irgendeine biologische Struktur oder Funktionseinheit, vielleicht von solcher Kleinheit, entsprechen müßte, daß man sie mit anderen Mitteln nicht beobachten kann. Nach einer ganz anderen Anschauung sollte die Energieabsorption nicht im Treffbereich selbst zu erfolgen brauchen, sondern auch in einiger Entfernung von diesem vor sich gehen können. Da biologische Objekte meist einen hohen Wassergehalt aufweisen, stellte man sich vor, daß durch Strahlung im Wasser erzeugte sehr reaktionsfähige Produkte als Energieträger auf dem Wege der Diffusion an die Treffbereiche gelangen und dort wirken könnten. Doch zeigte sich in der Folgezeit, daß die Hypothese der „indirekten Wirkung“ sicher von großem Wert für die Strahlenbiologie ist, daß aber dem Wirkungsmechanismus über diffusible Energieträger nicht eine überwiegende Bedeutung zukommt. Versuche ergaben eine Wanderweite der diffusiblen Agentien von nur etwa 30 Å. Eine solche Entfernung ist aber bei sinnvoller Anwendung der Treffbereichstheorie auf lebende Systeme beinahe vernachlässigbar, weil sie mit den Abmessungen der Treffbereiche vergleichbar ist. Ebenso ist die gut bekannte Tatsache der Energieübertragung zu berücksichtigen, die in vielen lebenden Systemen intra- und intermolekular auf Entfernungen von etwa 100 Å stattfindet. Untersuchungen mit der Methode der Mikrowellenspektroskopie zeigten, daß durch Bestrahlung biologisch wichtiger Stoffe wie auch lebenden Gewebes sehr langlebige paramagnetische Absorptionen erzeugt werden.

Kinetik der Cholinesterasen und ihre pharmakologische und klinische Bedeutung

Die Cholinesterasen (ChE) nehmen in der Diagnostik und Therapie heute einen festen Platz ein. Wir unterscheiden zwei Arten, die sogenannte Acetylcholinesterase (ChE I) und die sogenannte Butyrylcholinesterasen (ChE II), von denen nur die erste für die Inaktivierung des Überträgerstoffes Acetylcholin an seinen Wirkorten, wie Muskelendplatten, Ganglien des vegetativen Nervensystems, bestimmten Synapsen des Zentralnervensystems, verantwortlich sein sollen.

Die Kinetik der Substratspaltung und Hemmung ist recht kompliziert und kann nicht mit der einfachen Theorie der Zwischenreaktionskatalyse nach *Michaelis* und *Menten* erklärt werden. Die ChE besitzen die gemeinsame Eigenschaft, daß sie durch ihre Substrate gehemmt werden. Diese Selbsthemmung oder, wie sie auch genannt wird, „Autokatastase“ ist teilweise sehr stark; sie ist abhängig von der Art der ChE und der Art des Substrats. Die Formalkinetik läßt sich mit erweiterten Gleichungssystemen recht befriedigend beschreiben. Bei Serienuntersuchungen, bei denen nur eine Substratkonzentration benutzt wird, können durch die komplexen Verhältnisse völlig falsche Ansichten über die Aktivität der Fermente *in vivo* und über die Affinität von Hemmstoffen zu den ChE führen. Da viele Substanzen nicht nur die Spaltung sondern auch die Autokatastase hemmen, können sich die Wirkungen überlagern und beeinflussen die allein direkt meßbare Bruttoreaktionsgeschwindigkeit der Spaltung u. U. nur wenig oder beschleunigen sie sogar. Ohne genaue Analyse ist der Vergleich der *in vitro*- und *in vivo*-Aktivität von ChE-Hemmstoffen nicht zulässig.

Auch die klinische Bestimmung der Cholinesterasen im Blut sind vom theoretischen Standpunkt häufig kritisch zu betrachten. So wird z. B. immer wieder vorausgesetzt, daß eine Beziehung zwischen der Aktivität der Serum-ChE und dem Tonus des vegetativen Nervensystems besteht. Eine direkte Abhängigkeit liegt zweifellos nicht vor.

Dr. Paul Neumann

(11. Juni 1958)

Pflanzenschutzmittelrückstände und ihre Bedeutung für die Ernährung

Die in Laienkreisen oft erhobene Forderung nach absolut ungiftigen Pflanzenschutzmitteln ist nicht erfüllbar, weil es meistens gerade diese Giftwirkung ist, die den Parasiten oder Schädling vernichten soll. Da aber die Empfindlichkeit der einzelnen Lebewesen — Tiere und Pflanzen — gegen ein Gift recht verschieden sein kann, kommt es in der Pflanzenmedizin genau wie in der Human- und Veterinärmedizin sehr darauf an, solche Behandlungsmittel zu finden, die zwar einen hohen Grad von Giftigkeit für

den Parasiten besitzen, für den Patienten, das ist hier die zu schützende Pflanze jedoch, möglichst wenig giftig sind. Von einem Pflanzenschutzmittel muß aber darüber hinaus noch geringe Giftigkeit gegen Menschen und Haustiere verlangt werden, denen die behandelten Pflanzen zur Nahrung dienen sollen, doch läßt sich diese Forderung leider in vielen Fällen nicht in der gewünschten Weise verwirklichen. In großer Dosis sind alle Mittel auch für Mensch und Haustiere und die zu schützende Pflanze schädlich, weshalb die Vorschriften über den Gebrauch der Pflanzenschutzmittel streng zu beachten sind.

Nun hat sich für Pflanzenschutzmittel noch eine weitere Forderung in den Vordergrund geschoben, nämlich die nach Dauerwirkung, d. h. das Pflanzenschutzmittel soll bei guter Haftfähigkeit nicht nur im Augenblick der Anwendung wirken, sondern Schädlinge und Parasiten auch in der Folgezeit noch abtöten. Vom Standpunkt des Pflanzenschutzes allein sollte diese sog. Rückstands- oder Residualwirkung möglichst lange vorhalten. Dem entgegensteht aber die Forderung des Verbrauchers, dem solche Fremdstoffe auf dem Erntegut in jedem Falle unerwünscht sind, da diese mit der Nahrung in Mensch und Tiere gelangen und dort Giftwirkungen hervorrufen können. Auch den Pflanzen selbst drohen von den Rückständen unter Umständen Gefahren. Die Erforschung der Pflanzenschutzmittelrückstände, der Ursachen ihrer Haltbarkeit und ihres Schwindens ist also von großer Bedeutung.

I. Pflanzenschutzmittelrückstände auf den Kulturpflanzen

Fungizide und Bakterizide bereiten in dieser Hinsicht wenig Sorge, da ihre Giftigkeit für Mensch und Haustiere bei den im Pflanzenschutz gebräuchlichen Konzentrationen im allgemeinen gering ist.

Das für Algen und Pilze hochgiftige Kupfer wird für höhere Pflanzen und Tiere als Spurenelement dringend gebraucht. Mengenmäßig scheinen seine Rückstände nicht sehr ins Gewicht zu fallen, denn selbst bei der am ausgiebigsten mit diesem Fungizid behandelten Pflanze, der Weinrebe, war nach den üblichen Behandlungen keine Beeinträchtigung der Traubensaftgärung festzustellen, die doch wesentlich vom Gedeihen der Hefepilze abhängt. Von Schwefelmitteln und Harnstoffderivaten scheinen keine besonderen Gefahren zu drohen.

Schwere Gifte sind allerdings die Quecksilbermittel, die aber, sofern sie als Beizmittel für Saatgut angewandt werden, im Boden und in der Samenschale bleiben. Über ein Auftreten im Gewebe der neuen Pflanze und in den Früchten ist nichts bekannt. Zwar dringen die zur kurativen Behandlung des Obstschorfes bestimmten quecksilberhaltigen Fungizide in die Pflanze ein, doch sind sie amtlich nur vor der Blüte zugelassen, so daß eine Aufnahme durch Genuß der Früchte unwahrscheinlich ist.

Sehr viel ernster liegen die Dinge bei Insektiziden und Akariziden, unter denen sich eine Anzahl schwerster Gifte für Mensch und Tier finden, und auch die Pflanzenhormonpräparate, die in geringsten Mengen das vegetative und generative Wachstum der Pflanzen beeinflussen und als Unkrautbekämpfungsmittel, zur Stecklingsbewurzelung und zur Regulierung der Blüten- und Fruchtentwicklung verwendet werden, scheinen keineswegs ganz so harmlos zu sein, wie man anzunehmen vielfach geneigt war.

Wo keine direkte Wirkung auftritt, können doch Vermehrungspotential und Krankheitsanfälligkeit der Nachkommenschaft beeinflusst werden.

Wieviel Rückstand noch als tragbar angesehen werden kann richtet sich wesentlich nach dem Giftigkeitsgrad des Wirkstoffes, dem Wirkstoffgehalt des Mittels und der geringsten noch einen guten Bekämpfungserfolg verbürgenden Präparatmenge. Die tatsächlichen Rückstandsmengen aber werden von einer Vielzahl meist zusammen wirkender Faktoren bestimmt. Außer Benetzungs- und Haftvermögen, die beide durch geringe Zusätze beträchtlich erhöht werden können, spielt die Verdampfbarkeit eine große Rolle. Je flüchtiger der Wirkstoff, um so früher wird er von der Pflanze verschwunden sein. Es verhalten sich die Dampfdrucke von DDT:Hexa:Lindan:Parathion (Wirkstoff des E 605) wie 1:6:63:100. Parathion wird also am schnellsten verdampfen. Trotzdem konnten in intensiv gespritzten Citrusanlagen nie mehr als 0,05 mg je Kubikmeter Luft nachgewiesen werden. DDT ist von den genannten Mitteln das Berührungsinsektizid mit der größten Dauerwirkung, wobei reines DDT noch stabiler ist als das technische Produkt. Je nach der Anwendungsform, ob Staub, Spritzemulsion, Netzpulveremulsion, sind die Rückstände verschieden, und sogar das Stäuben bzw. Spritzen vom Flugzeug aus erbrachte andere Rückstandsmengen, als die Ausbringung vom Boden her. Lösungs- und Suspensionsmittel sind von Bedeutung, desgleichen die Anwendungsdosis. Je größer diese ist, um so größer sind die Rückstandsmengen und um so länger dauert die Nachwirkung an. Größere Dosis bringt aber auch stärkere Anfangsverluste und raschere Abnahme. Die Zeit zwischen der letzten Behandlung und der Ernte ist von entscheidender Wichtigkeit, denn die Abnahme der Rückstände vollzieht sich nach einer logarithmischen Funktion, die sich als Hyperbelkurve darstellen läßt, ähnlich wie beim radioaktiven Zerfall. Da hiernach Reste besonders der schwerer verdampfenden und stabileren Mittel noch sehr lange Zeit in nennenswerten Mengen vorhanden sein können, ist man auch bei der Angabe der Beständigkeit von Pflanzenschutzmittelrückständen zur Nennung von Halbwertszeiten übergegangen. Daraus geht hervor, wie wichtig die Einhaltung der vorgeschriebenen Karenzzeiten ist.

Die Zeit hat hauptsächlich insofern Einfluß, als die Witterungsfaktoren durch sie Gelegenheit zur Einwirkung erhalten. Außer mechanischen Prozessen wie Abwehen, Abschütteln durch Wind, Abspülen durch Regen, Abscheuern spielt auch Zersetzung des Wirkstoffes eine Rolle. Die letzte Erscheinung macht sich besonders bei vorgeschrittener Zeit nach der Behandlung bemerkbar. Feuchtigkeit und Wärme beschleunigen die Zersetzung der Wirkstoffe, bei gewissen Mitteln (DDT, Aldrin, Systox) auch das Licht, in erster Linie Ultraviolettstrahlung. Spuren von Eisen oder Eisensalzen fördern katalytisch die Inaktivierung des DDT, doch kann diese Katalyse durch Zusatz von Picolinsäure, Glycerin oder Glycerindichlorhydrin gehemmt werden. Die Zeit bringt auch eine relative Verminderung der Rückstände durch das Pflanzenwachstum, welches eine Verdünnung des Belages herbeiführt. Durch Zuwachs an junger un behandelter Pflanzensubstanz sowie durch das Abfallen alter rückstandhaltiger Blätter und durch den Abgang älterer Pflanzenteile vom verwertbaren Erntegut wird der Restgehalt an Pflanzenschutzmittel noch weiter herabgesetzt. Das Entwicklungsstadium der Pflanzen bei der letzten Behandlung, je nachdem ob noch starkes Wachstum vorherrscht oder ob es bereits abgeschlossen ist, ist also ebenfalls von Bedeutung.

Die Beschaffenheit der Pflanzenteile spielt eine große Rolle. Relativ große Oberfläche erhöht den Gehalt an Pflanzenschutzmittel — für Pfirsichblätter ermittelte man eine 150mal größere Oberfläche als für die gleiche Menge Früchte und dementsprechend ca. 20mal höhere Rückstandsmengen —, raue Flächen halten mehr Mittel, auf behaarten Flächen haften Stäubemittel gut, während Spritzmittel leicht abperlen; an glatten Flächen dagegen sind Spritzmittel den Stäubemitteln überlegen.

Die Fettlöslichkeit vieler Insektizide und Akarizide bedingt ein leichtes Übergehen in Wachse und Öle der Pflanzen und kann zur Speicherung dieser Präparate führen. In Wachsschichten auf der Pflanze können sie sich reichlich und lange halten. E 605 war auf der glatten Rinde junger Apfelzweige je nach der Anwendungsdosis 27 bis 40 Tage wirksam gegen die San-José-Schildlaus, geringere Rückstände waren noch bis zu 30 bzw. 50 Tagen nachweisbar. Auf der Rinde von Kirschen, Pfirsich und Johannisbeere, die glatte Blätterborke besitzen, war es noch drei Monate und länger festzustellen, dagegen war es von grünen Blättern schon nach einer Woche verschwunden. In der Wachsschicht von Äpfeln reichte der E 605-Vorrat bis zum 10. bis 14. Tage zur Tötung der San-José-Schildlaus, die letzten Reste aber hielten sich noch wesentlich länger (zehn Wochen); bei Weinbeeren reichte die tödende Wirkung bis 18 Tage, bei Zwetschgen 19 Tage und bei den wenig Wachs führenden Kirschen nur fünf Tage. Die absolute E 605-Menge auf der Zwetschgenschale betrug bis zu drei Tagen nach der Behandlung mit 0,03prozentiger E 605-Brühe 1 bis 1,3 mg pro kg Früchte; die in USA gebräuchliche Toleranz ist 1 mg/kg; die für den erwachsenen Menschen tödliche Dosis aber beträgt 448 mg. Eine direkte Vergiftungsgefahr ist also bei E 605 nicht gegeben. Je stärker die Wachsschicht, um so mehr fettlösliches Insektizid wird gespeichert, um so weniger dringt aber auch in tiefer liegende Gewebe ein. Die Wachsschicht ist zwar Speicher, aber zugleich auch Schutz. Ähnlich wie E 605 verhalten sich in dieser Hinsicht auch DDT, Hexamittel und viele andere Insektizide. Dieldrin und verschiedene Milbenspezialmittel reichern sich bei Citrusfrüchten in der Schale an, gehen aber nicht in das Fruchtfleisch und in den Saft (Halbwertszeit für Chlorbenzilat in der Zitronenschale beträgt 60 bis 80 Tage). Auch in das Öl der Früchte können solche Pflanzenschutzmittel relativ leicht eindringen (Olive, Erdnuß, Walnuß, Kakaobohne). Ist die gute Haltbarkeit fettlöslicher Pflanzenschutzmittel in der Wachsschicht der Rinde und Früchte vom bekämpfungstechnischen Standpunkt aus zu begrüßen, so muß die gleiche Eigenschaft bei den Früchten und besonders deren Öl vom Standpunkt der Ernährung aus bedenklich stimmen.

Mit Hilfe des Fettes dringen solche Fremdstoffe auch in tiefere Gewebe vor und führen außer zu Oberflächenrückständen auch zu Tiefenrückständen, für deren Haltbarkeit andere Bedingungen gelten. Die Tiefenwirkung ist aber nicht unbedingt an das Vorhandensein fettartiger Substanzen gebunden. Sie hängt wesentlich von der Natur des Pflanzenschutzmittels ab. Während DDT, wenn kein Fett oder Wachs dabei behilflich ist, nicht in das Innere der Pflanze dringt, besitzen Phosphorsäureestermittel (E 605, Malathion u. a.) große Tiefenwirkung, die zur Tötung der Insassen von Pflanzengallen oder -minen und zur Vernichtung von Wickler- und Fruchtfliegenlarven ausreichen kann. Hexamittel sind in dieser Hinsicht viel weniger wirksam; dennoch ergaben Untersuchungen für das Fruchtfleisch des Pfir-

sichs ca. ein Viertel bis ein Fünftel der Oberflächenrückstände. Technische Hexamittel hinterließ mehr Rückstände als Lindan, die gereinigte γ -Isomere des Hexachlorcyclohexans.

Für Mittel mit innertherapeutischer Wirkung (Systox, Metasystox, Pestox) ist ein solches Eindringungsvermögen in das Gewebe der Pflanzen sogar unerläßliche Voraussetzung, da sie ja durch die Blätter, den Sproß oder die Wurzeln in das Leitungssystem der Pflanze gelangen müssen, weshalb sie auch „systemische“ Mittel genannt werden. Mit dem Saftstrom werden sie in der ganzen Pflanze verbreitet und von saugenden Insekten oder Milben aufgenommen, in denen sie gegebenenfalls nach vorangegangener Aktivierung ihre tödliche Wirkung entfalten. Mit dem Saftstrom gelangen sie aber auch in Früchte und andere genießbare Teile der Pflanze, und so ist eine nur zeitlich begrenzte Anwesenheit dieser auch für Mensch und Haustiere sehr giftigen Stoffe in der Pflanze die zweite wichtige Voraussetzung für die Brauchbarkeit dieser Mittel zur Behandlung von Nahrungspflanzen. Im Pflanzengewebe erleiden die systemischen Phosphorsäureestermittel laufend Veränderungen. Durch chemische Umwandlung gelangen sie zu ihrer vollen Giftigkeit und werden durch darauffolgende Oxydations- bzw. Hydrolyseprozesse zu auch für Warmblüter ungiftigen Produkten verändert und danach ausgeschieden. Von Systox waren je nach Umständen in zwei bis vier Wochen selbst mit den empfindlichsten radioaktiven Methoden nur noch Spuren oder gar keine Rückstände nachzuweisen. Die Abbauphase hängt auch von der Pflanzenart ab. Von dem Mittel Pestox fand man nach drei Wochen in Äpfeln, Birnen und Pfirsichen nur noch Rückstände, die unter der für Menschen toxischen Dosis lagen.

Der Abbau der nicht systemischen Phosphorsäureester (Parathion-Malathion-Typ) im Pflanzengewebe vollzieht sich wesentlich rascher, so daß sie in wenigen Tagen bis kaum einer Woche restlos verschwinden. In grünen Früchten verläuft dieser Vorgang schneller als in unreifen (Kirsche).

Auch Wuchsstoffe (2,4-D-Mittel) dringen in die höhere Pflanze ein und werden dort abgebaut, doch scheint hier im Gegensatz zum Abbau durch Mikroben nur ein teilweiser Abbau stattzufinden.

Nicht abgebaut und inaktiviert werden dagegen insbesondere Hexamittel, obwohl auch sie eine geringe systemische Wirkung besitzen. An ihrem charakteristischen „erdigen“ Geschmack und Geruch sind sie noch in außerordentlich geringen Mengen im Pflanzengewebe zu erkennen und können die Qualität der pflanzlichen Erzeugnisse erheblich beeinträchtigen. Durch den Geschmack sind technische Hexamittel noch in einer Verdünnung von 1:1 Million in Wasser und durch den Geruch sogar noch in einer Verdünnung von 1:10 Millionen nachweisbar. Direkte Berührung mit dem Präparat vermittelt die intensivste Geschmacks- und Geruchsbeeinträchtigung, doch können diese nachteiligen Eigenschaften auch auf andere Pflanzenteile übergehen. Je größer die Behandlungsdosis und je kleiner der Abstand zwischen Behandlung und Ernte ist, um so ausgeprägter sind auch Geschmack und Geruch. Zwischen Rückstandsmenge und Geschmacks- bzw. Geruchsbeeinträchtigung bestehen aber enge Beziehungen. Hexageschmack und -geruch treten jedoch nicht immer in der gleichen Stärke hervor, da sie von anderen pflanzlichen Geschmacks- und Geruchsstoffen überdeckt werden können. Ölhaltige Früchte (Erdnuß, Olive) nehmen besonders viel Mittel und dem entsprechend Geschmack und Geruch auf, wodurch das Öl außer-

dem auch weniger hitzebeständig wird und beim Braten den Speisen einen scharfen Geschmack verleiht. Ursache des erdigen Geschmacks sind hauptsächlich andere als die γ -Isomere des Hexachlorcyclohexans, aber auch die hochgereinigte γ -Isomere, das Lindan, ist nicht ganz frei von den unangenehmen Eigenschaften. Besonders bei später Anwendung und größerer Dosis gibt es auch hier deutliche Beeinträchtigung der Qualität des Erntegutes. Bei den Insektiziden Aldrin, Dieldrin, Toxaphen und Chlordan sind diese nachteiligen Wirkungen geringer, und bei Phosphorsäureestermitteln (Parathion, E 605 und besonders Malathion) wurden keine Geschmacks- und Geruchsbeeinträchtigungen festgestellt, was wohl auch als Beweis gewertet werden kann, daß keine Rückstände mehr vorhanden sind.

Eine wichtige Feststellung wurde an vielen Früchten und Gemüsearten nicht allein für technische Hexamittel und Lindan immer wieder gemacht, daß nämlich ein Verarbeitungsprozeß, Konservieren, Marmeladebereitung und sogar Einfrieren, den Pflanzenschutzmittelgeschmack hervortreten ließ, auch wenn vor der Verarbeitung keinerlei Anzeichen für einen Fehlgeschmack wahrgenommen werden konnte. Wo vorher Geschmacksängel vorhanden waren, wurden sie durch den Verarbeitungsprozeß nur noch deutlicher. Es bestehen auch Anzeichen, daß die Haltbarkeit von Konserven durch vorausgegangene Insektizidbehandlung der Pflanzen gelitten hatte.

In vielen Fällen tritt aber durch einen Verarbeitungsprozeß auch eine Verminderung der Rückstände ein. Besonders bei Phosphorsäureestermitteln (Malathion, Parathion, E 605) werden durch Einfrieren, Konservieren und Marmeladebereitung auch etwa noch übriggebliebene geringe Reste vollständig beseitigt. Silieren und Trocknen von Pflanzenteilen wirkte in der gleichen Richtung, doch hatten die Rückstände von Bleiarsen auf getrockneten Früchten mit Ausnahme von Dörrpflaumen nur wenig abgenommen, so daß auf gedörrten Aprikosen noch nach 81 Tagen erhebliche Mengen dieses Giftes gefunden werden konnten. Insektizidrückstände von DDT und Hexamitteln im Öl (Erdnuß) überstanden aber den Gewinnungs- und Veredelungsprozeß sehr gut.

Unter Berücksichtigung der in der Praxis wirklich angewandten Pflanzenschutzmittelmengen läßt sich sagen, daß bei sachgemäß durchgeführter Bekämpfung, vor allem bei Einhaltung der notwendigen Karenzzeiten keine Gefahr einer akuten Vergiftung für Mensch und warmblütige Haustiere besteht; auch direkte Schädigungen der behandelten Pflanzen brauchen nicht vorzukommen.

II. Pflanzenschutzmittelrückstände im Boden

Es lohnt sich, das Problem der Pflanzenschutzmittelrückstände auch von der Seite des Bodens her anzusehen; denn eine Reihe von Präparaten werden bewußt gegen Bodenschädlinge und Bodenparasiten eingesetzt und kommen so mit den unterirdischen Teilen der Pflanzen in enge Berührung. Mittel mit Tiefenwirkung dringen auch vom Boden her in das Gewebe ein und verhalten sich genauso wie nach dem Eindringen in oberirdische Pflanzenteile.

Die Wirkung auf die Kulturpflanzen ist bei Fungiziden, gegebenenfalls nach relativ rasch erfolgtem Abbau, vielfach eine Wachstumsförderung. Auch bei Insektiziden und Unkrautbekämpfungsmitteln auf Hormonbasis tritt bei Anwendung sehr geringer Mengen Stimulation des Wachstums und

in gewissen Fällen Erhöhung des Ernteertrages ein. Bei Überdosierung gibt es jedoch in jedem Falle je nach der Empfindlichkeit der Pflanzen und nach der Toxizität des Mittels mehr oder weniger große Wachstumshemmungen oder Schädigungen. Die Schädigung hängt außerdem noch vom Bodentyp ab; denn hohe Absorptionskraft schwächt die Giftwirkung ebenso wie es der Mikrobengehalt durch Zersetzung tut. Im Hinblick auf die biologische Zersetzung spielt der Feuchtigkeitsgehalt des Bodens eine Rolle. So wurde gefunden, daß bei großer Trockenheit auch sonst sehr wenig stabile Wirkstoffe wie Phosphorsäureester und 2,4-D-Mittel sehr lange erhalten bleiben können.

Die Beständigkeit der Mittel im Boden ist recht verschieden. Unter normalen Bedingungen rasch abgebaut werden E 605, Malathion und Hormonmittel, mäßig schnell geht die Zersetzung von Chlordan und Toxaphen vor sich (Chlordan in drei Jahren bis auf 12%, in fünf Jahren bis auf 5% der ursprünglichen Substanz reduziert); aber DDT, Hexa einschließlich Lindan, Bleiarsen und Dieldrin halten sich hier recht gut. Von DDT wurde nach acht Jahren noch die Hälfte der angewendeten Substanzmenge gefunden, Hexamittel besaßen ca. zwei Drittel der Haltbarkeit des DDT und Bleiarsen war noch nach fünf Jahren hochwirksam, und große Gaben reichten selbst nach zwölf Jahren noch zur Engerlingsbekämpfung aus. Diese Mittel sind also im Boden erheblich dauerhafter als über der Erde.

Bodenbehandlungen mit solchen Insektiziden reichen für viele Jahre aus. Neue Maßnahmen dürften aber wohl erst dann vorgenommen werden, wenn sie sich infolge Zunahme der Bodenschädlinge als notwendig erweisen. Bei normaler Anwendung von Insektiziden sind auch bei Bodenapplication keine akuten Schädigungen der Pflanzen oder der sie verbrauchenden Menschen und Haustiere zu befürchten.

Das Problem der Pflanzenschutzmittelrückstände im Boden gewinnt aber ein ganz anderes Gesicht, wenn man bedenkt, daß beim Schwinden der auf die Pflanzen gebrachten Schutzbeläge gerade bei den im Boden stabilsten Mitteln nur ein sehr geringer Teil durch Verdampfung und Zersetzung wirklich verlorenght. Der weitaus größte Teil gelangt neben den beim Ausbringen vorbeigegangenen Mengen durch Abwaschung, Abwehung oder mit dem abgefallenen Laub nach dessen Verrottung in den Boden, wird hier gewissermaßen konserviert und reichert sich unter Kulturen mit intensivem Pflanzenschutz von Jahr zu Jahr immer mehr an, so daß schließlich die Grenze des von den Kulturpflanzen ohne Schädigung oder Ertragsminderung Erträglichen überschritten wird. Man nennt diesen Vorgang der Anhäufung auch Kumulation.

Die kumulierenden Mittel finden sich vorwiegend in der Bodenstreu und in den obersten Bodenschichten und nehmen nach unten hin rasch ab. Sie gehen im allgemeinen nicht tiefer als die Bodenbearbeitung reicht. Daher werden Bäume und Sträucher weniger betroffen als Flachwurzler, zu denen vorwiegend auch die einjährigen und krautigen Pflanzen gehören.

Nach einer amerikanischen Feststellung gelangen durch die in USA gebräuchlichen Pflanzenschutzmaßnahmen an DDT-Mitteln je Vegetationsperiode in den Boden: in Obstanlagen 56 bis 90 kg/ha, in Tomaten- und Kürbiskulturen 34 kg/ha, auf Maisfeldern 67 kg/ha, auf Kartoffeläckern 7 bis 11 kg/ha, auf Erbsenfeldern 2 kg/ha, aber bei normaler Anwendung als Bodeninsektizid 11 bis 17 kg/ha. Die unbeabsichtigt in den Boden gebrachten Mengen sind also häufig wesentlich größer als es bei vorsätz-

licher Bodenbehandlung zu sein pflegt und zur Bekämpfung von Bodenschädlingen erforderlich ist. Zu diesen Rückständen kommen noch die neuen Mengen der folgenden Vegetationsperioden. Derartige Mengen übersteigen das von den Kulturpflanzen ohne Schädigung ertragbare Maß und führen zu z. T. recht empfindlichen Ertragsminderungen als Auswirkung der Kumulation phytotoxischer Pflanzenschutzmittel im Boden. Die nachstehende Tabelle gibt darüber nähere Auskunft.

Beeinflussung von Wachstum und Ernteertrag bei DDT-Anhäufung im Boden

Pflanze	Aufwandmenge:	28 kg/ha	56 kg/ha	112 kg/ha	224 kg/ha
Buschbohnen	Wachstumsverminderung	20 %	30 %	41 %	82 %
	Ernteertragsverminderung	18 %	20 %	33 %	57 %
Roggen	Ernteertragsverminderung	12 %	18 %	19 %	33 %

Auch für technische Hexamittel, Chlordan und Toxaphen, in wesentlich geringerem Ausmaße für Lindan wurden gefunden.

Es ist auch zu bedenken, daß durch den Gehalt an stabilen Insektiziden im Boden die Bodenmikroflora und -fauna beeinflußt werden kann, wodurch indirekte Wirkungen auf Kulturpflanzen hervorgerufen werden. Man denke nur an die Bedeutung der humusbildenden und der nitrifizierenden Bakterien und an das Zustandekommen der Bodengare überhaupt. Bisherige Versuche ergaben zwar keine Wirkung von DDT und Hexamitteln auf die Bodenfruchtbarkeit, wohl aber auf einige Bakterien und Pilze und vor allem auf die Kleintierfauna. Zumindest ist eine Verschiebung des biologischen Gleichgewichtes im Boden zu erwarten, die auch für den gesamten Bodenbewuchs einschließlich Kulturpflanzen Folgen haben kann.

Außer den genannten nachteiligen Wirkungen verdienen aber noch die Erbgutschädigungen eine erhöhte Aufmerksamkeit, die durch Pflanzenschutzmittel infolge Beeinflussung der Chromosomen selbst oder der Teilungsvorgänge, Mitosis und Meiosis, auftreten können. Solche Schädigungen sind nachgewiesen für Hexamittel, gewisse quecksilberhaltige Beizmittel und vor allem für die systemischen Phosphorsäureester Systox, etwas weniger für Metasystox und noch weniger für Pestox, und zwar bereits bei geringen Überdosierungen. Es besteht also die Gefahr der Herabsetzung der Fruchtbarkeit und sogar der Ertrags- und Qualitätsminderung künftiger Ernten, auch wenn die wenigen bisher gemachten Beobachtungen noch keine Bestätigung dafür gebracht haben.

III. Pflanzenschutzmittelrückstände im Körper der Tiere

Einen recht bedeutsamen Beitrag zum Problem der Gefährdung durch gewisse Pflanzenschutzmittel liefert die Untersuchung des Schicksals der Insektizide im tierischen Organismus; dabei soll der Mechanismus der Giftwirkung völlig außer acht bleiben.

Phosphorsäureestermittel erfahren auch im tierischen und menschlichen Körper chemische Umsetzungen und verschwinden restlos. Parathion und

Malathion werden im Blut gespalten, im Urin ausgeschieden oder erst gar nicht in den Körper aufgenommen und gehen mit dem Mist ab. Kühe zeigten nach Aufnahme weit überhöhter Parathionrückstände weder im Blut und Urin noch in der Milch Insektizid oder giftige Spaltprodukte. Malathion hinterließ im Fleisch und in den Eiern von Hühnern nur mit empfindlichen radioaktiven Methoden nachweisbare Reste der Spaltprodukte, war also praktisch völlig entgiftet und aus dem Körper entfernt; auch wurden Milchproduktion von Kühen, Körpergewicht und allgemeiner Gesundheitszustand in keiner Weise abnorm verändert. In der Schabe ging aber die Zersetzung des Malathions viel langsamer vonstatten, was wohl der Grund für die höhere Giftigkeit bei Insekten und die geringe Toxizität für Warmblüter sein mag. Systox und Pestox werden nach vorangegangener Aktivierung zu ungiftigen Verbindungen oxydiert und ausgeschieden. Im Grunde ist es der gleiche Prozeß wie bei der Pflanze, nur verläuft er hier rascher. Phosphorsäureester bieten also eine doppelte Sicherung: 1. die weitgehende Verdampfung an der Oberfläche und Zersetzung in der Pflanze und 2. den völligen Abbau im Tierkörper, falls doch noch Reste in ihn gelangen sollten.

Wesentlich anders verhalten sich eine Reihe kumulierender Insektizide, die auch im Boden große Haltbarkeit besitzen (DDT, Hexachlorcyclohexan, Toxaphen, Chlordan, Dieldrin) und sich in Fetten gut lösen. Sie gehen in das Fett der Tiere über und können dort lange gespeichert werden. Eine Umwandlung von DDT und anderen Sektiziden im Tierkörper ist für gegen solche Mittel resistente Fliegen und einige andere Insekten zwar nachgewiesen und öfter untersucht worden, bei höheren Tieren scheint aber selbst die Zersetzung weniger stabiler Insektizide stark gehemmt zu sein.

Das kumulierende Mittel im Fettgewebe nimmt zu mit steigender Behandlungsdosis und mit der Dauer der Behandlung. Ochsen zeigten nach dreimonatiger DDT-Fütterung in operativ entnommenen Fleisch- und Fettproben eine ständige Abnahme des DDT-Gehaltes, die jedoch immer geringer wurde, so daß selbst weitere drei Monate später noch nicht alles DDT verschwunden war. In einem anderen Falle fand man 22 Wochen nach Ende der DDT-Fütterung noch ein Viertel des höchsten DDT-Gehaltes. Bei Hexa-behandlung zur Ungezieferbekämpfung mit Spritz- und Tauchverfahren stieg der Insektizidgehalt im Fett erheblich an, einen Monat nach der letzten Behandlung waren noch große Mengen vorhanden, die sich in sieben Monaten zwar wesentlich vermindert hatten, aber immer noch beträchtlich waren; erst nach elf Monaten war jede Spur verschwunden. Dem DDT ähnlich verhalten sich auch Chlordan und Toxaphen, erreichten aber kein so hohes Maximum. Akute Vergiftungen konnten auch bei Verfütterung sehr viel Rückstand enthaltenden Luzerneheus nicht beobachtet werden. Bei Eingabe größerer DDT-Mengen (0,25 bis 0,28 mg pro kg Körpergewicht je Tag) blieben aber Gewichtszunahme junger Ochsen und Milchleistung der Kühe gegenüber DDT-frei ernährten Vergleichstieren zurück. Mit Hexa behandelte junge Hühner hatten Mittel und Geschmack in Haut und Fleisch, auch wenn nur der Stall, in dem die Tiere nächtigten, zu Desinfektionszwecken ausgespritzt war. Hier kann nur eine Übertragung durch den Dampf in Frage kommen. Auch Lindan konnte bei verschiedenen Tieren wenigstens sechs Wochen lang nachgewiesen werden; die Verunreinigungen waren aber geringer als bei techn. Hexapräparaten. Selbst Aquarienfische nahmen noch Lindan auf, wenn nur der Raum, in dem die Aquarien standen, mit diesem Mittel ausgeräuchert worden war.

Aus dem Körperfett gehen diese Insektizide auch in die Milch über, deren Gehalt ganz von den Insektizidreserven im Körperfett abhängt. DDT fand man in der Milch noch lange nach dem Aufhören der Insektizidfütterung; nach fünf bis sieben Wochen war noch immer ein merklicher DDT-Gehalt vorhanden. Nur wenig DDT war in der Magermilch, fast alles im Rahm und wurde durch die Butterbereitung noch weiter konzentriert. Wurden große Mengen DDT verfüttert (über 43 mg pro kg Körpergewicht je Tag), war die Milch sogar toxisch für Fliegen, und auch Ratten zeigten Symptome. Selbst geringe DDT-Mengen aus der Nahrung erscheinen in der Milch. Auch Lindan ging in die Milch über, war aber zehn Tage nach Beendigung der Lindanzufuhr bereits verschwunden, obwohl es im Körperfett noch vorhanden war. Dieldrin, das mit behandeltem Gras und Heu aufgenommen wurde, war noch nach 15 bis 20 Tagen in der Milch nachweisbar. Mit dem Übergang dieser Giftstoffe in die Milch ist es aber noch nicht genug. Mit der Milch werden die Insektizide sogar an die saugenden Kälber weitergegeben und in deren Körperfett gespeichert.

Es ist nicht daran zu zweifeln, daß auch der Mensch, der mit seiner Nahrung oder bei unvorsichtigem Umgang mit Pflanzenschutzmitteln ständig kleine Mengen solcher kumulierender Gifte aufnimmt, zum lebenden Giftspeicher wird und, wenn auch keine akuten Vergiftungen, so doch chronische Wirkungen zu spüren bekommen kann. Der Mensch aber hat mehrfache Chancen, unfreiwillig und indirekt in den „Genuß“ dieser Insektizide zu gelangen: 1. durch Aufnahme bei Pflanzenschutzarbeiten, 2. Verzehr von Pflanzensubstanz oder Verarbeitungsprodukten mit Insektizidrückständen, 3. Verzehr von Fleisch solcher Tiere, die rückstandhaltiges Futter gefressen haben oder gegen Ungeziefer behandelt worden sind, 4. durch Genuß von Milch und Butter, die von diesen Tieren stammen, und 5. durch Verzehr von Fett und Fleisch saugender Tiere, die das Gift über das Fett und die Milch der Muttertiere übernommen haben.

Erwähnt sei schließlich noch, daß auch schädliche Insektizideinwirkungen auf Spermatozoen nachgewiesen sind. Am Hausschwein konnte eine Minderung der Beweglichkeit und eine Beeinflussung des Stoffwechsels der Spermatozoen durch Hexachlorcyclohexan, Aldrin, Parathion, Malathion und in gewissem Grade auch durch DDT festgestellt werden. Es besteht also auch hier die Möglichkeit einer Herabsetzung der Fruchtbarkeit, wenn stabile Pflanzenschutzmittel in den Körper gelangen. Im Gegensatz zur Pflanze scheinen jedoch Chromosomenveränderungen und Zellteilungsbeeinträchtigungen beim Tier nicht vorzukommen.

Überschaut man rückblickend noch einmal das Verhalten der wichtigsten Pflanzenschutzmittelgruppen, so ergibt sich, daß gerade die Phosphorsäureestermittel einschließlich ihrer sehr giftigen Vertreter, von denen das E 605 so sehr stark angegriffen wurde, zu den ungefährlichsten Mitteln gehören, während eine ganze Reihe anderer Insektizide, unter denen besonders das DDT als für Mensch und warmblütige Tiere ungiftig gepriesen wurde, wegen ihrer Fähigkeit zu kumulieren, keineswegs als ganz harmlos gelten können. Giftigkeit und Gefährlichkeit ist also hier bei weitem nicht dasselbe.

Aus den geschilderten Tatsachen ergibt sich aber auch, daß der Herausgabe von Gebrauchsanweisungen und die Festsetzung von Karenzzeiten allein noch keinen ausreichenden Schutz verbürgen. Wir müssen vielmehr im Interesse der Volksgesundheit dahin kommen, daß auch in Deutschland

von den dazu berufenen amtlichen Organen eine strenge Auslese getroffen wird und daß ungeeignete, insbesondere kumulierende Mittel möglichst ganz ausgeschaltet oder wenigstens in ihrer Anwendung beschränkt werden. Vor allem müßte aber für die einzelnen pflanzlichen Erzeugnisse Toleranzen festgesetzt werden und die Rückstände auch amtlich überwacht werden; denn der Verbraucher, der nicht in der Lage ist, die von ihm gekaufte Ware auf ihre verborgenen negativen und auch positiven Qualitäten zu kontrollieren — und das sind die weitaus meisten Menschen —, muß die Gewähr haben, für sein Geld einwandfreie Nahrungsmittel zu erhalten, die in gar keiner Weise auch nur die geringste Gefahr in sich bergen, daß die Gesundheit dadurch Schaden erleiden könnte.

Dr. O. Hallen

(28. Mai 1958)

Isolierte Phobien nach Verkehrsunfällen

Referat nicht eingegangen

W. Schwab, Heidelberg

(28. Mai 1958)

Röntgenkinematographische Untersuchungen zum Studium normaler und pathologischer Bewegungsvorgänge im Bereich des oberen Speiseweges und der unteren Luftwege

Wenn man die Möglichkeiten der Röntgenkinematographie für das Studium normaler und pathologischer Bewegungsvorgänge im Bereich unseres Spezialfaches (der Oto-Rhino-Laryngologie) demonstrieren will, dann bieten sich als besonders geeignet zunächst vor allem zwei Organsysteme an: der *obere Speiseweg* und die *unteren Luftwege*: weil es sich hierbei um bewegte Organe handelt, deren Veränderungen nicht nur in ihrem anatomischen Bau, sondern auch in ihrer Funktion zum Ausdruck kommen. Darum haben wir auch zu der folgenden Filmdemonstration den oberen Speiseweg und die unteren Luftwege in ihren normalen und pathologischen Bewegungsabläufen ausgewählt, wobei die Gesichtspunkte der Laryngologie besondere Berücksichtigung finden.

Neben der Fixierung des Funktionsgeschehens durch die Röntgenkinematographie bietet die Filmvorführung zusätzlich noch den Vorteil, daß beliebig viele Beobachter gleichzeitig die Bewegungsabläufe studieren und beurteilen können. Mit den gemeinsam mit R. Janker (Bonn) durchgeführten Untersuchungen glauben wir zeigen zu können, daß die Röntgenkinematographie für die röntgenologische Funktionsdiagnostik auch in Teilgebieten unseres Faches eine wesentliche Bereicherung bedeutet. Teile unserer gemeinsamen Untersuchungsergebnisse der vergangenen drei Jahre sind zu dem folgenden Film zusammengestellt (35 mm-Röntgenkinotonfilm).

A. *Oberer Speiseweg*: I normaler Schluckakt (Erwachsene, Säugling), II Störungen des Schluckaktes bei krankhaften Veränderungen am oberen Speiseweg (Gaumenspalte, Hypopharynxdivertikel, Stenosen des Oesophagus), III Veränderungen des oberen Speisewegs nach Kehlkopfoperationen wegen maligner Geschwülste (Laryngofissur, Kehildeckelresektionen, Hemilaryngektomie, Laryngektomie), Ablauf des Schluckaktes nach Kehlkopfverletzungen.

B. *Untere Luftwege*: I Normalperson, II krankhafte Veränderungen an den unteren Luftwegen (Veränderungen am unteren Atemtrakt nach Laryngektomie), III Kontrastdarstellung der unteren Luftwege (Bronchographie, künstlicher Hustenstoß nach Bronchographie, Tracheobronchialgurgeln).

Zur Aufnahmetechnik bei der Röntgenkinematographie: Als wesentlichen Fortschritt der vergangenen Jahre kann man die Leuchtschirmkinematographie mittels elektronischer Bildverstärkung bezeichnen, mit deren Hilfe ein großer Teil der gezeigten Filmstreifen hergestellt ist; die letzte Entwicklung stellt das Röntgenfernsehen dar, also die Aufnahme des Leuchtschirms mittels einer Fernsehkamera, die wiederum ganz neue Wege eröffnet.

Prof. Dr. F. Bahner, Heidelberg

(16. Juli 1958)

Grundlagen der Pathogenese des Diabetes mellitus

Referat nicht eingegangen

Prof. B. Kisch, New York

(23. Juli 1958)

Elektromikroskopie der Lunge in der Norm und bei akutem Lungenödem

Der Vortragende, der sich in den letzten Jahren vorwiegend mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen am Kreislaufsystem befaßt hat, berichtet über seine Beobachtungen bezüglich des ultramikroskopischen Baues der Lungen und ihres Gefäßsystems. Es werden die einzelnen Elemente der Lunge im elektronenmikroskopischen Bilde gezeigt. Der Durchmesser der Kapillarwand ist normalerweise etwa ein Viertel μ . Besonders hervorgehoben wurde das Bild der von Schliepkötter und von Kisch unabhängig voneinander gefundenen spezifischen Zellen der Lunge, und ihre mögliche Bedeutung wurde diskutiert.

Akutes Lungenödem wurde bei Kaninchen durch Adrenalininjektionen hervorgerufen und die Tiere in verschiedenen Stadien der Entwicklung des Oedems getötet. Die hauptsächlichsten Lungenveränderungen, die an diesen Tieren beobachtet wurden, sind die folgenden:

Die Lungenkapillarien zeigen eine Schwellung und Blasenbildung des Endothels (Kapillarödem), die Kapillarwand kann eine Dicke von $\frac{1}{2} \mu$ und viel mehr erreichen und sich schließlich auflösen oder zerreißen, so daß

der Kapillarinhalt sich in die Lungenalveolen ergießt. Ähnliche Veränderungen der Schwellung und Auflösung betreffen während des Lungenödems auch die Epithelien, die den Alveolarraum auskleiden. Es wurden Bilder gezeigt, aus denen klar hervorgeht, daß während des Lungenödems eine reichliche Sekretion dieser Epithelien zur Füllung der Lungen mit Flüssigkeit wesentlich beiträgt.

Prof. Dr. P. Cazal, Montpellier

(30. Juli 1958)

La chirurgie chez les hémophiles

Referat nicht eingegangen

Autoreferat Dr. h. c. phil. et med. Hans Zulliger

(8. November 1958)

Die deutungsfreie Kinder-Psychotherapie

Die deutungsfreie Kinderpsychotherapie, auf den Theorien Sigmund Freuds ruhend, ist etwas Gefundenes, nicht etwas am ‚grünen Tische‘ Erachtetes.

In den Dreißiger Jahren betrieb man Kinderpsychotherapie in sehr starker Anlehnung an die Erwachsenen-Therapie. Vor allem glaubte man an die Notwendigkeit, dem Kinde seine unbewußten Inhalte deuten zu müssen.

Man hatte zwar bereits eingesehen, daß eine ‚Kinderanalyse‘ nicht ganz gleich vonstatten gehen konnte wie eine Erwachsenenanalyse: das Kind kann man niemals auf ein Ruhebett hinlegen, dies ist seines ungebrochenen Bewegungsdranges wegen undenkbar. Ferner ist unmöglich, es zu Assoziieren zu bringen, „all das frei herauszusagen, was dir gerade durch den Kopf geht, unbekümmert darum, daß es dir unbequem, unlogisch, nicht zur Sache gehörend oder gar peinlich vorkommt“. Gerade auf die psychoanalytische Grundregel läßt sich kein Kind verpflichten. Drittens besitzt das Kind noch kein stabilisiertes und fertiges Ich, wie der Erwachsene über eines verfügt, und deshalb kommen wir bei einer Kinderbehandlung nicht darum herum, stets auch ein Stück Pädagogik miteinzubeziehen, dem kleinen Patienten etwa Verhaltensratschläge vorzuschlagen, wenn es sich in einem Konflikt mit seiner Umgebung befindet und nicht weiß, wie es ihn meistern könnte, weil es noch nicht die Erfahrung eines Erwachsenen und noch das viel engere Gesichtsfeld hat.

Man fand bei der Kinderbehandlung schon früh einen gangbaren Ausweg aus den drei Behinderungen, die ich eben erwähnte. Dem Bewegungsdrange kam man entgegen, indem man das Kind im Verein mit dem Behandler spielen ließ. Im frei erfundenen Spiel, besonders im Rollen-Spiel, äußerte der kleine Patient seine inneren Spannungen — man brauchte die Spieläußerungen nur tiefenpsychologisch zu ‚verstehen‘. Man erkannte sie als Äquivalente von ‚freien Assoziationen‘; *Melanie Klein* deutete die Spieleinfälle sofort, *Anna Freud* hielt damit eher zurück und deutete erst dann, wenn der tiefere Sinn der Spieleinfälle mit vielen nach und nach aufgesam-

meltem Material belegt werden konnte. Ich hielt mich bei meinem Vorgehen eng an den Zürcher Pfarrer Dr. Oskar Pfister, dem es schon um die Jahrhundertwende gelungen war, seinen Unterweisungsschülern psychotherapeutische Hilfe zu bringen. (An jüngere Kinder ging man damals noch gar nicht heran.) Da machte ich bei sieben- bis neunjährigen kleinen Patienten die Beobachtung, daß sie nach einiger Zeit des ‚Heilspielens‘ gesund wurden — und zwar dauernd gesund —, lange bevor ihnen das Geringste über ihre unbewußten Tatbestände in psychoanalytischem Sinne gedeutet worden war. — Mit Spieleingriffen des ‚verstehenden‘ Therapeuten gelingt es, das Kind zu veranlassen, seine neurotischen Konflikte zu bearbeiten, neuzubearbeiten, im gesunden und ‚normalen‘ Sinne aufzuarbeiten, ohne daß man ihm auf dem Wege von Wortvorstellungen seine unbewußte Dynamik bekanntgibt. Im freigewählten, frei erfundenen Spiele, auf das der Therapeut tätig, agierend, eingeht, ‚antwortet‘, bringt er den kleinen Patienten dazu, sich mit seinen unbewußten Verwicklungen auseinanderzusetzen. Der Therapeut setzt sich im Spiele direkt in Verbindung mit dem Unbewußten seines Patienten, und darum werden Deutungen unnötig.

Dies alles wurde an Hand von plastischen Beispielen aufgezeigt und schließlich darauf hingewiesen, daß es in der therapeutischen Situation weniger darauf ankomme, Bestätigungen von Theorien zu erlangen, als dem Patienten zu helfen, ihn wieder psychisch gesund zu machen.

Von E. Rothlin, Basel

(25. Juni 1958)

Über Psychopharmakologie

Die Psychopharmakologie untersucht bei Tier und Mensch jene Pharmaka, die primär psychische Vorgänge und Zustände beeinflussen, wie: Verhaltensweise, Lernen, Denken, Gedächtnis, Bewußt- und Unterbewußtsein, Stimmung, Affekt, Emotion, Persönlichkeit und Ego. Diese *psychotropen* Substanzen werden in *Psychotomimetika* und *Psychotherapeutika* unterschieden. Die ersteren wie Mezkalin und LSD verursachen psychische Zustände, die eine Ähnlichkeit mit natürlichen Psychosen haben („Modell-Pschose“); die letzteren eignen sich zur Behandlung psychotischer Zustände, so die Phenothiazine und Rauwolfia-Alkaloide (Neuroleptika) für Psychosen mit motorischer und psychischer Erregung, Iminodibenzylid-Derivate (Thymoleptika) hingegen für endogene Depressionen mit melancholischer Prägung. Diese Gruppe wird von Alexander als „Major Tranquillizers“ den „Minor Tranquillizers“ wie Meprobamat, Mephenesin, Azocyclonol, Hydroxyzin, Benactyzin usw. gegenübergestellt. Eine Klärung der Terminologie der Wirkungen sowohl wie der Klassifikation dieser psychotropen Pharmaka ist ein dringendes Postulat; dies um so mehr als die Psychopharmakologie ihre Hauptziele, d. h. wissenschaftliche Erkenntnis und gesunde Basis für die praktische Anwendung nur durch engste Zusammenarbeit verschiedener Forschungsrichtungen, so der Neuromorphologie, -physiologie, -pharmakologie, -chemie mit der Psychologie und der Psychiatrie erreichen kann: Ist die Psychopharmakologie auch so alt wie die Medizin, so ist der heutige enorme Aufschwung dieser Forschungsrichtung

in erster Linie die Frucht der empirischen Entdeckungen der eigenartigen psychischen Wirkungen des Chlorpromazin durch Laborit, Delay und Deniker und des LSD durch Hoffmann. Sie ist vor allem in chemischer Hinsicht nicht die Erbin der bekannten psychotropen Vorläufer.

Während die experimentelle Analyse der Psychotomimetika Einblick in das psychische Geschehen bei Psychosen gestattet („Modell-Psychose“), liegt der Schwerpunkt der Psychotherapeutika in der graduell verschiedenen pharmakodynamischen Eigenschaft psychotische Übererregbarkeit bzw. Depression ohne zu tief schürfende Beeinträchtigung des Wachzustandes dämpfend bzw. erregend zu beeinflussen.

Die experimentelle Analyse bedient sich dabei nebst der klassischen Methoden vor allem der durch Heß geförderten und heute stark ausgebauten elektrophysiologischen Methoden, so der Einbau von Dauermikroelektroden in bestimmte Hirnpartien und Reizung bzw. Ableitung elektrischer Schwankungen unter Ausschaltung der sehr störenden Narkose. Auch sind Untersuchungen an isoliert durchströmten Hirnpartien und an Einzel-Neuronen zugänglich. Das Ziel ist, die Beziehungen zwischen der durch lokal eng umschriebenen Reizung ausgelösten Symptome — vegetativer, somatischer und psychischer Natur — und der dafür verantwortlichen Substrate darzustellen. Die Deutung ist durch die Agglomeration von Nervenzellen und Fasern auf engstem Raum erschwert, wie auch durch die spezifische Hirntätigkeit, die sich in der *Modulation*, Bahnung, Summation und Interferenz von erregenden und hemmenden Reizen äußert. Von besonderer Bedeutung sind die vielfachen korrelierenden neuronalen Mechanismen in den wichtigen Brennpunkten der Koordinations- und Assoziationsapparate im Cortex und Hirnstamm. Dies hat auch seinen morphologischen Ausdruck, indem ein afferentes Axon Tausende von Neuronen beeinflussen kann und jedes betroffene Neuron in seinem Dendritenfeld wieder Tausende von Perikarya umfaßt. Je nach dem Stande der Forschung wird bald dem Cortex, bald bestimmten Anteilen des Hirnstammes, Thalamus, Hypothalamus und heute vor allem der *Formatio reticularis* (F. R.) die Priorität für die psychischen Vorgänge im weiten Sinne des Wortes zugeschrieben. So besteht in der F. R. eine Convergenz auf- und absteigender Nervenbahnen zwischen dem Cortex und der F. R. sowie der F. R. und der sensorischen wie motorischen Peripherie. Die große Bedeutung der F. R. liegt offenbar in der Funktion eines durchgreifenden associativen integrierenden Brennpunktes neuronaler Vorgänge in vertikaler und horizontaler Richtung.

Stellen die Fortschritte der Neurophysiologie und -psychologie die Grundlage der Psychopharmakologie dar, so obliegt dieser die Analyse der Änderungen der objektiven physiologischen Kriterien der Hirntätigkeit insbesondere der elektrogenetischen Erscheinungen vor, während und nach der Verabreichung psychotroper Pharmaka. Diese elektrogenetischen Änderungen werden in Form des EEG bzw. ECG als auch durch Ableitung mittels Mikroelektroden von bestimmten subcortikalen Hirnpartien mit und ohne provozierte Reizung erfaßt. Ausgedehnte Anwendung findet der Versuch des bedingten Reflexes unter z. T. ganz raffinierten Versuchsbedingungen, wobei nicht nur Lernen, sondern Unterscheidung durch komplizierte Anordnungen, Warnsignale, auch Zeitgefühl, emotionelle Änderungen usw. erfaßt und analysiert werden. Bestimmte psychotrope Pharmaka vermögen wohl bedingte nicht aber unbedingte Reflexe spezifisch zu hemmen.

Ihr Angriffspunkt ist subcortical. Das steht in Übereinstimmung mit der Beobachtung, daß bedingte Reflexe auch nach Dekortisation möglich sind und steht im Widerspruch mit der Auffassung der Pawlow'schen Ansicht, welche die Mechanismen für das Zustandekommen bedingter Reflexe in den Cortex verlegt. Olds et al. haben mit sehr eleganter Methodik nachgewiesen, daß Ratten mit Dauer-Mikroelektroden in bestimmten Abschnitten des Hirnstammes nicht nur lernen sich selbst zu reizen, sondern bei bestimmter Lokalisation der Elektroden im Hirnstamm eine Autostimulation bis zu 5000 mal/St. ausführen, was wohl für eine gewisse „euphorische“ Reaktion spricht. Chlorpromazin unterdrückt die Autostimulation selektiv in bestimmten Abschnitten des Hypothalamus, LSD hemmt weniger selektiv und Reserpin scheint keine direkte, sondern nur indirekte Hemm-Wirkungen zu haben. Neuerdings (Olds und Olds) wurde die Autostimulation mittels Mikro-Injektionsnadeln durch Autoinjektion ergänzt und gefunden, daß Acetylcholin und Serotonin hemmend ja hypnotisch wirken. Wird nach diesen Pharmaka auf Adrenalin (nicht Noradrenalin) umgestellt, werden die Tiere wieder wach. Marsilid, ein starker Hemmer der Aminoxydase, fördert die Autoinjektion, wirkt somit als Antagonist des Serotonin. Dies entspricht den Beobachtungen bei intraventrikulärer Verabreichung.

Die psychopharmakologische Forschung verfolgt somit prinzipiell das Ziel, unter Anwendung adäquater Methoden, gründlicher Beobachtung und objektiver Registrierung psychische, affektive und emotionelle Verhaltensänderungen zu analysieren und den Zusammenhang zwischen Art der Verhaltensweise und dem bzw. den durch psychotrope Pharmaka betroffenen anatomischen Substraten bzw. cerebralen Mechanismen zu erfassen. Die bisherigen Ansichten über die Lokalisation psychotroper Pharmaka sind zwar noch recht divergierend. Sie erlauben aber die vorläufige Annahme, daß die Psychotherapeutika ihre selektiven Angriffspunkte vorwiegend in bestimmten Abschnitten des Hirnstammes haben. So das Chlorpromazin in der F. R., das Reserpin im Hypothalamus, Meprobramat im Thalamus, während die Psychotomimetica, wie das LSD Angriffspunkte im Cortex und Hirnstamm aufweisen. Im Gegensatz dazu bezieht sich die Wirkung aliphatischer Sedativa und Hypnotica sowie der Bromide in erster Linie auf Mechanismen im Cortex und jene der Barbiturate auf das gesamte Zentralnervensystem.

Sind schon die psychopharmakologischen Untersuchungen am Tier und Mensch nicht einfach, so bereitet die Lokalisation der betroffenen Mechanismen erhebliche Schwierigkeiten und erfordert die Deutung der erhobenen Befunde in psychologischer Hinsicht große Erfahrung. Vorsicht ist beim Vergleich der beim Tier und Mensch durch psychotrope Pharmaka erhobenen Veränderungen der Verhaltensweise geboten. Selbstversuche mit Psychotomimetika sind ohne Zweifel sehr aufschlußreich, Selbsttäuschung als Einfluß solcher Pharmaka erfordern aber die fachmännische Fremdkontrolle, wie eigene Erfahrung mit LSD ergab.

Als Abschluß des Querschnittes durch die Psychopharmakologie erfolgt eine Übersicht über die Differenzierung der direkten peripheren und der zentral ausgelösten vegetativen, somatischen und psychischen Ergebnisse, die experimentell und klinisch mit LSD, Chlorpromazin, Reserpin und Iminodibenzylum-Derivat (Tofranil) gewonnen wurden. Hinsichtlich der Bedeutung der psychotropen Pharmaka für die Behandlung der Psychosen kann föhlich gesagt werden, daß die therapeutischen erstaunlichen Erfolge der

experimentellen Forschung vorseilen und schon heute das Klima, aber auch die Struktur und Organisation der psychiatrischen Kliniken in erfreulicher Weise verändert haben. Auch für das eminent wichtige social-medizinische Problem der Geisteshygiene ergeben sich neue aussichtsreiche Gesichtspunkte.

Karl Stoevesandt

(2. Juli 1958)

Über den Erfolg in der ärztlichen Tätigkeit

Versuch eines Lebens- und Erlebnisberichtes eines Praktikers, der sich bemüht hat, in fünf Jahrzehnten den jeweiligen Anschauungen der Wissenschaft zu folgen und damit der Routine zu entgehen. Die gerade im Brennpunkt der Diskussion stehenden Fragen (z. B. Erbllichkeit, Typenlehre, Hormonwirkung, Allergie, strenge Polarität im vegetativen Nervensystem, Phasenablauf beim Infektionsgeschehen bis hin zur Psychosomatik) bringen den interessierten Arzt in die Gefahr, einem dogmatischen Systemdenken zu verfallen, wenn er sich nicht die Bereitschaft bewahrt, für andere, neue Vorstellungen offen zu sein und die eigenen Diagnosen kritisch zu betrachten.

Der Vorrang der Klinik hinsichtlich Exaktheit und Vollständigkeit der Untersuchung ist unbezweifelbar. Dem wird die Funktion des keineswegs ausgestorbenen Hausarztes gegenübergestellt. Wenn er sein „Fach“ ernst nimmt, wenn er gewissenhaft und eingehend Krankenblätter schreibt, dann verfügt er über Kenntnisse der Einzel- und Sippengeschichte, die die Klinik niemals in dem Maße erwerben kann. Seine Diagnostik bezieht das weite Feld der Lebensumstände der Familie des Kranken (oder Gesunden!) ein, sofern er den ihm dargebotenen Vorteil nutzt. Seine Therapie reicht über die medikamentöse hinaus auf das fast absichtslose und doch zielstrebige Gespräch. Dann wird er nicht auf den zweifelhaften Ruhm etwaiger „Erfolge“ pochen; sein Erfolg ist das gegenseitige Vertrauen zwischen Arzt und Patient, das in seinem Wert nicht zu ermessende Heilmittel.

Vielleicht darf das als „anthropologische Medizin“ bezeichnet werden.

* Erschienen in „Medicus Viator“, Festschrift für Richard Siebeck (J. C. B. Mohr, Georg Thieme 1959, S. 133).

Dr. R. Schwindling

(16. Juli 1958)

Subperiostale Implantation von Metallgerüsten zur Befestigung von Prothesen

Eine der Hauptaufgaben der Zahnheilkunde ist die Wiederherstellung des teilweise oder gänzlich verstümmelten Gebisses durch Prothesen. Trotz zahlreicher Neuerungen an Methoden und Werkstoffen haften auch heute noch vielen prothetischen Konstruktionen Mängel an, die in den ungünstigen anatomischen Verhältnissen — besonders des zahnlosen Unterkiefers —

begründet sind, und die sich auf normal-prothetischem Wege nicht beheben lassen.

Aus diesem Grunde versuchte man immer wieder, dem künstlichen Gebiß durch Verankerung im lebenden Gewebe eine bessere Funktionstüchtigkeit zu verleihen. Basierend auf den Methoden von R. Müller (1937), Dahl (1940) und Goldberg und Gershkoff (1948) haben wir in den letzten vier Jahren in der Heidelberger Universitätsklinik für Mund-, Zahn- und Kieferkrankheiten ein neues Verfahren der subperiostalen Implantation von Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen zur Verankerung von unterem totalem Zahnersatz entwickelt. Während die sonst übliche Methode der subperiostalen Implantation *zwei zeitlich voneinander getrennte operative Eingriffe* mit einer Operationspause von zwei bis vier Wochen erforderte, gelang es uns nach entsprechenden Vorversuchen, das subperiostale Implantat in einem *einzeitigen, erweiterten Operationsvorgang* innerhalb von sieben bis acht Stunden einzupflanzen.

Wir führen die subperiostale Implantation nur dann durch, wenn sämtliche Möglichkeiten der sonst üblichen prothetischen Versorgung des zahnlosen Unterkiefers erschöpft, und dieselben beim Patienten ohne Erfolg geblieben sind. Zur Vornahme des operativen Eingriffes wird der Patient für zehn bis zwölf Tage in der Klinik stationär aufgenommen. Der erste Abschnitt der Implantation, die Freilegung des Unterkieferknochens zur Gewinnung eines individuellen Abdrucks des Knochenreliefs wird unter Leitungs- und Lokalanästhesie durchgeführt. Die Abdrucknahme erfolgt mit einem vorbereiteten Kunststoffabdrucklöffel, der mit thermoplastischer Abdruckmasse beschickt ist. Nach der Abdrucknahme werden die Wundränder locker vernäht. Der Patient erhält eine Penicillin-Schutzdosis und verbleibt bis zum Einsetzen des Metallgerüsts im Bett.

Der Abdruck vom Unterkieferknochen wird sofort in das Labor gegeben. Dort wird ein Gipsmodell der Knochenoberfläche hergestellt. Auf diesem Gipsmodell wird das Implantatgerüst aus Wachs und Plexiglasstäben modelliert. Nach der Einbettung des Wachsmodells erfolgt der Schleuderguß mit der Co-Cr-Mo-Legierung *Remanit Gf* oder *Wisil*. Bei der Herstellung des Implantatgerüsts wird größte Aufmerksamkeit auf eine exakte Anpassung desselben an das Relief der Knochenoberfläche gelegt. Die Gerüstform besteht aus einem lingualen und vestibulären Bogen, die mit sieben bis acht Querstegen miteinander verbunden sind. Im Eckzahn- und Molarenbereich ragen vier Gerüstpfeiler auf den betr. Querstegen senkrecht und parallel nach oben. Nach dem Einpflanzen dienen diese in die Mundhöhle hineinragenden Pfeiler zur Befestigung der totalen unteren Prothese.

Ungefähr sieben Stunden nach dem ersten Eingriff ist das Metallgerüst fertiggestellt. Unter erneuter Leitungs- und Lokalanästhesie werden die Situationsnähte entfernt und das Implantatgerüst auf den Kieferkamm gesetzt. Die gut mobilisierten Schleimhaut-Periost-Lappen werden dann über dem großflächig perforierten Gerüstnetz zusammengenäht.

Acht bis zehn Tage später werden die Nähte entfernt und eine provisorische Biß-Schiene auf die herausragenden Zapfen appliziert. Das Einsetzen der endgültigen Prothese erfolgt nach fünf bis sechs Wochen.

Parallel zu diesen klinischen Implantationsversuchen am Patienten wurden Untersuchungen durchgeführt, die sich mit dem chemisch-physikalischen Eigenschaften der Co-Cr-Mo-Legierungen und ihren Auswirkungen auf das lebende Gewebe befaßten.

Zunächst wurden Modellversuche durchgeführt, die das Potential dieser Legierungen in Pufferlösungen mit der Wasserstoff-Ionen-Konzentration des Speichels und des Blutes und das evt. Auftreten von Lokalströmen feststellen sollten. Größere Lokalströme können zur Aufhebung der Korrosionsbeständigkeit dieser Legierungen führen. Hierbei zeigte sich, daß zunächst das Gerüst nach der Fertigstellung ein relativ unedles Potential besitzt, das aber durch Selbstpassivierung innerhalb weniger Stunden sehr schnell ansteigt, um dann konstant ca. 150 mV unter dem Potential des Feingoldes ein gleichmäßiges Potentialniveau einzuhalten. Entsprechende Potentialmessungen an implantierten Gerüsten im Munde des Patienten erbrachten ähnliche Ergebnisse. Sie lassen auf eine hohe Korrosionsbeständigkeit der Co-Cr-Mo-Legierungen schließen.

Außerdem wurde in einem Zeitraum von drei Monaten geprüft, ob Ionen der Legierungskomponenten in Lösung gehen. Als flüssiges Medium diente eine Kochsalz-Gelatine-Lösung mit einem pH von 6,2. Vorschriftsmäßig behandelte Werkstücke erwiesen sich als korrosionsbeständig und ließen keine der betr. Metall-Ionen im flüssigen Medium nachweisen. Dagegen erbrachte die qualitative Analyse bei thermisch unsachgemäß behandelten Werkstücken nach sechs bzw. acht Wochen den Nachweis von Kobaltspuren im flüssigen Medium.

Auch im Gewebekulturverfahren des sogenannten „hängenden Tropfens“ wurden diese Legierungen in der Hühner- und Rattenfibroblastenkultur getestet. Es wurden die mathematisch feststellbaren Werte der *Zellauswanderung* und der *Zellvermehrung* bei den Versuchskulturen mit eingelegten Metallproben und bei den Kontrollkulturen festgestellt. Dabei wurde das *relative Wachstum*, die *Wachstumskonstante nach Gaillard* und der *mitotische Koeffizient* ermittelt. Hierbei ergab sich, daß *Wisil* eine sehr geringe Hemmung und *Remanit* keine Hemmung auf das Wachstum und die Zellteilung ausübt. Zeitraffer-Filmaufnahmen zeigten in der Bewegung die enge und störungsfreie Anlagerung der Fibroblasten an diese Stoffe.

Bisher wurden acht subperiostale Implantationen mit Erfolg durchgeführt. Die erste Implantation liegt vier Jahre und die letzte fünf Monate zurück. Diese Anzahl entspricht vier Prozent der im gleichen Zeitraum angefallenen totalen Unterkieferprothesen. *Goldberg* und *Gershkoff* (USA) geben sechs Prozent und *Reichenbach* (Halle) fünf Prozent an.

Prof. Dr. Ph. Bamberger, Heidelberg

(26. November 1958)

Die Bedeutung der Anfallskrankheiten im Kindesalter

Referat nicht eingegangen

Priv.-Doz. Dr. Ansgar Matthes, Heidelberg

(26. November 1958)

Die Therapie der kindlichen Anfallskrankheiten

(Autoreferat)

Nach einer einleitenden Bemerkung über die auch heute noch insuffiziente Behandlung anfallskranker Kinder in Deutschland wird zunächst die

Therapie der längeranhaltenden Krämpfe und des Status epilepticus besprochen. Die i. v. Somnifeninjektion ist z. Z. das Mittel der Wahl, um den Krampf rasch zum Stillstand zu bringen. Unter den sog. Gelegenheitskrämpfen führt bei der rachitogenen Tetanie eine causale Behandlung der zugrunde liegenden Stoffwechselstörung zur Heilung. Die Infektkrämpfe bedürfen nur einer Dauerprophylaxe, wenn sie häufig rezidivieren oder im Intervall-EEG Krampfpotentiale aufweisen. Im übrigen genügt bei Infektkrämpfen bis zum fünften Lebensjahr eine antipyretische Therapie und Prominalschutz mit ausreichender Dosis während eines akuten Infektes. Unter der verwirrenden Vielzahl der heute zur Verfügung stehenden Antiepileptica werden drei Medikamentengruppen herausgegriffen, die isoliert oder kombiniert richtig eingesetzt eine optimale Behandlung der chronischen Anfallsleiden verschiedenster Ätiologie gewährleisten. Die Barbiturate — einschließlich des ihnen chemisch verwandten Mylepsin — wirken gegen Grand Mal, fokale Anfälle, Propulsiv Petit Mal und psychomotorische Paroxysmen. Ebenso die Hydantoine mit ihren Hauptvertretern, dem Zentropil und Mesantoin. Während bei der ersten Gruppe in hoher Dosierung der sedative Effekt störend sein kann, sind bei der zweiten Gruppe vor allem allergische Erscheinungen und toxische Auswirkungen auf das hämatopoetische System zu fürchten. Vier- bis achtwöchentliche Blutbildkontrollen werden daher während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Bei Auftreten allergischer Symptome müssen die Medikamente in der Regel ganz abgesetzt werden. Die Oxazolidine wirken nur gegen Absencen und führen zu den gleichen Nebenwirkungen, wie die Hydantoine. Abgelehnt werden die Harnstoffderivate Phenurone und Comitiadon wegen ihrer hohen Toxizität, ACTH und Percorten wegen ihrer anfallsprovozierenden Wirkung selbst bei Gesunden, Glutaminsäure und Frischzellentherapie wegen fehlender bzw. unsicherer Wirkung. Bei optimaler Durchführung der medikamentösen Therapie konnten an der Kinderklinik Heidelberg bei über 500 Patienten folgende Ergebnisse erzielt werden: 60 % Heilungen, 20 bis 30 % wesentliche Reduktion der Anfallsfrequenz, 10 bis 20 % Therapiesesistenz. Zur praktischen Durchführung der medikamentösen Therapie werden folgende Gesichtspunkte eingehend besprochen: 1. Sorgfältige Diagnostik vor Behandlungsbeginn, 2. Wahl des richtigen Medikamentes, 3. Herausfinden der optimalen Dosis, 4. Wesen der Dauertherapie, 5. Ständige ärztliche Überwachung während der Therapie, 6. Regeln für das Absetzen der Behandlung. Diätbehandlung, chirurgische Therapie und Psychotherapie werden in ihren Indikationen besprochen und kritisch auf ihre Leistungsfähigkeit beurteilt.

Karl Hansen, Heidelberg

(3. Dezember 1958)

Allgemeine Bemerkungen zum Thema Allergie

Die gemeinsame pathogenetische Grundlage der früher als „Idiosyncrasien“ bezeichneten (und symptomatologisch teils ähnlichen, teils unähnlichen) Erkrankungen, hat die Klinik von sich aus nicht erkannt; erst Richet's Anaphylaxieversuche (1900/02) und das durch sie enthüllte patho-

genetische Prinzip gewährte die Möglichkeit einer neuen Orientierung, die dann mit Pirquet's genialer Konzeption des Allergiebegriffs (1906), „der veränderten Reaktionsfähigkeit“, sich langsam in der Humanpathologie ausbreitete und fruchtbar wurde. Nach dem Vorbild der in den Anaphylaxie-Tierversuchen beobachteten Symptome und Organveränderungen wurden, zunächst zögernd und hypothetisch, später — durch manche Verifikationen ermutigt — eindringlicher einige klinische Symptome, ja ganze Krankheitsbilder, „sub specie allergiae“ aufgefaßt und gedeutet. Um es kurz zu sagen: Die unter den strengen Bedingungen des Anaphylaxiemodells auftretenden Schockformen (Prototyp: Serumschock und Serumkrankheit) sowie — da beim Menschen ein kompletter Schock nicht häufig beobachtet wird — deren Fragmente, also einzelne zum Schockbild gehörende und durch die „besonderen“ Entstehungsbedingungen des Schocks vorbereitete Krankheitszeichen.

Es sind ihrer eine große Zahl. Im klassischen Experiment gehen die einzelnen unter im Sturm des gewaltigen und schnell ablaufenden, meist tödlichen, Geschehens; doch kann man sie sich bei sorgfältiger Beobachtung anschaulich machen, wenn man das komplette Schockereignis auseinanderfaltet und es sich — wie mit einer Zeitlupe — in die Breite zieht. Aus welchen Mosaiksteinchen das komplette Schockbild besteht, wird deutlich, wenn ich kurz die verschiedenen Schockformen der „klassischen“ Versuchstiere schildere, — Hund, Kaninchen, Meerschweinchen: . . .

Diese drei Formen des Schocks beruhen auf den bei den drei Tierespecies verschiedenen „Erfolgsorganen“, der Leber beim Hund, den Pulmonalarterien beim Kaninchen, den Lungen beim Meerschweinchen. Viele Begleiterscheinungen aber sind allen gemeinsam. Die Sonderstellung der genannten Organe beruht auf ihrem verschiedenen Gehalt an „spezifischem Schockgewebe“, dem entscheidenden Angriffsort des Antigen-Antikörperreaktionsproduktes (A. A. P.) (s. u.).

Im übrigen ist für das führende megaskopische Syndrom des Schocks nicht durchaus das „genuine“ Schockorgan als solches bedeutsam; je nach dem Invasionsweg des Antigens kann das Antigen sich primär an andere als die vermeintlich „Species spezifischen“ Organe binden und dadurch das Schockbild umformen.

Die Schockfragmente: Jedes der oben genannten Symptome kann einen klinischen Eigenwert gewinnen, allein oder in Verbindung mit einzelnen anderen Symptomen; daher die ungeheure Mannigfaltigkeit der Erscheinungsweisen einer — formalgenetisch gleichen — allergischen Reaktion beim Menschen.

Das Schocksymptom (-syndrom) ist, wie ich schon andeutete, nicht gebunden an ein „genuines Schockorgan“, wie die Tierversuche zunächst vermuten ließen; es beruht vielmehr auf dem in nahezu allen Organen (wenn auch verschieden reichhaltig) vorhandenen Schockgewebe und seinem Kontakt mit dem Antigen; dieser kann je nach der Applikations- oder Invasionsweise sehr verschieden sein. Bevor ich davon spreche, darf ich ein Wort über das Schockgewebe sagen; es ist 1. die glatte Muskulatur, 2. sind es die Kapillaren. Bei 1. führt das A. A. Produkt zu Spasmen mit Bronchialmuskelkrampf und Erstickung, Darmspasmen und Durchfälle bzw. allen daraus sich ergebenden Folgen, von denen ich nur einige nenne: Obstipation, Arteriolenkrampf und Ischämie; Venenkrampf und Drosselung des abfließenden Blutes, usw. Bei 2: die Schädigung des Kapillarwandendothels und gesteigerte Permeabilität der Kapillarwände mit den Folgeer-

scheinungen der serösen bzw. hyperergischen Entzündung und allem, was sich daran anschließen kann. Aber es würde zu weit führen, wenn ich die hieraus erwachsenden reflektorischen, hypoxämischen usw. Wirkungen auf nahe und ferne Gewebe und Organe im einzelnen, soweit wir sie kennen, darstellen wollte.

Daß all diesen Wirkungen auf die Organe ein „Wirkstoff“ zugrunde liegt, ist längst Allgemeingut geworden: es ist das Produkt der „Antigen-Antikörperreaktion“ (A. A. P.). Dies ist vorläufig noch eine sehr komplexe — serologische — Definition; sie ist bescheiden, gemessen an unseren berechtigten und zeitgemäßen Ansprüchen auf eine exaktere chemische Bestimmung des A. A. Produktes, die — trotz weitreichender Untersuchungen — aber noch immer nicht zu einem befriedigenden Ergebnis geführt hat; ist es „Histamin“ oder nur eine „histaminähnliche Substanz“ und woraus besteht sie?

Ungeachtet dessen darf ich jetzt auf den Grundvorgang der allergischen Reaktion und ihre Entstehungsbedingungen, zu sprechen kommen: Viele, wahrscheinlich alle, körperfremde Substanzen, organischer aber auch anorganischer Natur, führen nach „unbiologischer“ Invasion in den Organismus bei diesem — nicht sofort, sondern in wenigen (≈ 9) Tagen — der „Inkubationszeit“ oder „Sensibilisierungsperiode“ — zu einem Zustand von abnorm Reaktionsbereitschaft, — wir sprechen von „Sensibilisierung“. Ist dieser Zustand erreicht, dann beantwortet der Körper die Neuinvasion der gleichen Substanz — die wir Antigen oder Allergen nennen — mit einer abnorm gesteigerten Reaktion, die sich klinisch als Schock oder Schockfragment äußert und außer ihrer funktionellen Eigenart durch exakte strukturelle Veränderungen, die hyperergische Entzündung, gekennzeichnet ist. Sie beruht darauf, daß unter der Einwirkung des Antigens in bestimmten Zellen, den „Plasmazellen“, spezifische „Antikörper“ gebildet und in den Geweben der Schockorgane deponiert wurden. Sobald diese Antikörper erneut mit ihrem Bildungsantigen — und nur mit diesem! — in Berührung kommen, erfolgt die sogenannte „A. A. Reaktion“, deren Produkte („H-Substanzen“) eine maximale, geradezu explosive Reizwirkung auf die Schockgewebe (s. o.) ausübt und ihre ganze latente Energie entbindet, — wie ein Funke, der in ein Pulverfaß fällt. Die Folgen habe ich geschildert, sie bestehen in jenem Krankheitssymptomen, mit denen wir es in der Klinik der allergischen Krankheiten zu tun haben.

Dem Kliniker brauche ich nicht zu sagen, wie oft sich jegliches Symptom schon in seinem Ausdruck, besonders aber hinsichtlich seiner Ursache zu verschleiern weiß, und daß es fast immer eines kritischen, ja mühsamen Vorgehens bedarf, Symptom und Ursache in eine richtige Verbindung zu bringen.

Dies gilt für die allergischen so gut wie für alle anderen. Was als entscheidender Test für die Erkennung der *Biermerschen* Anämie die Reticulozytenkrise und der Megaloblastenbefund bedeutet, bedeutet für die allergischen Reaktionen der *Antikörpernachweis*. Er wird geführt durch die Cutanreaktion mit dem entsprechenden Allergen, sowohl in der direkten Probe am Erkrankten (Arthusphänomen) als auch in der indirekten Probe — durch die passive Übertragung nach *Prausnitz-Küstner* — bei einer nichtallergischen Person. Es gibt weitere Kriterien der allergischen Pathogenese, von denen ich aber hier nicht sprechen will. Ich betone nur, daß man sich bei der diagnostischen Zuordnung nicht auf das Symptombild als solches ver-

lassen, sondern bestrebt sein soll, den Antikörpernachweis zu führen; er gibt einem nicht nur die Gewißheit der allergischen Pathogenese, sondern auch der speziellen Ätiologie und ermöglicht dadurch oft, durch Vermeidung eben dieses speziellen Anlasses, weitere Recidive zu verhüten, mit anderen Worten: kausal zu therapieren.

Durch den Prausnitz'schen Versuch ist ein für allemal erwiesen, daß der „Antikörper“ nicht etwa eine theoretische Fiktion, sondern eine materielle Realität ist; er läßt sich mit dem Serum des Patienten auf eine nicht allergische, also antikörperfreie Person übertragen; dort, im eng lokalisierten Transplantationsfeld der Haut, reagiert er mit seinem Antigen, sobald es örtlich durch intracutane Injektion oder haematogen (etwa nach Inhalation des Antigenes) mit ihm in Berührung kommt: „lokale passive Anaphylaxie“.

Die Ausdehnung der allergischen Pathogenese auf viele „nichtklassische“ allergische Symptome und Krankheiten, wie etwa bestimmte Formen des Gelenkrheumatismus, die Endarteriitis, Karditis, Periarteriitis nodosa, Glomerulonephritis usw. dürfte abhängen von dem Nachweis der entsprechenden Antigene bzw. Antikörper, wobei die Frage der „inkompletten Antikörper“ von zunehmender Bedeutung sein wird.

Um meine Vortragszeit nicht ungebührlich auszuweiten, will ich jetzt nur noch auf ein Problem (unter vielen) eingehen, das für die Klinik so wichtig ist: die „Organwahl“ in der allergischen Reaktion. Bei der Darstellung der „Schockorgane“ kam es schon zur Sprache; wir sahen, daß das vermeintlich „genuine“ Schockorgan gar nicht erst in Erscheinung tritt, wenn das Antigen auf einem ungewöhnlichen Weg einverleibt wird, dadurch mit einem „unconventionellen“ Schockorgan als erstem in Berührung kommt und hier eine tödliche allergische Wirkung ausübt. Und bei der klinischen Schockreaktion des Menschen sehen wir allermeist nur Fragmente der Reaktion, nicht den aus dem Tierexperiment gewohnten tödlich endenden „großen Schock“.

Experiment und Klinik: an welchen Organen treten diese Fragmente auf und warum gerade an diesen?

Im Vergleich zur Klinik bedeutet der klassische Anaphylaxieversuch eine unnatürliche Uberrumpelung des Körpers mit einem Allergen (artfremden Serum etc.) — subkutane bis intravenöse arterficielle Injektion!; diese bot zwar den Vorteil, das Grundphänomen *rein* zur Darstellung zu bringen, kommt aber im natürlichen Leben nicht (oder nur unter seltenen Umständen) vor. Der unversehrte Körper ist vor dem Einbruch von Allergenen geschützt durch Haut und Schleimhäute, über deren mechanische und chemische Barrieren die Antigene, also körperfremde Substanzen, nicht ungebrochen einzudringen vermögen. Wenn hier freilich eine Lücke der Barriere besteht, vermögen sie es doch, führen zu einer Sensibilisierung und bei späteren Berührungen des gleichen Allergens zu einer „Auslösung“. Defekte, die das Eindringen von Allergenen zulassen, sind z. B. *mechanische* Verletzungen der Schleimhaut, wie sie bei der Inhalation etwa von Gerstenstaub, Baumwollstaub etc. vorkommen; durch die solchermaßen geöffnete Schleimhaut kann dann auch das *organische Stauballergen* eindringen und sensibilisieren. *Oder:* infolge der — etwa nach Ruhr auftretenden — Anoder Hypacidität des Magensaftes findet im Magen die natürliche Verdauung der körperdifferenten Nahrungsproteine *nicht* statt, sie gelangen als Antigene in den Dünndarm, wo sie als solche resorbiert werden und dann sensibilisieren.

Ein ähnlicher Vorgang liegt vor, wenn bei allzu frühzeitiger Belastung des Säuglings mit artfremder Milch sein fermentschwacher Magensaft diese nicht ausreichend „denaturiert“ und antigene Proteinsplitter ins Duodenum passieren, wo sie dann resorbiert werden und zur Sensibilisierung führen. Etc. etc. Es sind also immer schon „pathologische“ Bedingungen, unter denen der Sensibilisierungsvorgang sich ereignet.

Ist aber einmal eine Sensibilisierung gewonnen, dann erstreckt sie sich auch auf die Zellen der Grenzflächen; ihre erneute Berührung mit dem Allergen führt zu einem „Auslösungs“effekt am Kontaktorgan, d. h. einer allergisch-hyperergischen Entzündung, zunächst an eben diesen vom Allergen bespülten Grenzflächen: „Schockfragment“. Es äußert sich als Conjunctivitis, Bronchitis, Bronchiolitis, bei Inhalationsallergenen; als Stomatitis, Gastritis, Enteritis bei nutritiven Allergenen; als (Kontakt-) Dermatitis bei cutanen Allergenen. Ich sehe hierin — und berufe mich dafür auf die Arbeiten von *Rössle* einen biologischen Schutz- und Abwehrvorgang, durch den ein Einbruch der Allergene in die Blutbahn und eine Allergenenüberschwemmung des Körperinneren und damit die Gefahr eines Allgemeinschocks verhindert wird. Kommt es trotz dieser Abschirmreaktion zu einem Einbruch von Allergensplittern in die Blutbahn, so folgen ihm nun Schockreaktionen der allerverschiedensten Organe, ja unter Umständen Schocktod, also das, was im Anaphylaxieexperiment durch subcutane bis intravenöse Allergeninjektionen erreicht wird. Daß jene hyperergischen Abwehrreaktionen an den Grenzflächen unter Umständen — je nach ihrer Lokalisation — zu schweren Krankheitsbildern führen, wie z. B. Asthma bronchiale oder Gastritis mit Pylorospasmus oder auch *ulcus ventriculi* bzw. *duodeni*, besagt nichts gegen meine Deutung des Vorgangs als einer Bemühung des Körpers, sich vor dem Einbruch des Allergens und der Gefahr eines tödlichen Schocks zu schützen.

Aus diesen und vielen anderen Beispielen muß ich folgern, daß der durch Sensibilisierung gewonnene Zustand und seine Reaktion bei erneuter Einströmung von Allergen nicht Ausdruck einer *Anaphylaxie*, d. h. Schutzlosigkeit, sondern im Gegenteil Ausdruck einer hohen, ja höchsten Abwehrbereitschaft ist, für die ich das Wort „*Aristophylaxie*“ vorschlage.

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. K. Hansen, Baden-Baden, Leisberghöhe 19, Tel. 55 22.

Dr. K. F. Bingel

(25. Februar 1959)

Virologische Diagnostik

Variola-Verdachtsfälle sind solche, bei denen die Effloreszenzen suspekt erscheinen (häufigste Fälle) oder (in streng gesetzlichem Sinne) fieberhafte Erkrankungen, bei denen der Verdacht besteht, daß sie sich zum Krankheitsbild einer Variola entwickeln. In beiden Fällen ist die Sicherung der Diagnose im Laboratorium dringend erwünscht. Laboratoriumsuntersuchungen können außerdem über die Ansteckungsgefahr vor und nach einer Erkrankung, die sich einwandfrei als Pockenkrankheit herausgestellt hat, Auskunft geben.

Die in Heidelberg angewandten Nachweisverfahren waren vielgestaltig und es erwies sich als günstig, mehrere Methoden gleichzeitig heranzuziehen.

Die *Methoden* waren im einzelnen:

1. Der mikroskopische Nachweis: Lichtmikroskopische Untersuchungen führten zu guten Resultaten, wenn frischer Pustelinhalt vorlag. Bei älteren Pusteln und im Rachensekret waren die Befunde öfter zweideutig. Wir versprachen uns von der Einführung des Elektronenmikroskopes (EM) bessere diagnostische Möglichkeiten.

Das EM wurde deshalb erstmalig in der Routine bei einer Epidemie verwendet.

Bei der Unterscheidung Variola — Varizellen waren die Schwierigkeiten größer als im Färbepreparat und es bedurfte in einigen Fällen der kulturellen Klärung. Bei der Erkennung der Variola im Rachenspülwasser (Rspw.) nach abgestufter Zentrifugation war das EM überlegen. Es konnten in 16 von 18 Fällen charakteristische Quaderviren im Rspw. bzw. in Pusteln oder in beiden Proben nachgewiesen werden. Zwei Fälle wurden nicht im EM untersucht. Der Kultur überlegen war das EM bei zwei mildereren Formen an Variolois, wo ein bis zwei Pusteln nur zur Verfügung standen und die Menge oder Anfälligkeit der Viren für eine Kultur nicht ausreichten (im Rachenspülwasser gelang aber der kulturelle Nachweis).

2. Kulturelle Methoden zum Nachweis vermehrungsfähiger Viren: Der klassische Paulsche Versuch, der beim Nachweis von Vaccine-Virus so eindeutig ist, ließ uns trotz Wiederholung und tiefer Skarifikation im Stich.

Die Allantoismembrankultur vom Ausgangsmaterial war in 15 von 20 Fällen erfolgreich, auch wenn das Pustelmaterial stark verdünnt war. Sie wurde ergänzt durch die erstmalig in die Routine aufgenommene HeLa-Zellkultur, die in allem bei der Erfassung gute Dienste leistete. Zur Identifizierung mußte allerdings ein Neutralisationstest oder eine Subpassage auf Allantois nachgeschaltet werden.

Für die Ermittlung der Ausscheidungsdauer war sie sehr wertvoll.

Von den Krankheitsfällen war die positive Ausbeute: auf HeLa 18, auf Allantois 15, mit Hilfe der Kombination beider 20 Fälle, d. h. die gesamten Variolafälle. 66 Verdachtsfälle erwiesen sich virologisch als negativ. Sie klärten sich als Windpocken (zweimal serologisch gesichert) Grippe, Drüsenfieber, Pyodermie, Acne u. a.

Als Untersuchungsmaterial dienten neben den klassischen Materialien Blut und Pustelinhalt erstmalig in der Routine das Rachenspülwasser (Rspw.). Mit seiner Hilfe konnten mit Sicherheit Krankheitsbeginn und aerogene Ausscheidungsdauer ermittelt werden. Ferner war es möglich, Variola sine exanthemate eindeutig zu diagnostizieren (drei Fälle!). Zugleich mit Auftreten der ersten Hautveränderungen war das Rspw. sechsmal positiv, zweimal ein Tag vorher, je einmal zwei bzw. vier Tage vorher. Im Rest der Fälle nachdem das Exanthem ausgebrochen war. Rspw. wurde erst dann untersucht.

Blut wurde nur ausnahmsweise auf Kultur gebracht, da die Kapazität des Laboratoriums nicht ausreichte. Neben den als Pockenfälle identifizierten Fällen wurde nämlich Material eines Vielfachen unbestätigter Verdachtsfälle eingeschickt, ganz zu schweigen von Kontaktpersonen, die auf die Schutzimpfung stark fieberhaft reagierten.

Dagegen wurde Blut eingehend serologisch exploriert, und zwar mit Haemagglutinationstest (HAHT) und der Komplementbindungsreaktion (KBR). Der HAHT erfordert geeignetes Hühnerblut, dessen Eignung von Tag zu Tag und von Hahn zu Hahn wechselte.

Als Antigen für HAHT diente bewachsene Allantoismembran. Für die KBR verwandten wir Kälber-Dermovaccine. Die Titer der KBR lagen im Mittel tiefer als die des HAHT. Erste Titer (bei sechs Fällen) waren ab vier bis fünf Krankheitstagen, der Rest ab sechs Krankheitstagen zu registrieren. Der durchschnittliche Titer der Pockenkranken lag bei 1:105 (KBR) und 1:173 (HAHT). Ein virologisch gesicherter Fall blieb dauernd serologisch negativ. Als beweisend wurden Titer von 1:64 angesehen.

1:32 bedeuteten Verdacht. Dieser Titer wurde bei drei virologisch negativen Fällen festgestellt, und zwar bei Personen, die Kontaktpersonen hätten sein können.

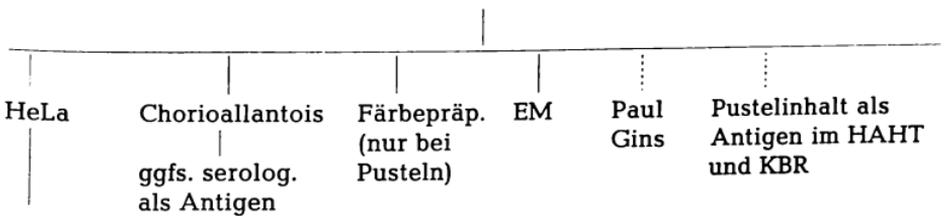
Titer, die bei Wiederholung nicht über 1:16 stiegen, waren Impftiter (25 % der Fälle in HAHT, 20 % in der KBR, der Rest der untersuchten Impflinge war serologisch negativ).

Pustelinhalt als Antigen mit bekanntem Antiserum wurde dreimal geprüft. Er erwies sich zweimal als Varicellen, einmal als Variola-Material.

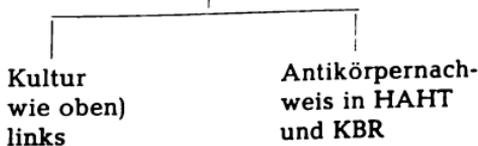
Wir lernen aus den Untersuchungen, daß man nicht eine Untersuchung durchführen darf, sondern mehrere Verfahren zugleich Anwendung finden müssen. Dann erst hat ein — vor allem auch negativer — Befund Gewicht.

Als Schema geeignet erscheint:

Rachenspülwasser bzw. Pustelinhalt



Blut



Die Heidelberger Pockenerkrankungen, klinische Erfahrungen

Ausgehend von einer ausführlichen Schilderung des Ablaufes der Heidelberger Pockenerkrankungen des Jahres 1958/59 werden die sich ergebenden klinischen und epidemiologischen Folgerungen besprochen. Es wird besonders darauf hingewiesen, daß für die Ausbreitung einer Epidemie leichteste Fälle von Bedeutung sind und daß die unter Umständen zeitlich sehr eng begrenzte Infektiosität von Kranken außerordentlich hoch sein kann. Die (damals) gesetzlich vorgeschriebene Quarantänezeit ist als kurz anzusehen. Notwendig ist ein hoher Impfschutz des Klinikpersonals, wie die Pockenerkrankungen bei Ärzten und Schwestern zeigten. Die noch wenig bekannten Störungen des Elektrolytstoffwechsels bei der Variola bzw. Variolois werden eingehend besprochen. Abschließend wird auf die Differentialdiagnose der Pockenverdachtsfälle sowie auf die Indikation zur Impfung und die Impfkomplicationen eingegangen.

Dr. Michael Hertl, Kinderklinik der Universität
(Direktor Prof. Dr. Ph. Bamberger)

(4. März 1959)

Morphologische und cytochemische Untersuchungen an Zellen der akuten Leukose

Die Polymorphie der Leukosezellen verhinderte immer wieder eine befriedigende cytologische Auftrennung, welche aus therapeutischen Erwägungen und zum Studium von Ätiologie und Pathogenese der akuten Leukose erwünscht wäre. Es wird über Befunde berichtet, die sich bei Anwendung morphologischer und topochemischer Farbreaktionen ergaben.

Zunächst wird über die Eigenschaften von *Zellkern*, *Hyaloplasma* (lichtoptisch homogenes Grundplasma) und *Granula* berichtet. *Zellkern*: Rund, mit Kerben versehen, gelappt, monocytoid gestaltet, stabförmig oder segmentiert. In seiner Struktur fädig bis schollig. Nukleoproteide mit Desoxyribonukleinsäuren. Die im Ausstrichpräparat sichtbaren Aufhellungsareale im Chromatin sind Kernvakuolen, sie werden allein durch Toluidinblau angefärbt (violette Metachromasie). Nucleoli werden nur im Schnittpräparat sichtbar. Sie enthalten Ribonukleinsäuren und sind von einer *Feulgen*-positiven Randschale umgeben.

Hyaloplasma: Bei der *Pappenheim*-Färbung blau oder neutrophil, manchmal in einer Zelle beide Farbreaktionen nebeneinander. Die unterschiedliche Färbbarkeit geht auf Nukleinsäuren und basische Proteine zurück.

Granula: Vier Gruppen werden unterschieden je nach Darstellbarkeit bei der *Pappenheim*-Färbung und Gehalt an Peroxydase sowie Nukleotiden.

Der vielgestaltige Zellkern, die verschiedenen Hyaloplasmatypen und Granulaarten kommen in verschiedenster Kombination beim einzelnen Leukosefall vor. Die genannten Zelleigenschaften stellen für sich gesehen kei-

nen prinzipiell pathologischen Befund dar; sie werden nämlich entweder in gleicher Weise an neutrophilen Leukocyten der physiologischen Differenzierungs- und Ausreifungsreihe gefunden, oder sind den Eigenschaften dieser normalen Zellen wenigstens zuzuordnen. Oftmals weisen die Zellbestandteile der Leukosezellen nur eben einen „Ausreifungsdefekt“ auf (z. B. Fehlen der Peroxydase-Eigenschaft der Granula oder des Glykogens des Hyaloplasmas).

Aus dieser Beziehung zur physiologischen Leukopoese ergibt sich die nomenklatorische Ordnung, wobei in erster Linie Kernform und -struktur bestimmend sind. Es werden unterschieden: 1. Para-Myeloblasten, monocytoide Para-Myeloblasten, Mikro-Para-Myeloblasten, 2. Para-Promyelocyten, monocytoide Para-Promyelocyten, Mikro-Para-Promyelocyten, 3. Para-Myelocyten, 4. Para-Metamyelocyten, 5. Para-Stabkernige, 6. Para-Segmentkernige.

Abschließend werden die an der Leukosezelle festzustellenden Symptome der *Zellteilungsstörung*: überstürzte, schnell hintereinander folgende Zellteilungen, ohne daß in den meisten Fällen das Cytoplasma zu seinem physiologischen Ausmaß herangewachsen ist (Verschiebung der Kern-Plasma-Relation); pathologische Teilungsfiguren der Chromosomen, — der *Differenzierungsstörung*: oft weitgehend einförmiges Zellbild infolge ständiger Reproduktion ohne Differenzierung, — der *Reifungsstörung*: Dissoziation der Kern-, Hyaloplasma- und Granuläreifung; unvollständige Ausreifung der einzelnen Zellbestandteile; pathologische Entartung der Ausreifungstendenz des Zellkerns (abnorme Lappung); ungleichmäßige Hyaloplasmaausreifung, Verzögerung der Glykogeneinlagerung, Auftreten von Auer-Stäbchen, — und *Stoffwechselstörung*: gesteigerter Kernstoffwechsel (Kernschwellung, großer Nukleolarkomplex, häufig Kern- und Cytoplasmavakuolen) zusammengefaßt.

(Ausführliche Darstellung: Folia haematol. (Frankf.) 3296, (1959)

Dr. K. Thomas

(4. März 1959)

Untersuchungen zur Pathogenese und Therapie der Leukosen im Kindesalter

Zur Frage der unverkennbaren Zunahme der Leukämieerkrankung werden einleitend einige statistische Daten aus dem Krankengut der Heidelberger Kinderklinik mitgeteilt. Die Zahl der Erkrankungsfälle hat sich im letzten Jahrzehnt, verglichen mit dem vorhergehenden, fast verdoppelt. Eine allgemeine Pathomorphose des Leidens ist nicht erkennbar.

Dagegen hat der Einsatz der modernen Behandlungsmethoden in den letzten Jahren neben einer erheblichen Verlängerung der Überlebenszeit wichtige neue Erkenntnisse vermittelt. Die Leukosen des Kindesalters ließen sich mit der zuletzt eingeführten Nebennierenrindenhormontherapie besonders günstig beeinflussen. Die Erzielung von mehrmonatigen Remissionen mit einer vorübergehenden vollständigen Rückbildung sämtlicher klinischer und hämatologischer Symptome ist nahezu zur Regel geworden. Mit der Hormonbehandlung wird gegenüber der Anwendung von cytostatischen

Substanzen ein gänzlich neuer Weg beschritten und erstmalig ein physiologischer Wirkstoff eingesetzt. Der Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt.

Wir konnten nun zeigen, daß die Glucocorticoide in vitro eine die Zelldifferenzierung und Reifung fördernde Wirkung entfalten. Nach vier- bis fünftägiger Bebrütung ließen sich in Knochemarkexplantaten unreifzelliger akuter myeloischer Leukämien in mehreren Fällen dem Behandlungserfolg in vivo vergleichbare Reifungseffekte beobachten. Die Leukämiezelle ist demnach nicht analog der malignen Tumorzelle irreversibel entartet, sondern vermutlich durch eine Entgleisung der Steuerungsmechanismen noch nicht differenziert. Der entscheidende Effekt der Hormonbehandlung muß in einer Remobilisierung der physiologischen Hämpoese liegen. Auch bei der hämatologischen Verfolgung der Remissionsabläufe lassen sich Anhaltspunkte für die Bestätigung dieser Annahme ermitteln. An Hand eines modellhaften Remissionsverlaufs wird die fast gesetzmäßige Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch die Glucocorticoidtherapie aufgezeigt und erläutert.

Aus den klinisch- hämatologischen und experimentellen Beobachtungen resultiert eine Auffassung, die das Leiden primär einer panmyeloischen aplastischen Insuffizienz zuordnet. Die Hyperplasie des unreifen Stammzellmaterials wird als sekundärer frustraner Kompensationsversuch betrachtet, bei dem es zur Bildung von Paraformen kommt.

Mit der Einordnung der Leukämie als grundsätzlich reversible Entartung der Hämpoese ergibt sich die Notwendigkeit einer Revision grundlegender und richtungsweisender das Krankheitsgeschehen und die Therapie in gleicher Weise betreffender Hypothesen.

Privatdozent Dr. H. G. Nöller, Heidelberg

(4. März 1959)

Einführung in die medizinische Endosondentechnik

Referat nicht eingegangen

Prof. Dr. W. von Baeyer, Heidelberg

(8. April 1959)

Weltgesundheitsstag 1959

Psychische Hygiene der Lebensalter

Referat nicht eingegangen

Prof. Dr. Dr. h. c. E. W. Baader, Universität Münster

(13. Mai 1959)

Moderne Ergebnisse der Silikoseforschung

Vortrag im Naturhistorisch-Medizinischen Verein Heidelberg

Die neueren Ergebnisse der Silikoseforschung umfassen ein sehr großes Gebiet, aus dem ich eine Auswahl treffen muß. Physiker, Chemiker, Mineralogen, Geologen, Röntgenologen und Physiologen haben über Silikose

geforscht. Ich möchte mich als Kliniker auf einige Probleme beschränken, die uns in jüngster Zeit besonders beschäftigt haben. Es sind die Stellung der Bronchitis, des Emphysems, der Emphysembrechitis, der Altersbegleitkrankheiten von Herz und Gefäßen und ihre Begutachtung, die Konstitutions- und Zwillingsforschung, die Tuberkulose und die Arthritis im Zusammenhang mit der Silikose und die Silikosesteine.

Bronchitis: Es galt lange als Glaubenssatz, daß eine Bronchitis eine Folgeerscheinung einer Silikose ist und manche Länder (Holland, England) schließen daher das Vorkommen einer Bronchitis als sog. Begleiterscheinung der Silikose in die Entschädigung derselben ein. Verschiedene Beobachtungen aber stellen diese althergebrachte Ansicht in Frage. Es fiel zunächst auf, daß die Bronchitis im Ruhrbergbau bevorzugt die jungen Neubergleute in den ersten Jahren der Untertagearbeit — bis fünf Arbeitsjahren — befällt und bei berufsalteren Bergleuten sehr viel seltener ist. Eine ähnliche Beobachtung machte *Silberkuhl* bei den Thomasschlackenarbeitern, die nach Aufnahme ihrer beruflichen Tätigkeit häufig Bronchitis aufweisen, die aber in späteren Arbeitsjahren verschwunden war. Es dürfte sich also bei diesen Bronchitiden um Reaktionszustände auf den Staub handeln, wie wir sie ja bei zahlreichen Berufen (Bäckern, Müllern, Wollarbeitern usw.) kennen. *Böhme* fand, daß die Bronchitis bei Bergleuten ohne oder mit minimaler Silikose drei- bis viermal so häufig ist wie bei nichtbergmännischen Berufen. Auch im englischen Kohlenbergbau von Südwales fand man bei alten Bergleuten, die an chronischer Bronchitis leiden, keine oder nur geringfügige Silikose. Eine chronische Bronchitis und eine Silikose scheinen sich also gegenseitig auszuschließen! Der Chefarzt des Aachener Bergarbeiterkrankenhauses, *Wiesinger*, sieht in der „Spülung“ der Bronchien durch Sekretion nach Art eines Wasserklosetts eine Staubvernichtung und hemmende Wirkung auf Entstehung und Fortentwicklung einer Silikose. Der westfälische Landesgewerbearzt *Buckup* nennt die Bronchitis geradezu eine kompensatorische Maßnahme des Körpers zur Staubentfernung. Weitere Prüfungen ergaben, daß an chronischer Bronchitis leidende Bergleute und andere Staubarbeiter auffallend selten an Silikose erkranken! *Carstens*, Leiter des Knappschaftskrankenhauses Recklinghausen, kommt das Verdienst zu, hier grundlegende Untersuchungen geleistet zu haben. Wir stehen also heute in Deutschland überwiegend auf dem Standpunkt: 1. Der Staub im Berufsleben ist der ursächliche Faktor für die Bronchitis. 2. Die Bronchitis ist eine Berufskrankheit. 3. Sie entwickelt sich unabhängig von der Silikose. Aus diesen Erkenntnissen sind folgende Vorschläge erwachsen: 1. Auch die Bronchitis der Bergleute als selbständige Berufskrankheit aufzufassen und zu entschädigen. 2. Jeden Staubarbeiter mit Bronchitis sollte man baldigst aus der Staubatmosphäre entfernen.

Emphysem: Das Emphysem wird oft bei Silikose angetroffen. Als perifokales Emphysem wird es beobachtet, wenn es sich um schrumpfende silikotische Knötchen oder Schwielen bildet, als bullöses Emphysem wird es bezeichnet, wenn es durch Einriß zystenartig erweiterter wabiger Teile der Staublunge entsteht und kompensatorisches Emphysem nennt man es, wenn es als Ausgleich atelektatischer Schwielenbezirke entsteht. Schwierig aber war das Emphysem zu erklären, das sich nicht selten bereits in leichten Stadien einer Staublunge, und zwar nicht nur in der näheren und weiteren Umgebung von verschwielten Lungenbezirken, sondern auch in Lungenab-

schnitten befindet, die arm oder frei von silikotischen Veränderungen sind. Der verstorbene Pathologe Prof. *Siegmund* vertrat die Meinung, daß hier wahrscheinlich eine Änderung des Tonus der innervierten glatten Muskulatur der Bronchiolen und des Lungengewebes sich auswirkt (neurales Emphysem). Viele griffen diesen Gedanken als unbeweisbare Theorie an, da sie das Emphysem bei der Silikose stets als sekundäres Emphysem betrachteten und das von Siegmund interpretierte, ja z. T. ein primäres sein müßte. Das wurde allgemein als unwahrscheinlich angesehen. Doch möchte ich hierzu auf eine interessante italienische Veröffentlichung von Prof. *Ettore Castronovo* und Dr. *Faraone* über Silikosen bei den Bimssteinarbeitern der Liparischen Inseln hinweisen, die sie als „Liparosen“ bezeichnen, weil sie sie für eine Allgemeinerkrankung auf dem Boden der Einwirkung von Kieselsäure halten. Erstes Symptom der Erkrankung ist ein Emphysem, das oft 10 bis 15 Jahre lang ohne weitere Erscheinungen besteht. Die praktisch bei der Liparose obligate frühzeitige Entwicklung des Emphysems geht aber allen anderen röntgenologischen Manifestationen der Silikose weit voraus und ist daher nicht vikariierend, sondern trophisch funktionell bedingt. Die italienischen Verfasser lassen auch die Überzeugung durchblicken, daß diese Gesichtspunkte nicht nur für die Silikose der Bimssteinarbeiter in Lipari, sondern auch cum grano salis für jede Silikose gelten. Zum Vergleich möchte ich die Aufmerksamkeit auf eine Berufskrankheit lenken, die gleichfalls mit einem fast obligaten Emphysem einhergeht: die chronische Kadmiumvergiftung. Ich konnte es bei allen chronischen Kadmiumvergiftungen in Deutschland feststellen und damit die Beobachtungen des Schweden *Lars Frixberg*, der als Pionier der Erforschung der Kadmiumvergiftung zu gelten hat und Proteinurie, Blutsenkungsbeschleunigung, Gewichtsverlust und Lungenemphysem als ihre Charakteristika herausstellte, bestätigen. Neuerdings haben die Engländer *Lane*, *Campell* und *Bonnell* weitere Beobachtungen über das sehr häufige Lungenemphysem bei der chronischen Kadmiumvergiftung veröffentlicht. Ein toxisch nervales Emphysem liegt meiner Meinung nach auch bei den röntgenologischen Frühformen der Silikose nicht selten vor.

Emphysembronchitis: Die Emphysembronchitis entwickelt sich im Laufe der Jahre über die neurosekretorische Reaktion zur reflektorischen asthmatoïden Emphysembronchitis. In den drei Jahren 1951 bis 1954 wurden von den Bergleuten des Ruhrgebietes 82 806 wegen Emphysembronchitis invalidisiert. Die invalidisierende Bronchitis ist immer asthmatisch. Sie tritt im Bergbau sehr viel häufiger als bei der übrigen Bevölkerung auf und führt auf Grund von Statistiken rund zehn Jahre früher zur Invalidisierung als in Nichtstauberufen. Die Emphysembronchitis ist *keine* anlagebedingte Erkrankung, sondern ein reflektorisches Geschehen, was durch die sorgfältigen ärztlichen Einstellungsuntersuchungen beweisbar ist. Auch ein sehr hoher Anteil der Emphysembronchitiker ist völlig frei von Silikose. Wir dürfen daraus schließen, daß bei ausgesprochener Emphysembronchitis auf Grund des offenbar erhöhten Vagotonus über die Alkalose des Lungengewebes die Entwicklung einer Silikose unmöglich gemacht wird. Die Tatsache, daß beide Krankheiten sich zeitlich im gleichen Tempo entwickeln, stört außerordentlich die Beobachtungen und lenkt von der Emphysembronchitis immer wieder auf die Silikose ab, sagt *Carstens*. Jedenfalls ist die Emphysembronchitis im Bergbau die bei weitem häufigste Ursache der Invalidität.

Die Berufsrentner in Steinkohlenzechen werden nur zu 13 % wegen Silikose und zu 28 % wegen Emphysebronchitis invalidisiert. Wenn aber die Emphysebronchitis im Bergbau die Silikose zahlenmäßig so enorm übertrifft, kann schon aus diesem Grunde allein die Silikose nicht der kausale Faktor sein. Das bisher angenommene vorwiegend Schicksalhafte dieser Entwicklung und erst recht die immer wieder behauptete „Altersbedingtheit“ des Emphysems bei der laut allen Statistiken so regelmäßig in den vierziger und fünfziger Jahren beginnende respiratorisch bedingten Invalidität lehnen Carstens und seine Mitarbeiter, die ihre Ergebnisse wiederholt im Archiv für Gewerbepathologie niederlegten, mit aller Entschiedenheit ab. Wenn Gutachter die zahlreichen Emphysematiker und asthmatischen Emphysebronchitiker nach 20- bis 30jähriger Tätigkeit unter Tage noch jetzt als vorwiegend anlagebedingt bezeichnen, so ist ihnen entgegenzuhalten, daß Bergleute niemals als konstitutionelle Schwächlinge auch nur irgendeiner Richtung den enormen Belastungen ihres Berufes gewachsen sein können. Das fünfte Jahrzehnt ist für die Bergleute schicksalhaft, weil sich gerade in dieser Zeit der Abbau ihrer Lungenreserven zur respiratorisch bedingten Invalidität von seiten der Silikose und der Emphysebronchitis anbahnt. Schon die zeitweiligen trockenen bronchitischen Erscheinungen der Jungbergleute sind keine unwesentlichen bronchialen Nebengeräusche, sondern müssen als „vegetative Alarmzeichen der Lungen auf den Staub“ aufgefaßt werden, und das gilt nicht für den Bergbau, sondern für Staubberufe ganz allgemein. Das Studium gerade dieser Verhältnisse, erscheint wichtiger als die Frage nach Anerkennung einer neuen Berufskrankheit, und so betrachtet ist die Silikose keineswegs mehr das medizinische Hauptproblem im Bergbau. Klinik und Statistik lassen erkennen, daß Silikose, Bronchitis und Emphysem nur in losem Zusammenhang zueinanderstehen und in der Hauptsache Berufskrankheiten sui generis sind.

Begleiterkrankungen: Eine röntgenologisch eindeutige Silikose mit Ausfallerscheinungen von Atmung und Kreislauf macht bei der Begutachtung keine Schwierigkeiten und ihr Nachweis wird eine mindestens 40- bis 45-prozentige Berufskrankheitsrente rechtfertigen. Bei gleichzeitigem Vorliegen von der Silikose unabhängiger Krankheit wie Bronchitis, Hochdruck, Arteriosklerose, Coronarsklerose und Altersschwäche, beginnen die Schwierigkeiten. Zwar wissen wir heute, daß alle diese Befunde mit Silikose nichts zu tun haben. Sowohl die durch sie bedingten subjektiven Beschwerden wie auch die funktionellen Ausfallerscheinungen dieser Kranken sind unabhängig von der Silikose. Gleichwohl ist in jedem Einzelfall das Röntgenbild zu prüfen. Liegen keine oder nur geringe silikotische Veränderungen vor, entfallen alle Ansprüche. Wenn aber neben den oben aufgezählten Erkrankungen im Röntgenbild sich eine erhebliche Ausdehnung der silikotischen Veränderungen oder eine besonders ungünstige Form der Silikose, z. B. eine Hiluslymphknotensilikose findet, so wird man einen funktionellen Zusammenhang zwischen Silikose und Beschwerden als Teilkomponente mit genügender Wahrscheinlichkeit annehmen können. In solchen Fällen geben wir 20 % Berufskrankheitsrente für den Anteil der Silikose am Krankheitsgeschehen.

Konstitution: Die Frage der Konstitution für Silikose kann angesichts der sich widersprechenden Untersuchungsergebnisse noch nicht eindeutig beantwortet werden. Sehr interessant aber sind die Ergebnisse bei ein-

eigenen *Zwillingen*, die gemeinsam im Bergbau tätig waren. Bei 28 Zwillingspaaren ergab sich 25mal ein konkordantes Verhalten der Silikose, d. h. die Lokalisation der silikotischen Schwielen war bei beiden eineiigen Zwillingen völlig gleich, was wohl auf den anatomisch gleichen Bau des Bronchialbaumes zurückzuführen ist.

Tuberkulose: Im Gegensatz zu der Auffassung der Engländer, welche in jeder progressiven Silikose das Mitwirken von Tuberkelbakterien sehen, ist man in Deutschland und Italien von der Existenz der reinen Silikose überzeugt. Doch sind Silikotuberkulosen sehr häufig, bei Sektionen im Ruhrgebiet wurde bei etwa 70 % aller staublungenkranken Bergleute eine aktive Tuberkulose gefunden. Die Gefahr des Hinzutretens einer Tuberkulose ist im beginnenden und leichten Stadium der Silikose am größten. Tuberkelbakteriennachweis gelingt nur sehr selten, da das Wachstum der Tuberkulose wohl meist über das Gefäß- und Lymphsystem und weniger über die Bronchien erfolgt. *Reichmann* fand bei 1740 Silikotuberkulosen nur 21mal = 1,2 % Tuberkelbakterien, hingegen 5,8 % Kavernen. Bei der nicht selten großen Schwierigkeit, nur röntgenologisch und klinisch zu trennen, was Silikose und was Tuberkulose ist, sollte bei jedem Todesfall einer Silikotuberkulose eine Leichenöffnung vorgenommen werden. Dabei hat man die Erfahrung gemacht, daß sogar noch zwei Jahre nach eingetretenem Tode ein verwertbares Ergebnis erzielt wurde.

Silikoarthritis: Eine sehr bedeutsame Komplikation der Silikose ist ihr Zusammentreffen mit einer chronisch primären Polyarthritis, dem ich in Analogie zur Silikotuberkulose die Bezeichnung *Silikoarthritis* gegeben habe. November 1953 wurde erstmalig von *Caplan* in England mitgeteilt, daß von 51 an chronischer Arthritis leidenden Waliser Bergleuten allein 90 % eine schwere Silikose aufwies. *Caplan* spricht von einer „rheumatischen Form“ des Silikose-Röntgenbildes, das durch multiple runde Schwielen charakterisiert ist, so daß nach seiner Meinung größtenteils schon aus dem Röntgenbild der Silikose auf gleichzeitig chronischen Rheumatismus geschlossen werden kann. Ich habe unabhängig von *Caplan* in meiner Klinik in Hamm die Vergesellschaftung beider Leiden festgestellt und bisher über 200 Erkrankungsfälle von Silikoarthritis ermittelt, doch konnte ich ein typisches rheumatoides Silikoseröntgenbild, wie es *Caplan* beschreibt, nur sechsmal finden, so daß mir eine Arthritis-Diagnose aus dem Lungenröntgenbild nicht möglich erscheint. Die Diskussion steht noch offen, wie der ursächliche Zusammenhang von Quarzlunge und Rheuma zu erklären ist. Der Gedanke war naheliegend, daß es sich bei der Arthritis um ein tuberkulöses Geschehen im Sinne von *Grocco* und *Poncet* handelt. Die Engländer *Caplan* und *Miall* und der Belgier *Colinet* nahmen daher auch einen tuberkulösen Rheumatismus an. Neuerdings in England, Deutschland, der Schweiz und Japan vorgenommene Obduktionen von schweren Silikoarthritiskranken ergaben eine reine Silikose. Sicherlich sind alle diese Zahlen noch zu klein, um die schwierige Frage der Zusammenhänge zwischen Polyarthritis und Silikose bzw. Silikotuberkulose entscheiden zu können. Aber ich möchte darauf hinweisen, daß sowohl die Silikose wie die rheumatische Arthritis zu den sogenannten Kollagen- oder Bindegewebskrankheiten zählen. Blutchemisch sind sie durch eine Dysproteinämie mit Verminderung der Albumine und Vermehrung der γ -Globuline charakterisiert und histologisch durch fibrinoide Verquellung der kollagenen Substanz.

Silikosesteine: Als letzte meiner Beobachtungen möchte ich kurz die Silikosesteine erwähnen. Unter dem Namen „Erbsenkrankheit“ hat *Saupe* das Röntgenbild mit schattenintensiven erbsengroßen runden Fleckschatten von Porzellanarbeitern beschrieben, die Lungensteine aushusteten. Bei einem Steinmetz, der über Atemnot klagte und im Röntgenbild eine ziemlich dichte Aussaat von reiskorngroßen Fleckschatten verteilt über beide Lungenfelder zeigte, erlebte ich mehrfaches Aushusten von Steinen. Nach längerer Aufarbeitung der Steine zeigten histologische Schnitte, daß der Stein aus silikotischem Schwielengewebe mit geschichteten Konioseknötchen bestand. Das Ausspucken der Steine stellte eine Art Selbstheilung der Silikose dar. Prof. *Ehrhardt* in Jena bestätigte diese Befunde an drei weiteren Silikosekranken. Der Grund für die Bildung der Silikosesteine und die Heilung durch Aushusten ist unbekannt.

W. Ulmer

(13. Mai 1959)

Diskussionsbemerkungen

zu dem Vortrag von Herrn Prof. Dr. Baader vor dem Naturhistorisch-Medizinischen Verein zu Heidelberg

Zu den vorwiegend klinisch-medizinischen Fragen, die Herr Prof. *Baader* besprochen hat, möchte ich gerne noch Probleme aus dem Gesamtgebiet der Silikoseforschung beifügen.

Die Silikoseforschung hat schon seit längerer Zeit, aber in steigendem Maße in den letzten Jahren, neben den Fragen der Erkennung und Therapie der Silikoseerkrankung Fragen der Grundlagenforschung aufgegriffen: Wodurch und wie entsteht die Silikose? In vielen Silikose-Forschungsinstituten auf der ganzen Welt werden diese Fragen bearbeitet.

Die Silikose-Grundlagenforschung läßt sich ganz grob in zwei Teile trennen. Das Gebiet, was die Techniker vor allem angeht, ist die Staubbekämpfung. Hier sind in den letzten 10 bis 20 Jahren entscheidende Fortschritte erreicht worden.

Die medizinische Silikose-Grundlagenforschung, die sich mit den Problemen beschäftigt, welcher Staub, wo der Staub und auf welche Weise der Staub zur Silikose-Krankheit führt, hat in den letzten Jahren doch auch einige Einsichten in den Entstehungsmechanismus der Erkrankung gewinnen können.

Für die Silikoseentstehung haben wir im wesentlichen heute zwei Theorien zur Verfügung. Die erste Theorie ist die der Löslichkeit. Von der Quarzoberfläche soll Kieselsäure in Lösung gehen. Diese nach unserer heutigen Vorstellung monomere, gelöste Kieselsäure soll das schädliche Agens darstellen. Da im Blut immer größere Mengen (um 1 mg %) Kieselsäure vorhanden ist, wird die Vorstellung, daß die nur sehr geringen Mengen an SiO_2 , die in Lösung gehen können, von Bedeutung sind, schwer zu halten sein. Neuere Vorstellungen gehen dahin, daß der Lösungsvorgang in der Zelle statthat und daß die Zellmembran für SiO_2 nicht ohne weiteres durchgängig ist. Diese Probleme werden an mehreren Stellen z. Z. bearbeitet. Auch die Frage, in welcher Form die SiO_2 physiologischerweise im Blut vorhanden ist, wird zur Zeit vor allem an unserem Institut (Dr. *Baumann*) untersucht.

Die zweite Theorie ist die Oberflächentheorie. Hier wird angenommen, daß die Quarzoberfläche durch ihre spezifischen Oberflächeneigenschaften

als Matrice für Eiweiß wirken könnte und daß hierdurch die Erkrankung ihren Anfang nimmt. Bewiesen sind diese Vorstellungen noch keinesfalls.

Mottura, Pernis und Vigliani haben durch ihre Untersuchungen darüber hinaus wahrscheinlich machen können, daß Antigen-Antikörperreaktionen an der Silikoseentwicklung beteiligt sind. Plasmazellvermehrung um die Frühstadien eines Silikoseknötchens und γ -Globulinvermehrung im Serum sind die Hauptargumente für diese Auffassung.

An anderen Stellen werden Fragen der Staubretention, wobei vor allen Dingen die Aufnahme des Staubes in den Lungen in Abhängigkeit von der Korngröße, der Beschaffenheit, der Feuchtigkeit und von Begleitstäuben zur Diskussion stehen, untersucht. Im Tierexperiment und am Menschen werden Fragen des Reinigungsmechanismus der Lunge überprüft. In Deutschland werden diese Probleme vor allen Dingen am Max-Planck-Institut für Silikose-Forschung in Göttingen unter der Leitung von Herrn Prof. *Thomas*, von Herrn Prof. *Lendle*, ebenfalls in Göttingen, in Münster am Staatlichen Staubforschungsinstitut unter Leitung von Herrn Prof. *Reb- loh* von Herrn Dozenten *Klosterkötter*, in Düsseldorf von Herrn Prof. *Kikuth* mit seinem Mitarbeiter *Schlipköter*, auch in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. *Staudinger*, in Homburg/Niederrhein am Silikose-Forschungs- institut der Rheinpreußen AG. unter Leitung von Herrn Dozenten *Worth* von *Schiller* und *Antweiler* neben dem Silikose-Forschungsinstitut in Bo- chum untersucht.

Aber auch in der klinischen Silikoseforschung werden einige Fragen sehr intensiv bearbeitet. In unserem Bochumer Institut wird intensiv die Lungenfunktion bei den Silikosekranken untersucht. Es ist ein Ziel dieser Untersuchungen, den funktionellen Ablauf der Silikoseerkrankung über- sehen zu können.

Welche große Bedeutung die Silikose heute noch hat, konnte Herr Prof. *Baader* an Hand von Zahlen schon zeigen. Die vielen Patienten, die wir z. B. im Ruhrgebiet täglich mit sehr verschiedenen Graden von Silikose zu sehen bekommen, lassen es uns immer wieder deutlich werden, wie wichtig die Aufgabe der Silikoseforschung ist und wie wertvoll auch kleine Fort- schritte für die Patienten sein können. Das hoffentlich in erreichbarer Nähe liegende große Ziel dieser Forschung ist die endgültige Verhütung dieser in prognostischer Hinsicht immer noch sehr ernsten Krankheit.

Prof. Dr. Karl Engisch

(27. Mai 1959)

Kurzfassung des Vortrags über

Die rechtliche Beurteilung des ärztlichen Eingriffs unter besonderer Berücksichtigung des Suicidpatienten

im Naturhistorisch-Medizinischen Verein in Heidelberg

Der BGH (Großer Senat in Strafsachen, Entsch. Bd. 6, S. 147 ff.) hat sich auf den Standpunkt gestellt, daß jedermann nach dem mißglückten Selbst- mordversuch eines Mitmenschen berechtigt und verpflichtet ist, alles zu tun, was erforderlich ist, um den Selbstmörder am Leben zu erhalten, und daß auch jedermann berechtigt und verpflichtet ist, dabei den entgegen-

stehenden ausdrücklichen Willen des (womöglich noch bei Bewußtsein befindlichen) Selbstmörders außer acht zu lassen. Das bedeutet für einen Arzt, der mit einem Suicidpatienten in Berührung kommt, daß er die zur Rettung des Patienten erforderliche ärztliche Behandlung auch gegen dessen ausdrücklichen Willen vornehmen darf und muß. Hier ergibt sich aber ein möglicher Widerspruch mit der bekannten Rechtsprechung des Reichsgerichts und des Bundesgerichtshofs, daß jeder ärztliche Eingriff eine Körperverletzung ist und nur durch die Zustimmung des behandelten Patienten gerechtfertigt werden kann. In der Tat kann der Arzt nur deshalb berechtigt und verpflichtet sein, nach einem Selbstmordversuch den Suicidpatienten auch gegen dessen Willen ärztlich zu behandeln, weil es nicht allein der Wille des Patienten ist, der die ärztliche Hilfe rechtfertigt, sondern in erster Linie die Eignung der ärztlichen Behandlung, einen erkrankten Menschen zu heilen. Dies hat ja auch nunmehr die Strafrechtskommission in den Entwürfen zu einem neuen Strafgesetzbuch anerkannt. Andererseits wird aber — und zwar grundsätzlich durchaus mit Recht — festgehalten, daß es im allgemeinen dem Arzt untersagt ist, eine „eigenmächtige Heilbehandlung“ durchzuführen, also einen ärztlichen Eingriff ohne Einwilligung des Patienten vorzunehmen. Dieses Einwilligungsprinzip ist daraus zu erklären, daß der ärztliche Eingriff ungeachtet seiner Bestimmung, Leiden zu beheben, zu verhüten und zu lindern, mit Risiken verknüpft ist, zu deren Verwirklichung nicht der Arzt die Verantwortung allein tragen, sondern auch der Patient oder — bei nicht Willensfähigen — der Sorgeberechtigte die Verantwortung mitübernehmen muß. Unter diesem Gesichtswinkel ist das Problem des Suicidpatienten dahin zu lösen, daß es als ein rechtlich reprobiertem Mißbrauch des der Mitübernahme der Verantwortung dienenden Selbstbestimmungsrechtes des Patienten erscheint, wenn dieser nur, weil er sterben will, einen verhältnismäßig harmlosen ärztlichen Eingriff verwehrt (anders mag es stehen, wenn die an Suicidpatienten vorzunehmende Operation ihrerseits wieder größere Risiken in sich schließt, die zu vermeiden der Suicidpatient vernünftigen Anlaß haben mag).

Bei rechter Deutung des dem Patienten (nicht nur dem Suicidpatienten, sondern *jedem* Patienten) eingeräumten Selbstbestimmungsrechtes lassen sich aber auch andere Fragen lösen, die im Zusammenhang mit dem ärztlichen Eingriff und dem Erfordernis der Einwilligung des Patienten aufgetaucht sind. In den letzten Jahren besonders häufig erörtert ist das Problem der „Aufklärungspflicht“ bei Einholung der Einwilligung. Da das Selbstbestimmungsrecht nicht um seiner selbst willen, sondern im Interesse einer zweckmäßigen Gesundheitspflege eingeräumt ist, muß die Aufklärung, die um der Ausübung des Selbstbestimmungsrechtes willen gefordert wird, dort unterbleiben, wo ganz überwiegende Interessen der Gesundheitspflege gebieten, daß die Aufklärung nicht stattfindet (Aufklärung über einen Krebsbefund!).

Prof. Dr. G. Schlomka

(10. Juni 1959)

Klinische Beiträge zu Grundfragen der Altersforschung

Referat nicht eingegangen.

**Echinococcus alveolaris
Panniculitis (Christian-Weber'sche-Krankheit)
Carcinoid-Syndrom bei Pankreascarcinom**

Referat nicht eingegangen.

Dr. E. P. Cronkite, Upton/N. Y.

(15. Juli 1959)

**Tritiated thymidine in the study of blood
cell proliferation, its metabolism and the
kinetics of blood cell formation**

Referat nicht eingegangen

Dr. Th-M. Fliedner, Heidelberg

(15. Juli 1959)

**Ärztliche Maßnahmen und Therapiemöglichkeiten
bei Strahlenunfällen**

Referat nicht eingegangen.

Prof. Dr. G. A. Chicurco, Rom

(6. November 1959)

**Präneoplastische Zustände: erbliche, konstitutionelle,
exo- und endogene Zustände**

Referat nicht eingegangen.

Dr. E. Gordon, Zürich

(25. November 1959)

**Psychosomatische Aspekte eines Falles von Carcinom
der Mundhöhle bei Sigmund Freud**

Vortrag erschienen in extenso in Acta Oto-Laryngologica März 1960
Stockholm

Das Isotopen-Nephrogramm

Als Isotopen-Nephrogramme bezeichnet man den in Kurvenform registrierten zeitlichen Verlauf der Aktivitätskonzentration, der nach der intravenösen Injektion einer nierenpflichtigen, mit einem Gammastrahler markierten Substanz über jeder Niere gemessen werden kann. Das Verfahren wurde 1956 von *Kimbel* erstmalig beschrieben und im gleichen Jahre nach experimentellen Untersuchungen durch *Taplin* und Mitarbeiter von *Winter* in die Klinik eingeführt. Mittels eines im Czerny-Krankenhaus für Strahlenbehandlung entwickelten Magnetbandgerätes kann man vier verschiedene Körperregionen gleichzeitig erfassen. Die Patienten werden auf einem besonderen Untersuchungstisch gelagert und erhalten Diodrast, das in unserem Laboratorium mit ^{131}J markiert wurde, in einer Dosis von $0,3\mu\text{C/kg}$ Körpergewicht injiziert. Als besondere Vorteile der Methode sind die geringe Belästigung des Patienten, die getrennte Funktionsbeurteilung jeder Niere, die geringe Strahlenbelastung von 1 % derjenigen, die für eine Ausscheidungsurographie unumgänglich ist, und die kleine Substanzmenge von wenigen mg hervorzuheben, die eine unbedenkliche Anwendung auch an Kranken mit schwerster Niereninsuffizienz ermöglicht. Da ^{131}J -Diodrast zu 10 bis 15 % vom Leberparenchym ausgeschieden wird, und es für die Messung wichtig ist, daß sich die Aktivitäten von Leber und rechter Niere nicht überlagern, werden alle Patienten in Lordose untersucht. Die Isotopen-Nephrographie beansprucht 15 bis 30 min, die Ergebnisse liegen gleich vor. Die Methode erteilt Auskunft über die Durchblutung, die tubulosekretorische Funktion und die Entleerungsdynamik jeder Niere.

Nach den Erfahrungen mit 120 Isotopen-Nephrogrammen ist das Verfahren indiziert bei der Suche nach einem renal bedingten Hochdruck, bei Pyelo- und Glomerulonephritiden, bei Stauungszuständen der harnableitenden Organe und zu allen Verlaufskontrollen vor und nach einer medikamentösen, chirurgischen oder radiologischen Therapie.

Da die Substanz stets — auch von Patienten mit bekannter Kontrastmittelüberempfindlichkeit — reaktionslos vertragen wurde, bestehen keine Kontraindikationen.

Die Isotopen-Nephrographie ist zweifellos eine Bereicherung der Nierendiagnostik, soll aber klinisch bewährte Untersuchungsverfahren nicht ersetzen, sondern vervollständigen.

Dr. Th. M. Fliedner, Heidelberg

(16. Dezember 1959)

Der H^3 -Thymidintest zur Bestimmung der Vermehrungsgeschwindigkeit leukämischer und neoplastischer Zellen

Referat nicht eingegangen.

Histochemische Befunde bei der Strahlenreaktion

Bei der histochemischen Untersuchung der Reaktion an der Epidermis cutis und am Tumorgewebe nach Einwirkung ionisierender Strahlen konnten vor allem mit der PAS-Alcianblau-Reaktion und der Aldehyd-Fuchsin-Lichtgrün-Reaktion bemerkenswerte Schlüsse auf das funktionell andersartige Verhalten dieser Gewebe gezogen werden. So kam es im Stratum spinosum und basale der Epidermis nach 4000 r Elektronen zu einer Anhäufung PAS-positiver Substanzen, die als Glykogenanstau gedeutet wurden. Am Tumorgewebe wurde mit dieser Reaktion bei restierenden Tumorzellen eine Verminderung der sauren Mucopoly-Saccharide im Sinne einer Hemmung der proteolytischen Aktivität festgestellt. Weiterhin konnte mit der Aldehyd-Fuchsin-Lichtgrün-Reaktion die günstige Schonwirkung der Elektronensiebtechnik auf die Haut und Unterhaut objektiviert werden. Es kam zu einer deutlich wahrnehmbaren Erhaltung der Struktur der elastischen Fasern und des collagenen Gewebes.

Durch diese histotopochemischen Untersuchungen war es uns also gelungen, einen Einblick in den funktionellen Ablauf bestimmter Gewebsreaktionen nach Einwirkung ionisierender Strahlen zu erhalten.

Professor James J. Smith, M. D., Fulbright Research

(27. Januar 1960)

Physiologie des Schocks

Es gibt zwei pathologische Kreislaufzustände, die man klinisch und physiologisch unterscheidet. Der erste, genannt Kollaps, wird von neurogenen Faktoren verursacht und äußert sich als ein plötzlicher Abfall des peripheren Widerstandes, des Blutdrucks und als Hirnanoxie. Dieser Zustand geht meistens nach wenigen Minuten ohne Behandlung zurück.

Der zweite, genannt Schock, entwickelt sich als ein stundenlanges, fortschreitendes Versagen des peripheren Kreislaufs, der durch jede beliebige Stressart erzeugt werden kann. Hierbei findet man die typischen Kreislauf- und Stoffwechselveränderungen, die sich in einer zeitlichen Reihenfolge abspielen und die eine bestimmte Tendenz haben, um zum Tode zu führen. In der späteren, „irreversiblen“ Phase des Schockprozesses, ist die Wiederauffüllung des Kreislaufs wirkungslos, offensichtlich wegen einer durch peripheren Kreislaufversagens verursachten Blutstase. Die Grundursache des letalen Schockprozesses ist bis jetzt unbekannt, aber wahrscheinlich handelte es sich um eine humorale Substanz, und ferner scheinen die Leber, der Darm und das RES-System eine wichtige Rolle dabei zu spielen.

Prof. Dr. A. Linke, Heidelberg

(24. Februar 1960)

Untersuchungen zur Wirkungsweise des Insulin, des Glukagon und der peroralen Antidiabetika

Referat nicht eingegangen.

Tierexperimentelle Austestung von Depotstoffen für die Therapie mit gonadotropen Hormonen

Referat nicht eingegangen.

Dr. P. Beckmann, Ohlstadt/Obb.

(7. April 1960)

Gesundheit und Freizeit

Eine Reihe von Erhebungen und Veranlassungen in der Bundesrepublik und im Ausland, scheinen mit Recht darauf hinzuweisen, daß in den letzten Jahrzehnten durch gewisse Veränderungen der Lebensgewohnheiten ein feststellbarer Einfluß auf die Leistungsfähigkeit und Gesundheit des Individuums erfolgt ist. Kraus-Weber (1), USA, Morris, England, haben einen Rückgang der Muskelentwicklung an Jugendlichen und Erwachsenen festgestellt. Untersuchungen an Studenten der Yale-University zeigen, ebenso wie Musterungen in den USA, einen jährlichen progressiven Rückgang der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit an Studenten und Rekruten, was Präsident I. J. Kennedy zu geharnischten Resolutionen veranlaßte. In der Bundesrepublik zeigen die Morbiditäts- und Invalidisierungsziffern nach Wahl (2), Jusatz (3), u. a. einen ständigen Anstieg. Zur Abwehr haben die Sozialversicherungsträger die Heilverfahren wesentlich vermehrt. In Österreich wurden von Hittmair (4), Halhuber und Jungmann (5) Untersuchungen über die Dauer des notwendigen Urlaubs gemacht. Die genannten Autoren konnten die Forderung nach einem Minimum des Urlaubs von 21 Tagen wissenschaftlich ausreichend unterbauen. Auch aus der UdSSR wird von einer sich stetig vergrößernden Organisation berichtet, durch die heute nach W. Raab jährlich über 5 Millionen Menschen einem Erholungsurlaub in Kurorten zugeführt werden.

Sind das auch nur einzelne und scheinbar wahllos herausgerissene Aspekte, so zeigen sie, daß man sich in allen technisch und zivilisatorisch höher entwickelten Ländern mit zwei eng zusammenhängenden Problemen befaßt, der Zunahme unspezifischer und allgemeiner Minderungen und der Beeinflussung dieser Minderungen durch die Einführung entsprechender Wiederherstellungsverfahren. Wie die einzelnen Länder dabei vorgehen, daß in den USA und in England demonstrative Statistiken gesammelt werden und der Präsident darüber schreibt und redet, daß in der Bundesrepublik die Sozialversicherungsträger sich mit diesen Problemen befassen, (jährlich 850 Millionen DM für allgemeine Kuren), daß in Österreich, dem Land des Urlaubs, Untersuchungen über den Urlaub gemacht werden und daß in den USA der Staat in bekannter KdF-Manier jährlich 5 Millionen Menschen auf die Reise schickt, zeigt, wie unterschiedlich die Probleme behandelt werden können. Was davon alles objektiv richtig ist und wissenschaftlichen Vergleichen standhalten würde, wissen wir nicht, da wir Vergleichsuntersuchungen mit Menschen aus vergangener Zeit nicht durchführen können.

Immerhin geben die Untersuchungen von Kraus-Weber und entsprechende Untersuchungen zu denken und machen eine größere Urlaubsbedürftigkeit vieler Menschen wahrscheinlich.

Dabei gälte der Vorbehalt, daß der Urlaub zur Wiederherstellung eines normalen Reaktionszustandes benutzt und der anormale Reaktionszustand, hervorgerufen durch die Arbeit und das Leben in der modernen Welt, im Urlaub beseitigt wird.

Das gleiche gilt für die Freizeit, das normale oder verlängerte Wochenende, die Zeit also, in der der Mensch nicht unter dem Druck der Arbeit steht. Urlaub und Freizeit müssen leider heute, ebenso wie die Arbeitszeit unter dem Gesichtspunkt der entstehenden Allgemeinschäden betrachtet werden. Sie sollten zwar im Rahmen der möglichen Veranlassung zur Behebung entstandener Schäden eine Rolle spielen, ob aber Urlaub und Freizeit heute noch die Zeit ist, in der sich typische Regenerationen abspielen, ist soweit fraglich, daß man bereits durch Wortzusätze den Urlaub besonders zu charakterisieren beginnt. Es wird von einem Erholungsurlaub gesprochen, im Gegensatz zu einem Reiseurlaub oder Vergnügungsurlaub, vielleicht in der richtigen Erkenntnis, daß Reisen und Vergnügen heute nicht mehr unbedingt etwas mit Erholung zu tun haben.

Untersuchungen von W. Raab und Mitarbeitern (6), L. Delius (7), M. Hochrein (8) u. a. weisen darauf hin, daß mehr und mehr Menschen unter der derzeitigen Zivilisationsbelastung eine Störung des vegetativen Gleichgewichts erleiden, wobei durch eine Überspannung oder Überreizung des Sympathikus, typische Veränderungen auftreten. Diese Veränderungen, erklären wir sie als eine Überreizung, könnten durch eine Dämpfung, durch Ruhe und durch bewußte Kontrolle der Reaktionsbereitschaft, vielleicht im Sinne des autogenen Trainings nach I. H. Schultz beeinflusst werden.

In der Praxis entfernt sich der Mensch in Urlaub und Freizeit mehr und mehr von einer einschränkenden Form gewisser Überaktivitäten. Er sucht den Stress wo er ihn nur finden kann. Lärm, Geschwindigkeit, Eindrücke in jeder Form und Menge, Sensationen, Jagd nach größeren Reizen, das scheint für einen großen Teil der noch relativ leistungstüchtigen Menschen die adäquate Urlaubs- und Freizeitsituation zu sein.

Zu verstehen ist diese offensichtliche Stress-Sucht für die Menschen, die in der technischen Welt keine Möglichkeit mehr haben, als Individuum oder Person in eigener Entscheidung tätig zu sein, und die sozusagen einmal aus dem Zwang unter dem sie leben, heraus müssen. Gefährlich muß diese Entwicklung werden, wenn mehr und mehr Menschen in einen derartigen Verhaltensstandard hineingesaugt werden, die bereits so weit geschädigt sind, daß aus einem theoretisch nützlichen Reiz eine weitere Überspannung resultiert.

Was aus medizinischer Sicht besonders bedauert werden muß, ist die Einengung des persönlichen Entscheides bei der Mehrzahl der Urlaubs- und Freizeitabläufe. Mehr und mehr wird Urlaub und Freizeit modisch manipuliert, es werden auf den verschiedensten Wegen Begierden erzeugt, deren Befriedigung nicht ohne wirtschaftlichen Nutzen für die Erzeuger dieser Begierden sind. Das fängt beim Fernsehapparat an und hört bei der Omnibusrundfahrt vom Urlaubsort aus auf. Angesichts derartiger Gegebenheiten kann man heute schon von einer bedenklichen Einengung der verfügbaren Urlaubs- und Freizeiten sprechen, die zu weiteren Belastungszeiten werden.

Eine Änderung ist kaum zu erwarten, solange die Urlaubs- und Freizeitindustrie einer Kundschaft sicher ist, die den gebotenen Manipulationen erliegt, weil für eine eigene Aktivität keine Kraft vorhanden ist. Hier zeigt sich am deutlichsten der circulus vitiosus der Erschöpfung der Abwehrkräfte, die unter erheblicher Kritikminderung zuläßt, daß statt in echte Regenerationen, in neue Erschöpfungsvorgänge eingetreten wird. Eine Problematik, die tief in die soziologischen und psychologischen Veränderungen hineingreift, die das 20. Jahrhundert mit sich gebracht hat, und die weit über den Rahmen des ärztlich-medizinischen Verantwortungsbereiches hinausgeht. Trotzdem muß nach unserer Auffassung die Medizin mit allen Mitteln, dort wo sie zuständig sein kann, den Versuch machen, einen Einfluß auf das Freizeit- und Urlaubsverhalten unserer Zeitgenossen zu nehmen.

Wie weit das durch unmittelbare Beratungen des einzelnen und durch Vorträge und Publikationen geschehen kann, die sich an die Allgemeinheit wenden, ist immer wieder zu überprüfen. Der Wert der Beratungen mag im Einzelfall groß sein, zumeist fehlen aber dem Beratenen die Möglichkeiten, dem Rat zu folgen. Welchen Einfluß Publikationen auf die beklagte Situation haben, können wir an ihren Auswirkungen ermessen. Täglich laufen zahllose Publikationen durch die vorhandenen Kommunikationsmittel. Es gibt keine Zeitung, keine Wochenschrift, kein Radio und kein Fernsehen, das nicht sofort jede Publikation über das Thema Urlaub und Freizeit weitergibt. Dazu gibt es Spezialzeitschriften zu dem Thema Gesundheit im Überfluß. Ein bekannter Verleger schätzt die einschlägigen Publikationen, Artikel, Vorträge, Bücher, Bildserien in der Bundesrepublik auf mehrere Tausend im Jahr. Jeder des Lesens, Hörens und Sehens Kundige wird wenigstens in der Woche einmal von einem Hinweis für richtigen Urlaub und richtige Freizeit erreicht, allerdings wird vielfach öfter und mit bei weitem geschickteren Methoden, auf den gleichen Wegen, seine Begierde in falscher Richtung geweckt und ein Fehlverhalten veranlaßt.

Was wir von seiten der Medizin tun können, ist in der Bundesrepublik im wesentlichen bestimmt durch die Praxis der Allgemein-Kuren, die heute allein von den Sozialversicherungsträgern in der genannten Höhe von 850 Millionen DM gewährt werden. Nehmen wir an, daß eine Kur mit Lohnfortzahlung, usw. im Durchschnitt 1700 DM kostet, so sind jährlich 0,5 Millionen Menschen auf Kosten der Sozialversicherung in einer Kur. Es wäre ein Unsinn zu behaupten, daß auch nur ein Bruchteil dieser Allgemein-Kur-Konsumenten so krank sind, daß sich in der Behandlung bestehender Leiden (Allgemein-Kur!) die ärztliche Aufgabe erschöpfen dürfte. Die Mehrzahl dieser 0,5 Millionen müßte und sollte in der Kurzeit Impulse für eine richtige Urlaubs- und Freizeitgestaltung erhalten. Es ist geradezu grotesk, wenn man erlebt mit welchen Vorstellungen diese Allgemein-Kur-Patienten zur Kur kommen. Die Mehrzahl benutzt jede freie Kurzeit, Abende, Nachmittage, Wochenende, um „etwas zu erleben“. Die Kur wird als eine Art obligatorischer Dienst aufgefaßt, der die Unterkunft, die Verpflegung und die arbeitsfreie Zeit garantiert. In vielen Kuren sieht der Arzt den „Patienten“ nur einmal in der Woche. Wenn die Untersuchung und erste Verordnung vorüber ist, genügen einzelne Visiten, eine Zwischenuntersuchung und eine Schlußuntersuchung.

Wir haben deshalb den Vorschlag gemacht, es in diesen Allgemein-Kuren mit einem anderen System zu versuchen, das den Patienten möglichst

mehrere Stunden am Tage in der Gemeinschaft mit dem Arzt beläßt und in denen dem Patienten gewisse Möglichkeiten einer gesunden Urlaubs- und Freizeitgestaltung praktisch gezeigt werden.

Derartige ist nicht nur unter dem Motto einer Maßnahme außerhalb der Kurverordnung möglich, sondern als Kur selbst. Über die Technik dieses Systems ist unter der Bezeichnung „Übungsbehandlung“ oder „Frühheilverfahren für Kreislaufgeschädigte“ von uns wiederholt berichtet worden. Das System wird derzeit in 15 Anstalten in der Bundesrepublik und in je einer Anstalt in der Schweiz und in Österreich praktiziert. Es werden jährlich ungefähr 20 000 Patienten dieser Kur unterzogen. Ob damit ein Einfluß auf das allgemeine Urlaubs- und Freizeitverhalten genommen werden kann, wird sich erst in der Zukunft zeigen. Durch Rundfragen an ehemaligen Patienten konnte festgestellt werden, daß mehr als 60 % noch zwei Jahre nach der Kur, diese oder jene Aktionen durchführen, die sie in der Kurzeit gelernt haben. Das scheint immerhin ein Beweis für die Richtigkeit des Weges zu sein.

Die Schwierigkeit bei dem von uns empfohlenen und praktizierten „System“ liegt darin, den Patienten ein Maximum an persönlicher Aktivität und Produktivität zu vermitteln, also auf alle „Kommando-Verfahren“ zu verzichten.

Es ist notwendig, den Patienten auf die Idee eines eigenen Handelns zur Gesundheit zu bringen, das gerade bei jenen Zivilisationsschäden entscheidend ist, deren Anwachsen in allen technisierten Ländern beobachtet wird. Hier ist ein Vacuum auszufüllen, das durch die Verordnung von symptomatischen Mitteln in der Praxis täglich vergrößert wird. Wird es ausgefüllt, kann man der tiefen Dankbarkeit der Patienten sicher sein. Denn das eine kann man als gegeben annehmen: Urlaub und Freizeit für die Wiederherstellung der Gesundheit zu benutzen, dazu fehlt fast allen Menschen jegliche praktische Erfahrung. Er scheitert an den primitivsten Problemen und ist durch jegliche Unkenntnis dieser Dinge das bereite Opfer all jener Einflüsterungen, die auf dem Wege der Werbung für eine merkantil nützliche Urlaubs- und Freizeitgestaltung an ihn herangetragen werden und die er als Kind des Fortschrittes und der versicherungsgarantierten Gesundheit kritiklos aufgreift. Es ist den Sozialversicherungsträgern der Bundesrepublik zu danken, daß sie die Möglichkeit der genannten Kuren geschaffen haben. Wir sehen in ihnen einen Beginn der praktischen Einflußnahme auf den Urlaub und die Freizeit der zeitgenössischen Menschen durch die Medizin.

Literatur beim Verfasser.

Privatdozent Dr. H. G. Nöller, Heidelberg

(11. Mai 1960)

Ergebnisse elektrischer Messungen im Intestinaltrakt und ihre klinische Bedeutung

Referat nicht eingegangen.

Spezifische Eigenschaften von Tumorzellen

Als wesentliches biochemisches Merkmal, das die Tumorzelle von der normalen Zelle unterscheidet, sieht O. Warburg die Stoffwechseländerung in die Richtung der aeroben Glykolyse an. Geschädigte Zellatmung und vermehrte Glykolyse sollen in kausalem Zusammenhang mit der Malignität stehen. Jedoch läßt sich weder eine Schädigung des Atmungssystems in Tumorzellen feststellen (Weinhouse), noch ist die Glykolyse für das Wachstum von Tumorzellen obligatorisch, da Tumorzellen *in vitro* mit Galaktose als Kohlenhydratquelle ohne Glykolyse wachsen (Rueckert und Mueller). Untersuchungen mit radioaktiv markierter Glukose zeigen, daß ihre C-Atome nicht nur im Kohlendioxyd und in der Milchsäure gefunden werden, sondern in zahlreiche Zellkomponenten eintreten, beispielsweise in Proteine und Nukleinsäuren. Diesen, in direkter Beziehung zum Zellwachstum stehenden Reaktionen gegenüber hat die Glykolyse nur sekundäre Bedeutung.

Davis und Busch untersuchten den Einbau radioaktiv markierten Lysins in die Zellen normalen und malignen Gewebes und fanden in den Histonen aus den Zellkernen maligner Zellen neue Komponenten, die in normalen Zellen nicht vorhanden sind. Der Einbau des Lysins in die Histone wird durch ϵ -Puryl-lysin gehemmt, eine Verbindung, die wir bei der Untersuchung von Puryl-derivaten biogener Amine und von Aminosäuren hergestellt haben. Diese Verbindung und andere wie das Purylhistamin zeigen an Zellen in der Gewebekultur eine selektive Wirkung auf maligne Zellen, während sie auch mit höherer Dosis normale Zellen nicht angreifen. Wir untersuchen die Beziehung zwischen dieser selektiven Wirkung und dem Auftreten der von Davis und Busch festgestellten spezifischen Histonen in Tumorzellen.

Literatur:

O. Warburg, *Naturwissenschaften* 42, 401 (1955).

S. Weinhouse, *Advances of Cancer Research* 3, 269 (1955).

R. Rueckert und H. Busch, *Proceedings American Assoc. for Cancer Research* 2, 340 (1958).

J. R. Davis und H. Busch, *Cancer Research* 19, 1157 (1959).

H. Lettré, *Progress in Experimentel Tumor Research* 1, 329 (1960).

Zur Wirkung von Ozon auf lebende Zellen

(Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg)

Ozon ist hinsichtlich seiner Toxizität mit den Halogenen und Phosgen vergleichbar. Bereits $5 \times 10^{-6} \%$ O_3 in der Atemluft sind nach *Ellord* auf die Dauer für den Menschen schädlich. Infolge seiner hohen Reaktionsfähigkeit ruft Ozon vor allem lokale Schädigungen hervor, die bei höheren Organismen vorwiegend den Respirationstrakt betreffen. Im zellulären Bereich wird besonders die Zellmembran in Mitleidenschaft gezogen.

In vitro Studien an einer Suspension von Ehrlichschen Mäuseascitestumorzellen ergaben als ersten nachweisbaren Effekt nach der Einwirkung von Ozon eine Zunahme der UV-Absorption in der Zellsuspension: Unbehandelte Zellen zeigen ein UV-Absorptionsmaximum bei 260 m μ , das durch den Nucleinsäuregehalt der Zellen bedingt ist. Einwirkung eines fünfprozentigen O₃/O₂-Gasgemisches bei 0° C führte innerhalb von fünf bis sechs Minuten zu einem ca. 30prozentigen Anstieg der Absorption beim Maximum. Dieser Effekt konnte auf eine Schädigung der Zellmembran, die den Austritt UV-absorbierender Zellinhaltsstoffe (Nucleinsäuren, Proteine) in das Suspensionsmedium bewirkt, zurückgeführt werden. Der Anstieg der UV-Absorption ist physikalisch bedingt und kann durch verschiedenartige Eingriffe, die die Zellmembran schädigen (Erhitzen, Einfrieren, Hypotonie) hervorgerufen werden. Parallel mit der Zunahme der UV-Absorption nach O₃-Einwirkung konnte mikroskopisch Quellung und Blasenbildung an der Zelloberfläche festgestellt werden, jedoch selbst nach zehn Minuten Einwirkung konnten durch Transplantation der behandelten Zellsuspension auf Mäuse noch Tumoren erzielt werden. Die Glykolyse der Zellen wurde rascher gehemmt als die Atmung, was besonders bei niedrigen O₃-Konzentrationen zum Ausdruck kam.

Proteine und Nucleinsäuren sowie deren Bausteine werden durch Ozon rasch oxydiert. Ozon kann hierbei chemisch nach verschiedenen Mechanismen reagieren:

1. Durch Anlagerung von molekularem O₃ an die —C=C— bzw. —C=N—Doppelbindungen der aromatischen und heterocyclischen Aminosäuren sowie der Purin- und Pyrimidinbasen der Nucleinsäuren.

2. Durch Zerfall in Radikale (HO·, HO₂·), die ihrerseits mit zahlreichen Zellbestandteilen reagieren können.

Letzterer Mechanismus erinnert an die „indirekte“ Wirkung ionisierender Strahlen in wässrigen Medien. Tatsächlich lassen sich gewisse strahlenähnliche Wirkungen des Ozons aufzeigen, sofern die Reaktionsweise nach 1. den Nachweis nicht stört: die Viskosität einer Desoxyribonucleinsäurelösung wird schon durch kleinste O₃-Mengen stark herabgesetzt. Höhere O₃-Konzentrationen spalten die Nucleinsäuremoleküle in kleine dialysierbare Bruchstücke und setzen anorganisches Phosphat aus Nucleotiden und anderen organischen Phosphorsäureestern frei. Ähnliche Wirkungen werden auch durch Röntgenstrahlen hervorgerufen. Die radikalische Reaktionsweise von Ozon unter diesen Bedingungen wird dadurch unterstrichen, daß die genannten Wirkungen mit steigendem pH-Wert verstärkt auftreten. Bei pH 13 z. B. entspricht die Wirkung eines fünfprozentigen O₃/O₂-Gasgemisches, gemessen an der Freisetzung anorganischen Phosphats aus einfachen organischen Phosphorsäureestern, einer Röntgendosisleistung von 500 kr/min. Bei pH 8 sinkt die O₃-Wirkung etwa auf ein Drittel dieses Wertes. Dies steht in gutem Einklang mit der bekannten katalytischen Wirkung von Hydroxylionen auf den Zerfall von O₃ in die Radikale HO· und HO₂·.

Weitere Beispiele für die strahlenähnlichen Eigenschaften von Ozon in wässrigen Medien sind die Resistenz von Pyrophosphaten und von unsubstituiertem Purin gegen Ozon bzw. Röntgenstrahlen. Adenin, das durch Röntgenstrahlen langsamer als die übrigen Basenbausteine durch Nucleinsäuren zerstört wird, wird auch durch Ozon schwieriger angegriffen, und zwar nur bei alkalischen pH-Werten, die die Bildung von Radikalen aus

O₃ begünstigen. An intakten Zellen ist eine strahlenähnliche Wirkung von O₃ nur andeutungsweise festzustellen, da offenbar die Zellmembran das Eindringen des Agens in die Zelle sehr erschwert. Immerhin konnten an Hühnerherzfibroblasten in der Gewebekultur vereinzelt typische Mitosestörungen (Chromosomenbrüche und -brücken) nach Ozonbehandlung beobachtet werden.

Zusammenfassung: Die toxischen Wirkungen von Ozon auf lebende Zellen scheinen primär durch eine Schädigung der Zellmembran bedingt zu sein. Daneben mögen in geringem Umfang auch intrazelluläre Wirkungen, wie Mitosestörungen oder, im Falle von Tumorzellen, eine selektive Hemmung der Glykolyse beteiligt sein. Ozon zerfällt in wäßrigen Lösungen unter Bildung stark oxydierender Radikale, die gewisse strahlenähnliche Wirkungen auszulösen vermögen. Als ergiebige und einfach zu handhabende Radikalquelle stellt Ozon demnach ein wertvolles Hilfsmittel für das Studium der chemischen Wirkungen ionisierender Strahlen dar.

Literatur:

Elford, W. J., and Van den Ende, F.: Journ. Hyg. 42, 240 (1942).

Sauerwein, E.: Dtsch. Zahnärztl. Z. 5, 668 (1950).

Giese, A. C., and Christensen, E.: Physiol. Zoöl. 27, 101 (1954).

Scholes G., and Weiss, J.: Experim. Cell Res. 1952, 219. Biochem J. 56, 65 (1954).

Sparrow, A. H., and Rosenfeld, F. M.: Science 104, 245 (1946).

Weiss, J.: Trans. Faraday 31, 668 (1935).

Abel, E.: Mh. Chem. 86, 44 (1955).

Dr. Renate Lettré

(25. Mai 1960)

Studien über Struktur und Funktion des Nukleolus

In Untersuchungen an tierischen und menschlichen Zellen in der Gewebekultur wurde festgestellt, daß der Nukleolus aus zwei Anteilen besteht: a) der unstrukturierten Nukleolarsubstanz und b) fadenförmigen Gebilden, die Feulgen-positiv sind und als Anteile der Nukleolenchromosomen aufgefaßt werden. Die Form des Nukleolus erweist sich als stark abhängig von äußeren Bedingungen; seine Veränderungen hängen von der Beschaffenheit beider Anteile ab. Periodisch nähert sich der Nukleolus der Kernmembran, wobei Nukleolarsubstanz an das Cytoplasma abgegeben wird. Eine solche Abgabe vom Material an das Cytoplasma hat funktionelle Bedeutung, tritt aber häufig besonders stark dann auf, wenn die Zelle anschließend in Mitose geht. Das Verhalten des Nukleolus unter verschiedenen Umständen wird in einem Zeitrafferfilm demonstriert, der von Zellen in vitro mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskops aufgenommen wurde.

Dr. Thomssen, Freiburg

(22. Juni 1960)

Aktuelle Probleme der Poliomyelitis-Schutzimpfung

Referat nicht eingegangen

Privatdozent Dr. Vivell, Freiburg

(22. Juni 1960)

Praxis der Poliomyelitis-Schutzimpfung

Referat nicht eingegangen

Prof. Dr. Rauch, Heidelberg

(6. Juli 1960)

Bewußtseinsstörungen auf nichtkrankhafter Grundlage

Referat nicht eingegangen

Dr. Hommelsheim, Heidelberg

(6. Juli 1960)

Über den depressiven Ausdruck in der Sprechstimme

Referat nicht eingegangen

Dozent Dr. H. Brunner, Basel

(20. Juli 1960)

Pharmakologische Grundlagen einer Therapie mit Diuretika

Nach kurzer Definition des pharmakologischen Begriffs „Diuretika“ werden die Vorgänge der Harnbereitung mit Filtration, tubulärer Resorption und Sekretion dargestellt. Ausführlich wird dabei auf die Ionenaustausch-Vorgänge im proximalen und distalen Tubulus, besonders auch ihre Veränderungen bei Störung der Nierendurchblutung und während Oedementwicklung eingegangen. Neben den Ergebnissen neuerer Untersuchungen über Quecksilberdiuretika werden die Wirkungen der Carboanhydratase-Hemmstoffe und der Thiazid-Diuretika, die heute klinisch als Mittel der Wahl anzusehen sind, dargestellt.

Dr. F. Krück, Heidelberg

(20. Juli 1960)

Die Klinik der modernen Diuretika

Referat nicht eingegangen

Laudatio Prof. Dr. H. C. P. György, Philadelphia

(5. November 1960)

100jähriges Bestehen der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg

Richtlinien zur Säuglingsernährung

Referat nicht eingegangen

(Aus dem bakteriologischen Privatlabor von E. G. Dresel)

Dysbakterie als Herd

Bericht über Fäcesuntersuchungen von 522 Patienten auf Dysbakterie und gleichzeitiger Blutkultur von 167 dieser Patienten. Davon waren 107 Blutproben positiv. Gefunden wurden 51mal Streptokokken, 40mal Diphtheroide-Bazillen, achtmal Staphylokokken, siebenmal fermentschwache Colibazillen, einmal Proteusbazillen. Erörtert wird die Frage, ob die pathologische Darmflora primär und die Darmstörungen sekundär sind (Nissle), oder ob die Verhältnisse umgekehrt liegen (Baumgärtel). Im Gegensatz zu beiden Autoren wird gezeigt, daß den Colibazillen nicht immer die Hauptrolle bei der Dysbakterie zuzurechnen ist, sondern daß das Eindringen von normaler Mundflora bei herabgesetztem Salzsäuregehalt des Magensaftes in die tieferen Darmabschnitte bedeutungsvoll sein kann.

Dafür spricht bei 107 Patienten der Nachweis, daß dieselben Keime, die in den Fäces vorhanden waren, auch aus dem Blut der Patienten gezüchtet werden konnten. Auffallend ist, daß bei keinem dieser Patienten trotz jahrelanger Behandlung die Diagnose auf einen Infekt gestellt war, sondern daß sie unter den verschiedensten Diagnosen ihr Leiden von Arzt zu Arzt trugen. Blutbilder wurden zwar ausgewertet, doch in keinem Falle wurden Blutkulturen untersucht.

Das Eindringen von Darmbakterien in die Blutbahn ist bekannt: z. B. von Typhus- und Paratyphusbazillen. Andere wandern bis in die Gallenwege hinauf, andere in die Gewebe des kleinen Beckens.

Im allgemeinen gilt die Auffassung, daß aus Mund-Nasen-Rachenraum die meisten Erreger in die Blutbahn eindringen. Von erkrankten Zähnen, von einer Parodontose und vom lymphatischen Rachenring aus ist diese wohl gesichert. Doch erscheinen mir die erkrankten Tonsillen als Primärherd nicht gesichert. Es könnte auch so sein, daß von einer Dysbakterie im Darm aus die in die Blutbahn übergetretenen Keime durch die Tonsillen ausgeschieden werden, in diesen zu entzündlichen Reaktionen führen, und, mit Speichel und Nahrung wiederum verschluckt, beginnen sie im Körper einen neuen Kreislauf.

Die sogenannten apathogenen obligaten Keime der Mundflora sind im Darm viel häufiger zu finden, als man im allgemeinen annimmt. Daß sie häufig im Darm pathogen werden und in der Blutbahn nachzuweisen sind und deshalb als pathogene Keime aufgefaßt werden müssen, wird versucht nachzuweisen. Das Pathogenwerden hängt wesentlich von der Intensität der körpereigenen Abwehrkräfte ab. Bei den untersuchten Patienten waren die Abwehrkräfte stets herabgesetzt, was sich durch die verschiedensten Serumlabilitätsreaktionen nachweisen ließ (Komplement- und Alexingehalt im Blutserum, Blutsenkung, Elektrophorese, Takata-Ara, Weltmann-Band, Thymoltest).

Der Verfasser regt an, daß bei unklaren Krankheitszuständen, die über längere Zeit bis zu Jahren anhalten und sich vorwiegend als Leistungsminдерungen darstellen, die Fäces auf Dysbakterie untersucht werden sollten.

Dem Befund von nicht obligaten Darmbakterien müßte sich eine Blutbild-differenzierung und eine Blutkultur anschließen. Bei positiver Blutkultur ist die Behandlung mit einer aus dem herausgezüchteten Stamm hergestellten Autovakzine als aussichtsreich zu empfehlen. Diese hat gegebenenfalls einen besseren Erfolg als die Behandlung mit Sulfonamiden oder Antibio-ticis, weil sie die obligate Darmflora nicht schädigt und keine unerwünschten Nebenerscheinungen auslöst.

D. Hötzel, Gießen

(9. November 1960)

Kurzfassung eines Vortrags vor dem Naturhistorisch-Medizinischen
Verein der Universität Heidelberg

Die enterale Vitaminsynthese und ihre Beeinflussung

Die Annahme, daß der Darmflora eine wichtige Funktion zukommt, wurde wohl erstmals von Pasteur geäußert. Etwa gleichzeitig wurde jedoch auch die Theorie von der „intestinalen Intoxication“ durch Bakterien aufgestellt. Bei diesen gegensätzlichen Ansichten über die Notwendigkeit bzw. die Nützlichkeit der Darmflora ist es bis heute geblieben. Ein neuer Gesichtspunkt wurde jedoch in die Diskussion gebracht, nachdem man festgestellt hatte, daß die Darmflora zur Vitaminproduktion grundsätzlich in der Lage ist.

Nach einem kurzen Abriss über die geschichtliche Entwicklung der Erkenntnisse über die Vitaminproduktion durch die Darmflora seit Eijkman werden die für Art und Umfang der enteralen Vitaminsynthese wesentlichen Faktoren ausführlicher besprochen, nämlich die Vitaminproduktion durch Bakterienkulturen schlechthin, die Vitaminproduktion von Mikroorganismen im Verdauungstrakt, die Ausnutzung der von der Darmflora produzierten Vitamine durch den Wirtsorganismus und schließlich die Möglichkeiten zur Beeinflussung der enteralen Vitaminsynthese. Anhand der Literatur und eigener Versuche wird der Einfluß schwer resorbierbarer Kohlenhydrate wie Sorbit, Inulin, Mannit und Zellulose auf die enterale Vitaminsynthese diskutiert.

Besonderes Interesse kommt der von Yudkin und Mitarbeitern gefundenen Stimulierung der enteralen Synthese von Thiamin durch Sorbit zu, die als Thiaminsparwirkung des Sorbit bezeichnet wurde. Die von Yudkin und Mitarbeitern an Ratten gefundene Thiaminsparwirkung durch Sorbit ist insofern nicht nur von theoretischem Interesse, als Sorbit unter bestimmten Bedingungen Bestandteil der Kost des Menschen werden kann, und auch hier eine Thiaminsparwirkung entfalten könnte. In unserem Institut mit Menschen durchgeführte Versuche ergaben jedoch keinen Anhaltspunkt dafür, daß Sorbit auch beim Menschen eine Thiaminsparwirkung hat. Die Unterschiede in der Reaktion auf Sorbit zwischen Mensch und Ratte erschienen uns auch aus grundsätzlichen Überlegungen heraus so interessant, daß dieser Frage in ausgedehnteren Versuchen nachgegangen wurde. Es ergab sich, daß bei Ratten bei Verfütterung der verschiedensten Kostformen durch eine Gabe von Sorbit eine so hohe Thiaminsparwirkung auftrat, daß die Tiere von der Zufuhr des Vitamin B₁ mit der Nahrung unabhängig wur-

den. Durch Reduzierung der Darmflora, beispielsweise nach Gabe größerer Mengen von schwer resorbierbaren Sulfonamiden erlosch diese Sparwirkung. — Auch bei Haltung auf Drahtböden wird bei Ratten fast regelmäßig Koprophagie beobachtet, die sich bisher nicht verhüten ließ. Erst in neuerer Zeit ist die sichere Verhütung der Koprophagie durch ein Gerät möglich, das von Barnes entwickelt wurde. Verhindert man nach der Methode von Barnes die Koprophagie, dann zeigt sich, daß die Thiaminsparwirkung durch Sorbitgaben zum Futter dadurch erlischt. Sie tritt wieder auf, wenn die Tiere Zugang zu Kot erhalten. Damit konnten wir an der Ratte nachweisen, daß die Ausnutzung der unter Sorbit erhöhten enteralen Synthese von Thiamin erst im „zweiten Durchgang“, also nach Koprophagie, möglich ist. Damit ist erklärt, warum eine drastische Thiaminsparwirkung des Sorbit beim Menschen nicht beobachtet werden kann.

Zusammenfassend kann man feststellen: Eine enterale Vitaminsynthese gibt es für praktisch alle Vitamine der B-Reihe. Die Synthesekapazität ist sehr variabel. Bei der Mehrzahl der B-Vitamine scheint der Nutzen für den Menschen als Wirtsorganismus praktisch Null, weil sie unausgenutzt, vermutlich im Mikroorganismus fixiert oder als makromolekulare Verbindung festgelegt, den Darmtrakt verlassen. Lediglich bei den Vitaminen K, Folsäure und Biotin ist nicht nur die Synthese, sondern auch die Resorption so hoch, daß der Bedarf gedeckt werden kann. Beim Erwachsenen wird in geringerem Umfang anscheinend auch Pyridoxin und Vitamin B₁₂ ausgenutzt. Mikroorganismen können jedoch nicht nur Nährstoffe synthetisieren, sondern sie können sie auch festlegen, verbrauchen und zerstören, wodurch sie in Nährstoffkonkurrenz mit dem Wirtsorganismus treten.

Aus der Sicht des Ernährungsphysiologen ist die Darmflora nicht lebensnotwendig, wie sich letzten Endes daraus ergibt, daß auch keimfrei gehaltene Tiere normal gedeihen können, wenn man ihnen die üblicherweise von der Darmflora gebildeten Vitamine mit dem Futter zuführt.

Prof. Dr. G. V. R. Born, London

(23. November 1960)

Die Stapelung und Bedeutung von 5-Hydroxytryptamin (Serontin) im Blutplättchen

Referat nicht eingegangen.

Prof. Dr. H. J. Schümann

(23. November 1960)

Pharmakologisches Institut, Universität Frankfurt/M.

Speicherung und Freisetzung der Brenzcatechinamine

Im Nebennierenmark, in den postganglionären sympathischen Nerven und im Gehirn werden die sympathischen Überträgerstoffe, die Brenzcatechinamine Adrenalin und Noradrenalin, nicht nur synthetisiert, sondern auch gespeichert. Die Speicherung erfolgt in besonderen Organellen der

chromaffinen Zellen, den sogenannten Granula. Die Speichergranula lassen sich z. B. aus Nebennierenmarkhomogenaten durch Differentialzentrifugieren über einem Dichtegradienten gewinnen und von anderen Zellbestandteilen wie Mikrosomen, Mitochondrien, usw. abtrennen. Sie haben im elektronenmikroskopischen Bild einen Durchmesser von etwa $0,18\mu$ und sind von einer Membran umgeben. Etwa 80 — 90 % des hormonalen Adrenalins und Noradrenalins werden in den Granula gespeichert, der Rest (10 — 20 %) kommt frei im Cytoplasma vor.

Die Nebennierenmarkgranula aller bisher untersuchten Tierarten enthalten neben den Hormonen auch große Mengen Adenosintriphosphorsäure (ATP), und zwar ungefähr soviel, daß auf ein Molekül ATP vier Moleküle Brenzcatechinamin entfallen. Da ATP mit vier negativen Ladungen gerade vier Moleküle Amin zu binden vermag, wird vermutet, daß die Speicherung der Brenzcatechinamine unter Bindung an ATP erfolgt, möglicherweise unter Bildung eines Amin-ATP-Eiweißkomplexes. Auch in den *sympathischen Nerven* wird der Überträgerstoff — Noradrenalin — z. T. granulär gespeichert. In diesen Granula entfallen auf ein Molekül ATP etwa fünf Moleküle Noradrenalin, so daß auch hier das Amin unter Bindung an ATP gespeichert sein könnte. — In den Granula aus operationsfrischem Phäochromozytomgewebe dagegen fanden wir in drei Fällen weniger ATP als für die Bindung der Brenzcatechinamine nötig gewesen wäre: auf ein Molekül ATP entfielen 11, 35 und 10 Moleküle Amin anstatt, wie normal, vier bis fünf. Diese Beobachtung mag die erhöhte Sekretionsbereitschaft wenigstens teilweise erklären.

Die *Freisetzung* der Nebennierenmarkhormone aus den Speichergranula unter dem Einfluß zentral angreifender Pharmaka, wie Insulin oder Reserpin, erfolgt unter gleichzeitiger Freisetzung von ATP. Isoliert man aus einem so an Hormon stark verarmten Nebennierenmark die chromaffinen Granula, so findet man, daß sie nicht nur an Hormon, sondern in prozentual gleichem Umfang auch an ATP verarmt sind, d. h. der molare Quotient Amin/ATP bleibt trotz starker Hormonverarmung unverändert. Auch der Eiweißgehalt der Granulafraktion wird nicht verändert, d. h. die Granula selbst bleiben in der Zelle zurück. Auch *in vitro* bei der Inkubation isolierter Nebennierenmarkgranula ist die bei 37°C spontan auftretende Hormonfreisetzung von einer prozentual gleichstarken ATP — Verarmung begleitet. — Ein anderer Mechanismus liegt z. B. der Wirkung des „indirekt“ wirkenden sympathicomimetischenamins Tyramin zugrunde. Es setzt die Brenzcatechinamine aus isolierten Granula frei, ohne gleichzeitig ATP mit freizusetzen und wird statt der freigesetzten Amine in stöchiometrischem Verhältnis aufgenommen. Diese Freisetzung beruht auf einem Verdrängungsmechanismus, wobei das stärker basische Tyramin die Brenzcatechinamine von ihrer Bindung an ATP verdrängt und sich an ihre Stelle setzt. Gleiche Ergebnisse erhielten wir in Inkubationsversuchen mit Speichergranula aus postganglionären sympathischen Milznerven.

Die Frage nach dem Mechanismus, der der selektiven Freisetzung der beiden Nebennierenmarkhormone zugrunde liegen könnte, wird erörtert. Vor allem die Tatsache, daß es zwei Arten von Speichergranula — Adrenalin- und Noradrenalingranula —, sowie zwei Arten von chromaffinen Zellen gibt, spricht dafür, daß die Adrenalin- und Noradrenalinzellen verschieden innerviert werden.

Klinisch wichtige Fortschritte im Stoffwechsel der Neutralfette

Referat nicht eingegangen

Dr. M. Eggstein, Marburg

(7. Dezember 1960)

Klinischer Teil

Referat nicht eingegangen

Dr. W. Wenz

(11. Januar 1961)

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg

Direktor: Prof. Dr. Dr. Dr. K. H. Bauer

Zur röntgenologischen Darstellung oblitierender Gefäßprozesse

Die Indikation zur Angiographie besteht heute praktisch bei jedem Verdacht auf einen obliterierenden Gefäßprozeß. Zur Gefäßdarstellung haben sich in den letzten Jahren trijodierte Benzoate in Deutschland durchgesetzt, die als bekannteste Kontrastmittel unter den Präparatnamen Urografin, Triopac und Urokon erhältlich sind. Das ideale Kontrastmittel fehlt jedoch auch heute noch, da sich eine schmerzauslösende Wirkung auf die Gefäßwand nicht vermeiden läßt. Wir führen deshalb an der Chirurgischen Universitätsklinik in Heidelberg alle Aorten- und peripheren Arteriendarstellungen in Narkose durch.

Hinsichtlich der Punktionstechnik folgen wir im allgemeinen der Technik von *Hettler* aus der Marburger Chirurgie und benutzen dessen schräg zugeschliffene Kanüle mit einem flexiblen Mandrin. Zur retrograden Darstellung der Aorta nach der Seldinger'schen Methode läßt sich durch die Hettler'sche Kanüle ein Katheter perkutan einführen. Bei obliterierenden Gefäßerkrankungen kommt die Kathetermethode allerdings kaum in Frage. Hier punktieren wir die Aorta direkt von lumbal her mit einer Kanüle von etwa 15 bis 20 cm Länge und einem Durchmesser von wenigstens 1,2 mm Weite.

Die zur Angiographie notwendigen Röntengeräte lassen sich meist an Routineapparaturen anbringen. Für die Aortographie benutzen wir einen Kassettenwechsler, der von *Schlicht* in München entwickelt worden ist und aus einem Behälter für unbelichtete Kassetten, einer Durchschubstange und einem Auffangbehälter besteht. Acht Großformataufnahmen können in verschiedenen Etagen angefertigt werden, so daß sich die arterielle Strombahn von der Bauchaorta bis zu den Unterschenkelarterien darstellen läßt. Die Femoralis- oder Brachialisangiographie wird am besten mit dem Trommelwechsler nach *Wentzlik* mit vier Aufnahmen im Format 20 mal 96 cm durchgeführt, während der Rollfilmwechsler nach *Buchtala* (24/30 oder 30/30 cm) für die Carotisangiographie geeignet ist.

Kontraindikationen für eine Angiographie sind Insuffizienzerscheinungen von seiten des Herzens, der Leber oder Nieren und Blutungsneigung. Unter den Komplikationen der Aortographie ist die anaphylaktische Reaktion auf das Kontrastmittel, das paravasale Hämatom und die unbeabsichtigte Injektion in eine Nieren- oder Mesenterialarterie zu nennen. Todesfälle oder ernste Komplikationen haben wir an unserer Klinik bisher noch nicht erlebt.

Unter den arteriographischen Befunden ist die Diagnose einer arteriellen Embolie relativ sehr leicht. Der Kontrastmittelstop ist haubenförmig und wird durch den klinischen Befund meist vorher schon entsprechend vermutet. Die Einteilung der chronischen Gefäßverschlüsse ist außerordentlich problematisch. Immerhin herrscht Einigkeit darüber, daß sich aus dem Röntgenbild die Differenzierung Arteriosclerosis obliterans und Endangitis obliterans vielfach nicht stellen läßt. Selbst der pathologische Anatom vermag häufig keine scharfe Trennung zwischen beiden Krankheitsbildern vorzunehmen. Für den Chirurgen ist die Fragestellung nicht, wodurch ist der Verschuß bedingt, sondern wo sitzt er, wie weit reicht er, und wie sehen die Gefäße distal der Verschußstrecke aus?

Nach Ratschow werden verschiedene Verschußtypen abgegrenzt. Während der Carotistyp immer häufiger von Neurologen entdeckt wird, ist der Schultergürteltyp — auch pulseless-disease genannt — sehr selten. Zum häufigeren Beckentyp gehören Verschlüsse der Aorta und der Beckenarterien. Für die Verschlüsse vom Oberschenkeltyp prägte *Schrader* den Begriff der Femoralisarteriose. Der periphere Verschußtyp gehört häufig zur Endangitis obliterans und betrifft nicht selten junge Menschen.

Die Röntgenkinematographie ist innerhalb der Gefäßdarstellung geeignet, Spezialfragen zu beantworten.

Dr. J. Vollmar, Heidelberg

(11. Januar 1961)

Die moderne chirurgische Therapie arterieller Gefäßverschlüsse

Im Gegensatz zu den thrombotischen Verschlüssen des Venensystems gibt es bei einem arteriellen Gefäßverschuß so gut wie keine spontane Rekanalisation des verschlossenen Gefäßabschnittes. Mit anderen Worten: Ein arterieller Gefäßverschuß ist praktisch immer als ein definitiver anzusehen. Der Heilungsversuch der Natur besteht in der Ausbildung eines mehr oder weniger suffizienten Kollateralkreislaufes. Die Therapie beschränkte sich über Jahrzehnte hinweg auf Maßnahmen zur Förderung dieses Umgehungskreislaufes teils medikamentös, teils durch operative Ausschaltung des Sympathicus. Die moderne Gefäßchirurgie hat auf diesem Gebiet insofern einen grundsätzlichen Wandel geschaffen, als sie Methoden auffand, den Arterienverschuß als solchen direkt anzugehen, und zwar mit dem Ziel, die Durchgängigkeit der arteriellen Strombahn wieder herzustellen.

Dies ist grundsätzlich auf drei Wegen möglich:

1. Durch Thrombendarteriektomie
2. Durch die Exstirpation des obliterierten Gefäßabschnittes
3. Durch die sogenannte Umgehungs- oder Bypass-Operation

Bei der Thrombendarteriektomie wird die Arterie längs oder quer gespalten und der obturierende Thrombus samt Innenwand der Arterie herausgeschält. Diese Methode kommt in erster Linie für kurzstreckige Verschlüsse großkalibriger Arterien, wie Aorta abdominalis und die Beckenarterien in Frage.

Bei der Exstirpationsmethode wird der verschlossene Gefäßabschnitt in ganzer Länge freigelegt und exstirpiert. Die Überbrückung des resultierenden Gefäßdefektes erfolgt durch ein Gefäßtransplantat mit zentraler und distaler End-zu-End-Anastomose. Hauptanzeige: Verschlüsse der Aorta (Isthmusstenose! Bifurkationssyndrom!).

Das Prinzip der Bypass-Operation besteht darin, den Gefäßverschluß *in situ* zu belassen und ihn durch ein Gefäßtransplantat im Nebenschluß zu umgehen. Das Gefäßtransplantat übernimmt hier die Rolle eines großen Kollateralgefäßes. Die Operation ahmt gewissermaßen den spontanen Heilungsversuch der Natur nach. Die Wiederherstellung der verschlossenen Gefäßbahn erfolgt nicht im anatomischen, sondern lediglich im funktionellen Sinne.

Das Bypass-Prinzip hat die Exstirpationsmethode in den letzten Jahren immer mehr verdrängt, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Eine breite Freilegung der verschlossenen Gefäß-Strecke mit Opferung zahlreicher Kollateralgefäße entfällt.
2. Praktisch alle Kollateralgefäße bleiben intakt; kommt es zu einem Verschluß des Transplantates, so springt der vorgebildete Kollateralkreislauf wieder ein. Es resultiert somit schlimmstenfalls der Status ante operationem. Kommt es dagegen im Gefolge einer Exstirpationsoperation zu einem Verschluß des Gefäßtransplantates, so bedeutet dies fast immer eine distale Gliedmaßennekrose.
3. Das Kaliber des Umgehungs-transplantates kann größer gewählt werden wie das der Empfängerarterie. Bei der Exstirpationsmethode ist man dagegen, was das Kaliber des Transplantates anbelangt, immer an die Größe der distalen Empfängerarterie gebunden.
4. Falls die Bypass-Operation nicht zum Erfolg führt, kann sie ohne weiteres wiederholt werden (klinische Beispiele mit Abbildungen).

Welche Patienten kommen nun für einen rekonstruktiven Eingriff in Frage? Eine strenge *Indikationsstellung* ist für den Erfolg entscheidend. Sie richtet sich nach drei Punkten:

1. Klinische Indikation.
2. Angiographische Indikation.
3. Allgemeine Operabilität.

Klinische Indikation heißt, daß die objektiven Zeichen und die Beschwerden einer arteriellen Durchblutungsinsuffizienz vorliegen müssen. Das Bestehen von Ruheschmerz und distalen Nekrosen gibt eine absolute Anzeige, eine Claudicatio intermittens eine relative. Die *angiographische Indikation* umschließt die Beurteilung des Gefäß-Systems im Bereich des Arterienverschlusses. Nur das Serienarteriogramm gibt Auskunft darüber, ob die technische Möglichkeit der Transplantatinsertion gegeben ist. Die arterielle Strombahn proximal und distal des Gefäßverschlusses muß ihre Durchgängigkeit behalten haben. Man spricht von einem freien „run-in“ und „run-off“. Der Artdiagnose, d. h. ob es sich um eine Arteriosklerose oder um

einem Morbus Buerger handelt, kommt für die chirurgische Indikation keinerlei Bedeutung zu. Für das chirurgische Vorgehen ist allein bestimmend:

- a) die Lokalisation und Ausdehnung der Arterienobliteration,
- b) das freie run-in und run-off und
- c) die technische Möglichkeit, zentral und peripher des Verschlusses ein Gefäßtransplantat anzuschließen.

Eine distale Gliedmaßenangrän stellt keine lokale Gegenindikation dar. Durch die Wiederherstellung der arteriellen Strombahn gelingt es in zahlreichen Fällen, eine sonst notwendige Amputation zu vermeiden oder sie auf eine distale Ebene zu verschieben. Die *allgemeine Operabilität* ist gegeben, wenn nicht gleichzeitig schwere coronare, cerebrale oder renale Durchblutungsstörungen oder anderweitige konsumierende Erkrankungen vorliegen.

Die größte Erfahrung erfordert die angiographische Indikation, d. h. die Überprüfung der lokalen Operabilität. Zu unterscheiden sind *zentrale* und *periphere Arterienverschlüsse*. An den zentralen Arterien dominieren kurzstreckige segmentäre Verschlüsse, die häufig in der Einzahl auftreten und damit eine günstige Chance für einen rekonstruktiven Eingriff bieten. Rund 70 % dieser Verschlüsse sind heute operabel. Bevorzugt treten die Obliterationen

1. An der Ursprungsstelle der supraaortischen Äste (sog. Takayashu disease; Martorell-Fabre-Syndrom),
2. an der Carotisgabel,
3. an der Ursprungsstelle der großen Viszeralarterien (Nierenarterien!) und
4. als wichtigste und häufigste Lokalisation im Bereich der Aortenbifurkation auf.

Demgegenüber finden sich an den peripheren Gliedmaßenarterien bevorzugt langstreckige Verschlüsse, die häufig in der Mehrzahl vorhanden sind. Dementsprechend sind hier rekonstruktive Eingriffe nur bei 15 bis 20 % aller Fälle möglich. Arterienverschlüsse im Bereich der oberen Gliedmaßen geben nur selten eine Anzeige für rekonstruktive Eingriffe, und zwar, weil es hier meist zur Ausbildung eines vollkompensierten Kollateralkreislaufes kommt. Große klinische Bedeutung gewannen in den letzten Jahren die Stenosen und Verschlüsse der Carotisaufteilungsstelle. Rund 15 bis 20 % aller sogenannten apoplektischen Insulte haben ihre Ursache in einem derartigen extracraniellen Arterienverschluß, der heute ohne Schwierigkeit durch eine Gefäßplastik zu korrigieren ist (Thrombendarteriektomie). Das Gros der rekonstruktiven Eingriffe konzentriert sich auf das Arteriensystem der unteren Gliedmaßen, d. h. in erster Linie auf die Aortenbifurkation, die Becken- und Oberschenkelarterien. Grundsätzlich ist zu sagen: Je größer die Arterie und je kürzer der Verschluß, desto günstiger die Voraussetzungen für einen rekonstruktiven Eingriff. Die Bypass-Transplantate sollen so kurz wie möglich sein, dabei aber alle Stenosen und Verschlüsse umgehen. Für den Gefäßersatz benutzen wir seit zwei Jahren ausschließlich Kunststoffprothesen aus Dacron oder Teflon. Der alloplastische Gefäßersatz zeigt eindeutig bessere Spätergebnisse als die früher bevorzugte Homoioplastik. Der Organismus ist imstande, um die eingesetzte Kunststoffprothese eine neue Arterienwand aufzubauen, die bereits nach wenigen Wochen die typische Dreischichtung in einen intima-, media- und adventi-

tiaähnlichen Abschnitt zu erkennen gibt. Nach vier bis sechs Monaten ist auch bei langen Prothesen in der Regel die Endothelisierung des neuen Gefäßrohres abgeschlossen.

Arterien mit einem Durchmesser von sechs bis sieben mm stellen heute die untere Grenze für die Gefäßtransplantation dar. Damit entfallen in der Regel Gefäßoperationen peripher des Knie- und Ellenbogengelenkes. Desobliterative Eingriffe an den englumigen Herzkranzgefäßen stehen im Augenblick noch im Stadium des Experimentes.

Mit Abstand die häufigste Verschlublokalisation in den Beinarterien betrifft die Art. femoralis superficialis, und zwar in Höhe des Adduktorenkanals. Falls die Beckenarterien und wenigstens zwei der Unterschenkelarterien ihre Durchgängigkeit behalten haben, bieten sich für solche Fälle günstige Voraussetzungen für eine Bypass-Operation (klinische Beispiele; Röntgenbilder). Lokale Inoperabilität liegt in solchen Fällen vor, bei denen nicht nur die Oberschenkelarterie, sondern auch die A. poplitea obliteriert sind. Es gibt in dieser Situation keine Möglichkeit mehr, ein Transplantat distal zu inserieren. Hier hat die Sympathektomie noch eine gewisse Existenzberechtigung.

Die Verschlüsse im Bereich der terminalen Aorta und der Beckenarterien lassen drei Formen erkennen:

1. Der segmentäre Verschlusstyp, der sich relativ einfach durch eine Thrombendarteriektomie beseitigen läßt.
2. Der Bifurkationstyp.
3. Die hohe Aortenthrombose, bei der der Verschuß bis nahe an die Abgangsstelle der Nierenarterien heranreicht.

Für den Bifurkationstyp und die hohe Thrombose erweist es sich als notwendig, die Bifurkation zu exstirpieren oder sie durch ein Bypass-Transplantat zu umgehen (Operationsaufnahmen; klinische Beispiele mit Röntgenbildern).

Das Auftreten einer Zehen oder Fersennekrose gab bislang für die praktischen Ärzte und unsere internistischen Kollegen das alarmierende Startzeichen, den Patienten dem Chirurgen zu überantworten. Genauso verhält es sich auch bei diesem Patienten mit einer Nekrose der Großzehe und der Ferse (Abb.). Er wurde über ein halbes Jahr in einer auswärtigen Klinik mit allem, was überhaupt verfügbar war, konservativ behandelt. Eine Arteriographie war nie vorausgegangen. Als sich schließlich die distalen Gliedmaßen-Nekrosen einstellten, erfolgte die Überweisung zur Amputation in unsere Klinik. Wir haben den Patienten nicht amputiert, sondern zunächst aortographiert. Hierbei zeigte sich

1. ein segmentärer Verschuß der linken Art. iliaca comm. und
2. eine Arterienstenose an der Aufteilungsstelle der Art. femoralis comm.

Wir haben in diesem Falle unverzüglich ein langes Bypass-Transplantat von der Bauchaorta bis zur Art. femoralis superficialis eingesetzt und zusätzlich die Femoralis-Stenose thrombendarteriektomiert. Die postoperative Kontrolle zeigt eine freie Überleitung des Blutes durch das aortofemorale Transplantat. Die Nekrosen kamen im Laufe von drei Wochen vollständig zur Abheilung, und der Patient erlangte wieder eine normale Gehfähigkeit.

So ermutigend und imponierend die Erfolge der modernen Wiederherstellungschirurgie sich in zahlreichen Fällen darbieten, berechtigen sie doch nicht zu einem falschen Optimismus. Die Grundkrankheit als solche

bleibt bestehen und schreitet eigengesetzlich fort, um früher oder später zum Auftreten neuer Gefäßverschlüsse zu führen. Es kommt hinzu, daß nur ein relativ kleiner Prozentsatz aller Gefäßkranken für derartige rekonstruktive Eingriffe in Frage kommt. Es ist aber ohne Frage ein wesentlicher Fortschritt, daß wir bei einem Teil dieser Kranken über mehrere Jahre hinweg, ja bei vielen bis zum Tode die Gliedmaßen erhalten können, während sie in früheren Zeiten vielfach als Doppeltamputierte den Rest ihres Lebens fristen mußten, bis sie schließlich und endlich an einem zerebralen oder coronaren Insult zugrunde gingen. Das Fortschreiten der Grundkrankheit bringt es mit sich, daß ein Teil der eingesetzten Gefäßtransplantate, nämlich 15 bis 20 %, im Laufe der folgenden fünf Jahre wieder obliteriert.

Wie sieht es mit dem Operationsrisiko aus? Es bewegt sich in einer Größenordnung von drei bis vier %. Es liegt damit wesentlich niedriger als bei den großen Gliedmaßenamputationen (26 %!). Wir selbst hatten unter 100 rekonstruktiven Eingriffen an Aorta abdominalis, Becken- und Oberschenkelarterien vier Todesfälle zu beklagen.

Meine Damen und Herren, für eine weitere Verbesserung der Operationsergebnisse scheinen uns drei Punkte wesentlich zu sein:

1. Es sollte keine konservative Behandlung gestartet werden, so lange nicht geklärt ist, ob es sich nicht um einen operativ korrigierbaren Arterienverschluß handelt.
2. Am Anfang aller therapeutischen Maßnahmen sollte die Arteriographie bzw. die Aortographie stehen. Hierdurch wird es möglich sein, mehr Kranke als seither in einem operablen Frühstadium zu erfassen.
3. Die Gefäßkranken sollten nicht erst im Stadium der manifesten Nekrose dem Chirurgen überwiesen werden. Letzterer sollte vielmehr bereits bei der Aufstellung des Behandlungsplanes beratend gehört werden.

Wir sind davon überzeugt, daß durch eine engere Zusammenarbeit zwischen praktischen Ärzten und Internisten auf der einen Seite und dem chirurgischen Team auf der anderen Seite bei unseren Gefäßkranken in Kürze wesentlich mehr rekonstruktive Eingriffe am Gefäß-System als verstückelnde Amputationen vorgenommen werden können. Erlauben Sie mir nun zum Schluß noch einen Operationsfilm zu zeigen, der Ihnen den technischen Ablauf einer Bypass-Operation veranschaulichen soll (Film).

Prof. Dr. H. Hartert

(25. Januar 1961)

Die Dauerbehandlung mit Entikoagulantien bei thromboembolischen Erkrankungen und Herzinfarkten

Referat nicht eingegangen.

Prof. Dr. Karl Lennert

(8. Februar 1961)

Hyperplasien und Neoplasien der Mastzellen

Seit *Paul Ehrlich* kennen wir beim Menschen zwei Mastzellenarten, die Blut- und Gewebsmastzellen. Diese haben zwar viele Gemeinsamkeiten (Histamin- und Heparin Gehalt etc.), sind jedoch auf Grund ihrer Morphologie sowie der Granulalöslichkeit und Peroxydasereaktion sicher zu unterschei-

den. Die Blutmastzellen kommen im Gewebe immer nur in kleiner Zahl vor und werden post mortem sehr rasch autolytisch zerstört. Die Gewebsmastzellen dagegen sind in RHS und Bindegewebe stets in wechselnder Menge zu finden und relativ resistent gegen autolytische Einflüsse.

Eine reaktive Vermehrung der Blutmastzellen kommt im Gewebe praktisch nicht vor. Nur bei unspezifischer Lymphadenitis, lipomelanotischer Retikulocytose und Lymphogranulomatose konnten wir wenige ‰ Blutmastzellen im Lymphknotentupfpräparat finden; dagegen sahen wir bei der *Rebuck'schen* Deckglasmethode auf der abgeschabten Haut eine Blutmastocytose, wenn eine Eosinophilie durch wiederholte Eiklar-Reizung erzeugt worden war. Die Zahl der Blutmastzellen lag zwar stets unter derjenigen der Eosinophilen, ging jedoch mit der Eosinophilen-Menge streng parallel. Als Neoplasie der Blutmastzellen kennen wir die Mastzellenleukämie, die in einer akuten und chronischen Form vorkommt. Letztere geht mit einer starken Faser Vermehrung an den Orten der Mastzellenansammlungen einher.

Die reaktive Vermehrung der Gewebsmastzellen wurde im Lymphknotenschnitt zusammen mit *Illert* studiert. Die bei weitem höchste Mastzellenzahl fand sich bei einer Lymphknotenfilariose zusammen mit stärkster Eosinophilie. Stärkere Mastocytosen sahen wir auch bei lipomelanotischer Retikulocytose, bei unspezifischer Lymphadenitis und bei Makroglobulinaemie *Waldenström*. An Neoplasien der Gewebsmastzellen kennen wir das gutartige Mastocytom der Haut, das zu den Naevi gerechnet wird, und das Mastzellensarkom, welches nur einmal zusammen mit einer generalisierten Mastzellenneoplasie beschrieben wurde. Diese nennen wir Mastzellenretikulose. Sie ist von der *Urticaria pigmentosa* mit Generalisationszeichen nicht sicher zu unterscheiden (hierzu s. *Klin. Wschr.* 1962, S. 61-67). Bemerkenswert ist, daß bei Mastzellenretikulose und generalisierter *Urticaria pigmentosa* am Ort der Mastzellenproliferation eine Faser Vermehrung erfolgt, die im Knochenmark mit einer Spongiosklerose einhergeht.

Zusammen mit einer Vermehrung von Blut- und Gewebsmastzellen besteht oft eine Eosinophilie. Die in den Granula beider Zellarten enthaltenen Stoffe (Histamin- bzw. Antihistaminsubstanzen) könnten hierbei von Bedeutung sein. Es gibt jedoch auch Eosinophilien ohne Mastocytose und Mastocytosen ohne Eosinophilie.

Am Ort der Neoplasie von Blut- und Gewebsmastzellen treten oft Fibrosen, im Knochen auch Osteosklerosen, auf. Ob dies auf eine faserbildende Funktion der Mastzellen unter physiologischen Verhältnissen schliessen läßt, sei dahingestellt, denn die faserbildende (oder bildungs-induzierende?) Wirkung wird auf Grund von elektronenoptischen Untersuchungen der letzten Jahre neuerdings bezweifelt.

Oberarzt Doz. Dr. Friese, Heidelberg

(25. Januar 1961)

Die langfristige Reizung des Herzens bei Patienten mit Av-Leitungsstörungen

Im Verlauf von entzündlichen und degenerativen Herzmuskelerkrankungen und nach Herzinfarkten kann eine reversible oder irreversible Störung der autonomen Erregungsbildung des Herzens auftreten. Wenn eine medikamentöse Behandlung diese Rhythmusstörung nicht beheben kann, ist die

Reizung des Herzens mit einem elektrischen Schrittmacher die Therapie der Wahl. Häufig kommt unter dieser Behandlung die Automatie des Herzens wieder in Gang. Wenn dies nicht gelingt, wird die Weiterführung der elektrischen Reizung problematisch, da alle bisherigen Arten der Impulszuführung (Außenelektroden, perkutan eingestochene Pericard- und Herzmuskelelektroden) nicht zeitlich unbegrenzt angewandt werden konnten. Deshalb ist es bei derartigen Kranken notwendig, eine oder zwei Elektroden operativ in den Herzmuskel einzulegen.

In Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Klinik (Prof. *Holder*) wurde bei zwei Kranken ein derartiger Eingriff durchgeführt. Bei der einen 66jährigen Patientin trat nach sechswöchiger Reizung wieder ein normaler Sinusrhythmus auf, so daß die Elektrode nur noch in Bereitschaft liegt. Bei dem zweiten 56jährigen Kranken ist der elektrische Schrittmacher weiterhin in Tätigkeit. Für die langfristige elektrische Reizung wurde von *Dittmar* ein kleiner, netzunabhängiger Transistor-Schrittmacher entwickelt. Die Polung und elektrolytische Vorgänge an den Elektroden müssen besonders beachtet werden.

Dr. W. Remele, Heidelberg

(8. Februar 1961)

Niere und Erythropoese

Referat nicht eingegangen

Dr. J. Rauschke, Heidelberg

(8. Februar 1961)

Über Änderung der Blutalkoholkonzentration als Folge von therapeutischen Maßnahmen an Unfallverletzten und von anderen Einflüssen

Referat nicht eingegangen

Prof. Dr. med. A. Friedemann, Heidelberg

(22. Februar 1961)

Vortrag im Naturhistorisch-medizinischen Verein zu Heidelberg:
Medizinische Sektion.

Gibt es ein Halbstarckenproblem? Wege und Irrwege der Jugendkriminalität

Es wird zunächst gezeigt, daß der Begriff halbstark unscharf ist. Er entspricht einem Lokalausdruck, der zu Beginn des Jahrhunderts in Berlin und Hamburg mit verschiedener Sinnfärbung benutzt wurde. Mehr gutmütig in Berlin, oder mehr sozial diffamierend in Hamburg, so wie er von Poppert in seinem Buche „*Helmut Harringa*“ auftaucht. Das Halbstarckenproblem ist im Grunde ein Generationenproblem, das seit dem grauen Altertum bekannt ist. Um die Jahrhundertwende zeigte sich schon die verhängnisvolle Ausbreitung dieses Begriffes in der Journalistik, etwa im „*Dandyismus*“. Auch jetzt werden die sogenannten Halbstarcken mehr durch die Journalistik zum Aufbausch-Problem.

Der Referent hat einen Monat lang, aus angesehenen Tageszeitungen deutscher und französischer Sprache Berichte über angebliche Halbstarckenkrawalle gesammelt. Die Aktenerhebungen zeigten dann, daß es sich in den meisten Fällen gar nicht um Jugendliche handelte. In andern Fällen waren es reine Alkohol-Exzesse.

Gruppen-psychotherapeutisch ist es wichtig, die Dynamik randalierender Jugendlicher zu erfassen, um pädagogisch und sozial-medizinisch geeignete Maßnahmen zu ergreifen. Es stellt sich heraus, daß die Zusammenrottungen randalierender Jugendlicher keine echten Gruppen bilden, so lange sie sich selbst überlassen bleiben. Es handelt sich vielmehr um eine Triebenthemmung, die sich in Bewegungsdrang unter großem stimmlichem Aufwande ohne eigentlichen Inhalt und ohne Zielsetzung äußert. Hier finden sich dann in unserem Sinne „Meuten“ zusammen, (von *movere* = bewegen oder altfranzösische *muete* im Sinne von Aufstand, Erhebung oder Jagdzug). Diese *Meuten bilden von sich aus keine echte Gruppe, so lange sie nicht einer andern geschlossenen Gruppe oder ihren Vertretern (etwa der Polizei) begegnen*. Bei diesen Begegnungen organisiert sich dann eine Gruppe gegen die andere („Wir“-Gruppe gegen „Die“-Gruppe). Die gegnerische Gruppe wird dann als Objekt behandelt, das Agressionen auslöst. Gruppentherapeutisch ist es deshalb richtiger, der Meute keine Gruppe entgegenzustellen, sondern die akuten Meutenbildungen leerlaufen zu lassen. Die Triebenthemmung in der Trunkenheit. Auch hier läßt man bekanntlich den Rausch besser ausschlafen, als den Berauschten mit der Empörung der Nüchternen zu reizen. In diesem Sinne sollten falsche Gruppenbildungen durch psychohygienische Aufklärung der zuständigen Behörden und, so weit es möglich ist, durch Wecken des Verantwortungsgefühles in der Journalistik verhütet werden. Daß auf diesem Wege eine wirksamere Verhütung der Halbstarckenkrawalle möglich ist, als mit sinnlosem Polizeiaufgebot, zeigen beispielsweise die Erfahrungen der Züricher Polizei und die Wirksamkeit der Gruppenarbeit mit kontaktgestörten und dissozialen Jugendlichen.

Dr. S. W. Engel, Heidelberg

(22. Februar 1961)

Forensisch-psychiatrische Ergebnisse einer Kongreßreise nach Japan

Referat nicht eingegangen

Albert H. Rowe, M. D. Oakland, California

(10. Mai 1961)

Food allergy — its manifestations and control

Our reported frequency of food allergy has depended on the realization of the inaccuracy and frequent absence of positive skin tests and our successful use of trial diets especially our elimination diets.

Food allergy is suggested by dislikes or disagreements for foods; accurate to about 30 %. Food allergy produces perennial symptoms, at times reduced or absent in the summer. It may also produce recurrent symptoms with partial or complete interim relief.

Bronchial asthma has been due to food allergy alone in about 20 to 40 % of our cases even in old age. Recurrent bronchial asthma, preceded by nasal symptoms, better in the summer often with fever is pathognomonic of food allergy as shown in Chart II. Inhalants are equally important alone or in association with food allergy. Drug and especially infantant allergies are infrequent.

Food allergy also produces much perennial asthma in adults, at times better in the summer. It also causes recurrent colds, coughs, bronchitis and some bronchioelitis. As in all clinical allergy, inhalant allergy alone or associated with food allergy must be kept in mind.

For the study of food allergy in asthma our cereal-free elimination diet has been used. Until it controls symptoms, relief requires epinephrine, ephedrine, aminophylline and at times corticoids. Since infection rarely causes asthma, antibiotics are only given for definite secondary infection.

Nasal allergy due to foods causes perennial congestion and blocking of the nose. Polyps are usually due to food allergy. In contrast to inhalant allergy, itching and sneezing are infrequent.

Recurrent or chronic aural allergy to foods and inhalants cause decreased hearing, dizziness, fullness and noise in the ears. Recurrent serous otitis media especially in winters often arises from food allergy.

Food and inhalant and less often drug allergies cause atopic dermatitis or eczema. Perennial and especially winter eczema often is due to food allergy. Though skin reactions to foods may be absent, large scratch reactions may arise, indicating marked allergy to those foods, the odors of which will activate the eruption.

Food allergy usually causes urticaria in childhood. It is less frequent than drug allergy in adults. Since fruit allergy is common, our fruit-free elimination diet, described below utilized to study food allergy.

Recurrent headaches and migraine and various cerebral symptoms and even occasional epilepsy require study of food and at times inhalant and drug allergy.

For 30 years we have reported fatigue, confusion, depression and similar symptoms and even fever in all ages due to food allergy. Unhappy, irritable and apparently retarded children may become normal when food allergy is relieved.

Food allergy, especially to fruits and condiments and to other common allergenic foods cause burning and frequent urination and spasm in the bladder. Ulcers in the bladder and vulva along with canker sores in the mouth may result.

Though bacterial allergy needs study as a cause of symptoms arising in the joints, muscles and connective tissues, food allergy at times is responsible, causing pain and swelling in joints and tendons and intermittent hydroarthrosis. It also needs study in cardiac irregularity, pseudo angina, vasculitis and erythema nodosum as advised by Bickel and others.

For 35 years we have reported gastrointestinal symptoms due to food allergy and seasonal symptoms due to pollens. Canker sores, oral inflammation, globus hystericus, substernal distress, abdominal cramping and pain and especially the allergic epigastric syndrome we reported in 1954, often attributed to psychoneurosis, frequently arise from food allergy. Such symptoms have been reported by Hansen and Werner. Our results for over 20

years have especially emphasized the necessity of adequate study of food and pollen allergy in all chronic ulcerative colitis and regional enteritis. Diarrhea with no abnormal laboratory or x-ray findings also arise from such allergy, and mucous colitis, proctitis and pruritus ani are often allergic in origin. Allergy to drugs also occurs.

Diagnosis and Treatment

Foods responsible for manifestations of allergy as indicated in Chart I are determined by their control with their elimination and their later reproduction by provocative feeding tests. At times causative foods are indicated by positive skin tests. Too often skin reactions however are negative, or positive reactions are not indicative of clinical allergy. Thus trial diets, especially our elimination diets which exclude foods which frequently cause allergy are usually required.

Our cereal-free elimination diet excluding milk, wheat and other cereals, egg, chocolate, coffee, fish and certain vegetables and fruits has been used most often. The fruit-free elimination diet excluding all fruits along with the above foods has been used when gastrointestinal symptoms, urticaria, angioneurotic edema, arthritis, and other manifestations in which the history suggests possible allergy to fruits or condiments occur. When relief falls allergy to most foods is studied with our minimal elimination diets.

Inhalant allergy is usually indicated by history and skin tests though negative reactions occur in about 15% of such allergies. Relief requires environmental control and desensitization.

The foods in the elimination diets, the detailed menus, recipes for bakery products, the time required to obtain relief of symptoms, the maintenance of nutrition and weight, the elimination diets for infants and children, our minimal elimination diets and subsequent addition of foods to determine those causing the symptoms are discussed in our other publications.

References:

Rowe, Albert H.: *Elimination Diets and The Patient's Allergies*. 2nd Edition. Lea and Febiger, Philadelphia. 1946.

Rowe, Albert H.: *The Elimination Diets* (Booklet) 1962 Edition. Sather Gate Book Shop, Berkeley, California.

Rowe, Albert H.: *Diagnostik und Therapie der Nahrungsmittelallergie*. (in press) Being published by Doctor Findeisen.

Rowe Albert H.: *Food Allergy — Reasons for Delayed Recognition and Control by Physicians*. *Quarterly Review of Allergy and Applied Immunology*, Vol. 8, pp 391—403, Sept., 1954.

Rowe, Albert H.: *Bronchial Asthma Due to Food Allergy*. *Progress in Allergy*. *Fortschritte der Allergielehre*. Vol. III, 1952, Basel.

Rowe, Albert H., Rowe, Albert Jr., and Young, E. James: *Bronchial Asthma Due to Food Allergy Alone in Ninety-five Patients*. *Journal of A. M. A.* March, 1959. Vol. 169 pp 1158—1162.

Rowe, Albert H., and Rowe, Albert Jr.: *Bronchial Asthma — Its Diagnosis and Treatment*. C. W. Thomas, Springfield, Illinois. 1962.

Rowe, Albert H.: *Atopic Dermatitis of the Hands Due to Food Allergy*. *Archives of Dermatology and Syphilology*. Dec. 1946, Vol. 54, pp 683—703.

Rowe, Albert Jr.: *Atopic Dermatitis Due to Sensitivity to Pollen*. *California Medicine*. 91: 341—343, Dec. 1959.

Rowe, Albert H.: Allergic Fatigue and Toxemia. *Annals of Allergy*, Vol. 17, pp 9—18; Jan.—Feb., 1959.

Rowe, Albert H.: Seasonal and Geographic Influences on Food Allergy. *Journal of Allergy*. Vol. 13, No. 1, pp 55—60, Nov. 1941.

Rowe, Albert H., Rowe, Albert Jr., and Uynyama, Kahn: The Allergic Epigastric Syndrome. *Journal of Allergy*. Vol. 25, No. 5, pp 464—471, Sept. 1954.

Rowe, Albert H., Rowe, Albert Jr., Uyeyama, Kahn and Young, E. James: Diarrhea Caused By Food Allergy. *Journal of Allergy*. Vol. 27, No. 5, pp 424—436. Sept. 1956.

Rowe, Albert H., and Rowe, Albert Jr.: Chronic Ulcerative Colitis and Regional Enteritis Responding to Anti-Allergic Therapy. *Gastroenterologia*. Vol. 91, No. 6, 1959. Basel.

Auf die Darstellung von Zeichnung I und II wurde verzichtet.

Prof. Dr. G. Springer, Philadelphia

(31. Mai 1961)

Referat nicht eingegangen

H. G. Bach

(14. Juni 1961)

Autoreferat des Vortrages

Die postoperative Prophylaxe und Therapie mit Antikoagulantien

Die Antikoagulantien haben in der Therapie von Thrombose und Embolie als Mittel der Wahl allgemeine Anerkennung gefunden. Sie können aber den tödlichen Ausgang der massiven Lungenembolie nicht immer verhindern. Die Ergebnisse bezüglich der Sterblichkeit werden erst dann besser, wenn man sie prophylaktisch anwendet. Nur durch prophylaktische Anwendung von Antikoagulantien wird die tödliche postoperative Embolie zur seltenen Ausnahme. In den zehn Jahren von 1951 bis 1960 wurden an der UFK Heidelberg insgesamt 4555 Patientinnen postoperativ prophylaktisch mit Antikoagulantien behandelt. Es kamen während dieser Zeit 13 tödliche postoperative Embolien vor. Davon wurden zwölf in der Gruppe ohne und eine in der Gruppe mit Prophylaxe beobachtet. Durch Einführung der generellen Prophylaxe mit Antikoagulantien, die jetzt über 80 % der Operierten erfaßt, konnte auch die Zahl der thromboembolischen Ereignisse vermindert werden und es wurde ihr Verlauf leichter und kürzer. Als Komplikation der Prophylaxe traten 59 (1,08 %) Blutungen auf, die in 22 Fällen Bluttransfusionen erforderlich machten. Eine der aus der Literatur bekannten gefürchteten Hautnekrosen trat nicht auf. Ein Todesfall zu Lasten der Antikoagulantien kam nicht vor.

Zur Blasenfunktion nach gynäkologischen Operationen

Naturhistorisch-Medizinischer Verein zu Heidelberg
(Medizinische Sektion)

Durch intravesicale Druckmessungen (Cystomanometrie) mit dem von K. M. Bauer angegebenen Gerät (Hersteller Fa. H. C. Ulrich, Ulm/Donau) wurden die schon 1925 von *Stoeckel* postulierten in funktioneller Hinsicht bestehenden Beziehungen zwischen Blase und Uterus näher untersucht.

Dabei zeigte sich, daß durch Veränderung der topographischen Anatomie im kleinen Becken — Gestaltwandel von Uterus und/oder Adnexen —, aber auch durch Veränderungen der vegetativen Reaktionslage (Entzündungen, ektopische Gravidität) — die Blasenfunktion im Sinne einer erhöhten Irritabilität (Erniedrigung der sensiblen Reizschwelle, Tonuserhöhung und Kapazitätsminderung) verändert wird. Nach Unterbauchlaparotomien zur Entfernung von Teilen des inneren Genitale — hauptsächlich des Uterus — reagierte die Blase mit einer Minderung der Sensibilität, die mit zunehmendem zeitlichen Abstand vom Eingriff progrediert war. Waren zunächst der Blasentonus erhöht und die Kapazität erniedrigt, so bestand nach Überwindung des Operationstraumas neben einer Erhöhung der Reizschwelle Tonusverminderung und Kapazitätsvermehrung. Der im Miktionsakt zum maximalen intravesicalen Ruhedruck gewonnene Druckzuwachs war infolge der Laesion der Bauchdecken postoperativ erheblich erniedrigt. Beim suprasymphysären Querschnitt nach *Pfannenstiel* erreichte die intravesicale Druckentfaltung im Miktionsakt parallel zur schnelleren Wiederherstellung der Funktionstüchtigkeit der Bauchpresse schneller den Ausgangswert als nach medianer Unterbauchlaparotomie.

Bei der vaginalen Uterusexstirpation war die Qualität der postoperativen Funktionsänderung bzw. Beeinträchtigung der Blase ähnlich derjenigen nach Laparotomie, die Quantität jedoch erheblich geringer, wodurch ein weiterer Vorteil des vaginalen Verfahrens der Uterusexstirpation in der Gynäkologie gegenüber dem abdominalen gegeben ist.

Dr. E. Walch, Heidelberg

(14. Juni 1961)

Die vaginale Totalexstirpation des Uterus myomatosus

Referat nicht eingegangen

Prof. Dr. W. Kindler

(28. Juni 1961)

Die sogenannte Menière'sche Krankheit im Blickfeld der Otologie

1861 hielt der Otologe, zugleich Arzt an der Taubstummenanstalt, *Prosper-Menièr*e in Paris seinen berühmt gewordenen Vortrag über „Laesionen des inneren Ohres, welche Symptome einer apoplektiformen Hirncongestion

hervorrufen“, dem sich weitere einschlägige Aufsätze anschlossen. Manche seiner damaligen Thesen haben heute noch Gültigkeit, einige Dinge sind nach heutiger Erkenntnis falsch gesehen, irrig gedeutet oder aus dem Zusammenhang gerissen. Das betrifft vor allem die auf Grund autoptischen Befundes vertretene Auffassung, daß bei diesem Anfallsgeschehen eine Labyrinthblutung zugrunde liegen muß. Solche, wie hier sogar tödlich verlaufende Blutungsfälle im Innenohrbereich werden heute nicht mehr zu dem „Morbus Menière“ (= M. M.) im engeren Sinn gerechnet. Am Menière-Leiden stirbt man nicht.

Die Literatur ist fast unübersehbar geworden, es ist daher nicht leicht, das wesentliche und praktisch bedeutungsvolle herauszuschälen. Neben M. M. sind identisch „Angioneurotische Octavuskrisis“, die „Migräne des Ohres“ und „Ohrklaukom“. An dem Fragekomplex interessiert ist nicht nur der praktische Arzt, sondern auch der Internist, Neurologe und Otiater. Viele als Menière-Krankheit gedeutete Fälle fallen nicht hierunter, sondern haben einen zentralen Krankheitssitz oder sind nur Symptome einer anderen Erkrankung. Heute glauben wir als Ursache des M. M. annehmen zu müssen, entweder eine Durchblutungsstörung der Art. audit. int. (Endarterie) mit eintretendem Sauerstoffmangel im Innenohr oder einen akuten oder chronisch rezidivierenden Hydrops des Ohrlabyrinthes. Bisher liegen weder im einen noch im anderen Sinne zuverlässige histologische Befunde vor.

Die Symptome der Erkrankung sind plötzliches Auftreten von einseitigem Ohrensausen, Hörminderung, Drehschwindel, Übelkeit, Erbrechen, Bradycardie, Fallneigung, Vorbeizeigen, Gangabweichen und vor allem richtungsbestimmter oder irregulärer Nystagmus (von Menière nicht erkannt). Schmerzempfindung fehlt in der Regel. Die Symptome können gleichzeitig oder hintereinander auftreten, vereinzelt auch fehlen. Drei Menière-Typen werden unterschieden: 1. Plötzlicher und kurzer Anfall mit Hörverlust; 2. rezidivierende leichte, über Wochen oder Monate sich hinziehende Anfälle, meist auch mit Hörminderung als Dauerschaden; 3. kurzer blitzartiger Anfall mit schneller Erholung. Hypo- und Hypertonie kann mit vorliegen, im Blutbild nichts Auffälliges. Die auslösenden Ursachen sind nicht immer geklärt. Gewerbliche Ursachen (Gradenigo), Giftstoffe, seelische Erregungen (Aufregung, Flucht), allergische Zusammenhänge (Zahngranulom, chronische Mandelentzündung) und Vitaminmangelzustände werden mitunter gefunden. Kinder sind nicht betroffen, ab 20. Lebensjahr können Anfälle einsetzen. Selbstbeobachtung eines Falles von familiärem M. M. bei Vater und Sohn auf demselben Ohr.

Als Therapie kommt neben Bettruhe und seelischer Beeinflussung vegetative Sedierung, Entwässerung, Bromcalciumeinspritzungen, je nach Ausfall des Histaminrestes Nicotinsäureamid, Hydergin, eine Streptomycinkur, evtl. Fokalsanierung in Frage. Mitunter helfen Liquorabzapfungen, Ganglion Stellatum-Anästhesie, Durchtrennung des Plexus caroticus oder der Chorda tympani, schließlich Labyrinthverödung durch Alkoholinjektion und Ultraschallbehandlung des Labyrinthes nach *Arslan*.

Auch bei echtem M. M. handelt es sich nicht um eine besondere Erkrankung, sondern um die Reaktion eines anlagemäßig empfindlichen Ohres auf vasomotorische und vor allem kapillar-motorische Disfunktion, deren endogene oder exogene Ursachen vielfältig sein können. Zur Auffindung muß sich der Otologe der gesamten Medizin bedienen.

Neuere Erkenntnisse über die sensible nervöse Peripherie der menschlichen Larynxschleimhaut

Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der peripherischen Sensibilität wurden von *Höpke*, *Kantner* und weiteren Mitarbeitern seit dem Jahre 1952 bekanntgegeben. Sie fanden im Bereich mehrschichtigen Plattenepithels bei Mensch und Tier sensible nervöse Formationen, die uns die morphologischen Substrate unter neuen Gesichtspunkten zeigen. Mit Hilfe der von *Ziesmer* modifizierten *Bodian'schen* Silberimprägnationsmethode färbten wir unsere Serienschnitte. Das Material wurde Kehlköpfen aller Altersstufen entnommen. Um Vergleichsmöglichkeiten zu haben, wurde noch eine Reihe anderer Färbemethoden angewandt.

Durch Messungen und Rekonstruktionen ergaben sich folgende Befunde: Im Bereich des hinteren Drittels des menschlichen Stimmbandes der Aryknorpel und der laryngealen Fläche des Hypopharynx fand sich ein flächenhaftes Neurofibrillennetz. Der Abstand dieses Netzes zum Epithel schwankte zwischen 100 und etwa 250 μ . Im Bereich dieses Flächennetzes und im Raum zwischen diesem und dem Epithel beobachtete man Endkörperchen, die wir wie *Kantner* als Netz- und Schlingenkörperchen bezeichneten. Form, Kapseldicke und Größe dieser Körperchen sind variabel. Bei Hintereinanderschaltung dieser beiden Typen von Nervenendkörperchen liegen die Netzkörperchen epithel-näher als die Schlingenkörperchen. Freie intra- und subepitheliale Nervenendigungen gingen teilweise von den Endkörperchen aus, teils verliefen sie unabhängig von diesen und kamen aus dem Neurofibrillennetz. Autonome Nervenfasern hatten Verbindung mit dem Neurofibrillennetz und den Korpuskeln, jedoch können sie auch unabhängig davon verlaufen. Somit kann man sagen, daß an den genannten Orten ähnliche sensible nervöse Formationen gefunden wurden, wie sie *Kantner* erstmals beschrieb, insbesondere gleichen diese Befunde denen von *Hamilton* (einem Mitarbeiter von *Kantner*) aus der menschlichen Uvula. Wenn nun die Frage nach der funktionellen Bedeutung dieser Befunde gestellt wird, so müssen wir auf die Untersuchungen von *Hensel* und *Kantner* verweisen, nach denen begründete Zweifel an der spezifischen Funktion einzelner Formen von Haut- und Schleimhautsinnesorganen erhoben werden können. Es sind taktile, Temperatur- und chemische Reize nicht an korpuskuläre Elemente gebunden, sondern an das Vorhandensein von Neurofibrillen-Netzen und freien sub- und intraepithelialen Endigungen. Nervenendkörperchen sind wohl Regulatoren der Erregungsleitung, ohne daß sie unbedingt als Empfänger bestimmter Empfindungen anzusehen sind. Die Anordnung und Anhäufung der gefundenen peripheren sensiblen nervösen Formationen an den genannten Orten dient offenbar bei Nahrungsaufnahme dem Schutze vor Fremdkörperaspiration. Eine Bestätigung unserer morphologischen Befunde sind die reizphysiologischen Untersuchungen über reflexogene Zonen im Kehlkopf von *Hofer* (1929) und *Gračeva* (1949), wobei besonders *Gračeva* nur den hinteren Teil der Glottis für taktile Temperatur- und chemische Reize empfindlich fand. Die Untersuchungen wurden hier an der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik und an der Northwestern University von Chicago ausgeführt.

Die klinische Pharmakologie des Diabetes Mellitus

Seit 1921 hat das Insulin und die Diät im Vordergrund alles Denkens in der Diabetestherapie gestanden. Die Entwicklung der „verzögerten Insuline“, wie z. B. des Zinc Protamine Insulins, des Globin Insulins, und der sogenannten Lente Insulin Suspensionen, hat die Kontrolle der Stoffwechselstörung leichter gemacht. Ideal sind diese Verzögerungsinsuline nicht, und die Unterschiede zwischen ihnen in bezug auf Aktionszeit und Stärke sind oft übertrieben worden. Schließlich ist es die physisch-chemische Verbindung der Verzögerungssubstanz oder die Größe des Suspensionsfragments, das die Insulinaktion zeitlich bestimmt, und nicht wie in den Langerhans'schen Inseln, der Blutzuckergehalt, der, wenn er hoch geht, Insulinausschüttung bewirkt, und wo diese aufhört, wenn der Blutzucker niedrig ist: eine ideale Homöostase.

Die Diät dagegen ist leichter zu beeinflussen, jedenfalls theoretisch, und es besteht kein Zweifel, daß die Großzahl aller Diabetiker, besonders der über 40er, mit ihr alleine auskommen könnten. Aber leider besteht dazu weder der gute Wille bei den fetten Diabetischen Patienten, noch bestehen die Großzahl der Ärzte darauf, trotzdem es hier klar an Hand von Lichtbildern von eigenen und anderen Studien gezeigt wird, wie oft vernünftige Diät alleine die Bilanz wieder herstellt, und wie wichtig dies auch ist in bezug auf Morbidität und Mortalitätsstatistik.

Die physiologische Behandlung sehr vieler Diabetesfälle hat durch die Wiederentdeckung der oralen Sulfonylharnstoffe einen schweren Schlag erlitten. Auf der einen Seite ist es klar, daß ohne die Langerhans'schen Inseln diese Substanzen keine Wirkung haben. Dies zeigen wir mit einigen Lichtbildern an Studien an pankreatektomierten Menschen. *Zusammen* mit exogenem Insulin gegeben, scheinen diese Präparate nach Absetzung des Insulins die Stoffwechselverschlechterung zu verzögern, trotzdem dies in der praktischen Diabetestherapie ohne Belang ist. Der junge Diabetiker vom asthenischem Typ ist physiologisch pancreatektomiert, und braucht Insulin parenteral, sonst magert er ab, kommt in die Ketose und stirbt im Koma Diabeticum.

Auf der anderen Seite haben die Arbeiten von Fajans und Conn, wie auch unsere eigenen Studien gezeigt, wie weitverbreitet die Kohlenhydratintoleranz eigentlich ist. Durch Stoß mit Glucose und Cortison und in einigen Lichtbildern zeigen wir die Resultate unserer eigenen Arbeiten mit einem vereinfachten Conn's Test, kann man die sogenannte Pre-Diabetes schärfer abgrenzen. Diese Charakterisierung hat den Sinn, daß solche Menschen durch vernünftige und unkomplizierte Diät wieder in eine normale Stoffwechsellage gebracht werden können. Wie schon so oft in der Therapie, möchten viele unserer Kollegen, und last not least auch die Hersteller der Drogen, Therapiemittel so oft anwenden wie überhaupt möglich. In Amerika geschieht dies nun auch in der Pre-Diabetes, wo nach Anwendung von Sulfonylharnstoffen nach einigen Monaten die Kohlenhydrat-Toleranz in vielen Pre-Diabetikern normalisiert wird. Nach Absetzen kommt es oft wieder zur Verschlechterung. Mit Diät könnte man es leichter und vielleicht auch sicherer haben.

Bei Sulfonylharnstoffbehandlung über Jahre hinweg fehlt es nicht an Nebenerscheinungen. Viele Diabetiker wurden bei der versuchten Anwendung nach Insulinabsetzung dekompenziert und einige kamen dabei ins Koma Diabeticum. Neuere Sulfonylharnstoffe werden dauernd ausprobiert, und außer dem bis jetzt ziemlich gesicherten Tolbutamid (Orinase), kam es bei anderen zu schweren toxischen Nebenerscheinungen, z. B. bei weitverbreiteten Metahexamidversuchen in den Vereinigten Staaten zu wenigstens 99 Fällen von Hepatitis, und etwa elf Todesfällen durch Leberschwund. Bei einem durchaus Luxuspräparat, wie es ja eigentlich alle Sulfonylharnstoffe sind, ist durch solche Dinge ein zu hoher Preis gezahlt worden.

Bei Ratten werden nach 18 Monaten bei Tolbutamidbehandlung ein weit verbreiteter Star (Katarakt) beobachtet. Auch beim Menschen sollte die langdauernde Behandlung mit oralen Sulfonylharnstoffen nicht nur durch langandauernde Toxicitätsprüfungen an Hunden, Affen und Ratten weitergeprüft werden, sondern auch die Klinische Probung müßte genaue Beobachtungen systematisch über die Jahre an Patienten weiterverfolgen.

Seit der Entdeckung des Insulins sind die sogenannten Gefäßkomplikationen der Diabetes in den Vordergrund getreten. Nephropathie, Gangrenen und Retinopathie mit Erblindung führen nicht selten auch beim gut kompensierten Diabetiker nach Jahren und besonders bei jüngeren Patienten nach 10 bis 20 Jahren zum Exitus an Urämie, Gangrene usw. Wie die oralen Harnstoffe in dieser Beziehung wirken, ist noch gar nicht abzusehen. Die Probleme verlangen großangelegte und streng kontrollierte Gemeinschaftsstudien, und soviel dem Autor bewußt ist, gibt es bis jetzt nur eine dieser Studien, die in den USA vom Nationalen Gesundheitsinstitut (NIH) fondiert ist und seit etwa zwei Jahren anläuft. Trotz des weitverbreiteten Gebrauchs der oralen Diabetestherapie in Europa hat man es bisher nicht ermöglicht, solche wichtigen Studien zwischen Universitätskrankenhäusern zu fundieren, an denen ja alle Anteilige, inklusiv der produzierenden Pharmazeutischen Industrie, recht interessiert sein sollten.

Die Klinische Pharmakologie versucht durch gesicherte und kontrollierte Methodik der Therapie den ihr gebührenden Platz in der modernen Medizin zu sichern und sie von einem Rückfall in mittelalterliche Gebräuche zu bewahren. Mit der Vielfalt und dem Fortschritt in der Medikamentenforschung ist diese Disziplin der größten Unterstützung würdig. Die Entwicklung in der Diabetestherapie ist ein Beispiel für die Wichtigkeit der objektiven und physiologischen Anschauungsweise. Entwicklung in der Therapie bedeutet nicht immer Fortschritt und in der Diabetesbehandlung haben wir noch alle viel zu lernen.

Privatdozent Kraus, Heidelberg

(26. Juli 1961)

Kurzfassung

des am 26. 7. 1961 im Naturhistorisch-Medizinischen Verein
zu Heidelberg gehaltenen Vortrages

Viele Untersucher beachten noch immer nicht bei der Thoraxaufnahme die umfangreiche Grundlagenforschung einer normal anatomischen Gliederung des Lungenlappens in Segmente und Subsegmente. Ferner ist vielen die wesentliche Erkenntnis unbekannt, daß die sichtbare Lungenzeichnung

im Verein mit der Morphologie des Hilusschattens und der zur Darstellung kommenden Interlobärspalten einen wesentlichen Hinweis auf bestimmte pathologische Vorgänge im Bronchialsystem zu einem Zeitpunkt geben kann, da der eigentliche pathologische Prozeß in seiner charakteristischen Ausdrucksform noch nicht geprägt ist. Oft fällt bei der genauen Betrachtung der Thoraxaufnahme eine Abänderung der uns geläufigen Gefäßstruktur bei umschriebenen kleineren oder mehr diffus flächenförmigen Bezirken auf. In diesen Fällen ist meist sowohl das Schattenkaliber geändert als auch der charakteristische Verlauf der Gefäße und ihre typische dichotome Aufzweigung nicht mehr nachweisbar. Die Gefäßschatten verlaufen divergent, die Teilungswinkel sind geändert, d. h. sie sind weitergestellt oder auch in einzelnen Fällen spitzwinkelig gerafft. Besonders in den peripheren Lungenbezirken kommt es zum Bild einer auffallenden Gefäßarmut. Meist findet sich dann auch mit dieser Veränderung des Lungenreliefs kombiniert eine typische Umformung des Hilusschattens, und zwar nicht im Sinne der Verdichtung und Vergrößerung, sondern im Sinne der Verkleinerung, einer Schattenminderung und einer Aufsplitterung. Immer wieder kann man beobachten, daß der normal große Hilusschatten auf der Gegenseite als pathologisch gewertet und der pathologische kleine Hilus als bedeutungslos übersehen wurde. Ein pathologisch verändertes Gefäßsystem im Lungenfeld oder am Hilus ist mit oder ohne flächenförmige Schattengebilde fast stets kombiniert mit flächenförmigen, diffusen oder mehr umschriebenen kleineren Zonen verstärkter Aufhellungen, d. h. mit dem Bild des Emphysems. Durch das Emphysem wird rein optisch der Eindruck der Gefäßarmut und der Kaliberverschmälerung im Lungenfeld verstärkt. All diese Veränderungen sind ein Hinweis auf eine Fehlbelüftung bestimmter kleinerer oder größerer umschriebener Bezirke der Lunge und damit meistens Hinweise auf bronchusstenosierende Prozesse. Hier ist der Röntgenologe verpflichtet, von sich aus weitere Untersuchungsmethoden wie z. B. die Bronchographie einzuleiten. Dazu sollte er aber auch die Bronchoskopie und eine genaue cytologische Untersuchung des Sputums fordern. Die geschilderte Morphologie bezieht sich auf die bronchusstenosierenden Prozesse im Bronchialgebiet 1. bis 4. Ordnung. Selbstverständlich gibt es Fehldiagnosen durch einen verdickten oder fehlenden Musculus pectoralis, durch Schwartenbildung der Pleura und der Lunge usw. Die aufgezeigte Symptomatologie ist so auffallend charakteristisch, daß man bei der Suche nach den initialen Formen der Bronchialtumoren daran nicht mehr vorbeigehen sollte. Bei Beachtung dieser Symptomatologie wird man erkennen, daß diese *oft* beim initialen Lungenkarzinom fast pathognomonische Befunde bietet. Am Rande sei noch darauf hingewiesen, daß der Röntgenologe kein Lungenkarzinom als solches diagnostiziert, sondern daß er Befunde erhebt und daß er nach entsprechend röntgenmorphologischen Kriterien die Veränderungen der Lunge analysiert. Die Befunde des Röntgenologen werden nach ihrer Einreihung in das klinische Gesamtbild manchmal einer Diagnose gleichkommen. Bei vielen Fällen aber werden sie eine mehr oder weniger begründete Verdachtsdiagnose ergeben. In diesen Fällen müssen dann alle röntgenologischen und klinischen Spezialuntersuchungsmethoden aufgeboten werden, denn nur so kann es gelingen Frühformen bösartiger Lungentumoren aufzusuchen und vielleicht auch zu einer größeren Heilungschance zu gelangen.

Der Ablauf der Strahlenreaktion nach Anwendung verschiedenartiger ionisierender Strahlen

Seit der Einführung hochenergetischer, sog. Megavolt- bzw. Supervoltstrahlen ist in der Therapie maligner Tumoren hinsichtlich der erzielbaren Tumordosen ein großer Fortschritt erzielt worden, da es durch die physikalischen Eigenschaften dieser Strahlenarten gelingt, eine weitgehende Schonung des im Strahlengang liegenden Normalgewebes zu erzielen. Eine homogene, monochromatische Strahlung wird durch den radioaktiven Zerfall oder apparativ erzeugt. Die Geräte sind als Telekobaltbestrahlungseinheiten, Kreis- oder Linearbeschleuniger bereits klinisch erprobt. Neben der Verlagerung des Dosismaximums unter die Epidermis durch den sog. Aufbaueffekt ist vor allem in der Tiefentherapie die Angleichung des Massenabsorptionskoeffizienten für Knochen, Fett und Muskulatur von großem Vorteil. Eine weitere Herabsetzung von Nebenwirkungen erzielt man durch Anwendung bestimmter Bestrahlungstechniken, wie Mehrfeld-, Siebtechnik und Bewegungsbestrahlung. Bei Einhaltung bestimmter Einzeldosen und Fraktionierung können ausgezeichnete Bestrahlungsergebnisse am Tumor bei praktisch fehlenden Lokal- und Allgemeinreaktionen verzeichnet werden. Lediglich bei der Elektronenbestrahlung von Oberflächentumoren ist eine heftige Hautreaktion unvermeidlich. Aber auch bei Anwendung von Gammastrahlen führt eine falsche Hautpflege zu stärkerer Erythembildung. Es ist daher auch in der Supervolttherapie eine adäquate Hautpflege dringend erforderlich.

Klinische sowie tierexperimentelle Beobachtungen führten zu der Erkenntnis, daß die Puderbehandlung bis zum Auftreten der exsudativen Reaktion einer Salbenbehandlung vorzuziehen ist. Während der Exsudation ist eine Umschlagbehandlung für Patienten und die Physiologie der Re-Epithelisierung die zuträglichste. Farbstoffpinselfungen verhindern Eiterung und fördern die Abtrocknung. In diesem Stadium kommt die Salbenbehandlung zu ihrem Recht. Hier sind Emulsionssalben reinen Fettsalben vorzuziehen, da dieser Salbentyp sich der Hautphysiologie besser anpaßt. Inkorporierte Wirkstoffe können als Antiphlogistika nicht mehr leisten als dieses Schema das sich in der Anwendung des Externums dem jeweiligen Zustand der Haut anpaßt.

Die Supervoltstrahlung, gemeinsam mit einer sinngemäßen Lokalbehandlung, versetzt uns heute in die Lage, eine wirkungsvollere und besser erträgliche Strahlentherapie maligner Tumoren durchzuführen.

Telekobalttherapie des Blasenkarzinoms

Wie bei einigen anderen bösartigen Geschwülsten ist auch beim Blasenkarzinom in den letzten Jahren eine zahlenmäßige Zunahme zu beobachten. Die Diagnosestellung des Blasen-Ca kann an sich auf Grund einer zystoskopischen Untersuchung bei Auftreten der ersten Symptome ohne großen, den Patienten belastenden Eingriff erfolgen. Die geringe Symptomatik am

Anfang der Erkrankung führt den Patienten jedoch leider meist erst zu spät zum Arzt, so daß häufig weiter fortgeschrittene Krankheitsstadien zur Behandlung kommen.

Das Blasen-Ca zeigt im Hinblick auf seine Bösartigkeit ein weites Spektrum. Auf der einen Seite steht der gut differenzierte papilläre Blasentumor, welcher lange Zeit auf die Mucosa beschränkt bleibt, auf der anderen das sehr maligne solide anaplastische Karzinom mit schneller Infiltration der Blasenwand und Penetration in das perivesikale Gewebe sowie rascher lymphogener und hämatogener Metastasierung.

Die Dauerresultate der operativen Behandlung, sei es durch Elektrokoagulation, Teilresektion oder radikale Zystektomie sind trotz Verbesserung der Operationstechnik mit verminderter primärer Mortalität noch immer wenig ermutigend, so daß ein hoher Prozentsatz der Kranken dem Radiologen zufällt. Meist handelt es sich um primär inoperable Karzinome oder um Rezidive nach vorangegangenen chirurgischen Maßnahmen, so daß das Krankengut ein negatives Ausgangsmaterial darstellt.

In den letzten 10 bis 15 Jahren waren sichtliche Fortschritte in der Strahlentherapie des Blasen-Ca zu verzeichnen. Bis dahin stand als wirkungsvolle radiologische Behandlungsmethode nur die interstitielle Radium- oder Radonapplikation zur Verfügung, der bei der Größe und Ausbreitung der meisten Geschwülste an sich schon Grenzen gesetzt waren. Die perkutane Röntgentherapie war nur wenig wirkungsvoll, da die Radiokurabilität von einer genügenden Durchdringungsfähigkeit der Strahlung, der Erfassung des gesamten Ausbreitungsgebietes der Geschwulst, einer adäquaten kanzeriziden Tumordosis, dem Allgemeinzustand des Patienten und von der Beherrschung von Infektionen des oberen Harntraktes abhängt.

Erst die Einführung künstlich radioaktiver Isotope mit der Möglichkeit der intracavitären und interstitiellen Anwendung bahnte eine Wende in der radiologischen Behandlung des Blasen-Ca an. Der Nachteil der Kontakttherapie liegt jedoch in der meist nicht ausreichenden Tiefenwirkung, welche infiltrierende Karzinome nicht mehr mit einer genügend hohen Dosis erfassen läßt. Dagegen bietet die Supervolttherapie die Möglichkeit, jede gewünschte Dosis an den Tumor heranzubringen, das Krankheitsgebiet voll zu erfassen und die Nachteile, welche vor allem bei der perkutanen Röntgentherapie auftreten, weitgehend zu vermeiden.

Der Lymphabfluß der Blase erfolgt über die Lymphknoten der Iliaca externa, der hypogastrischen und die an der Iliaca communis gelegenen, vom Trigonum aus in Richtung des Promontoriums. Das Bestrahlungsfeld muß demnach bei Verdacht auf lymphogene Absiedlung, der stets bei infiltrierendem Wachstum besteht, eine großes Gebiet, welches nach kranial bis in Höhe des 5. LWK reicht, umfassen.

Seit der ersten ermutigenden Veröffentlichung über die Anwendung der Supervolttherapie im Jahre 1950 von *Buschke* liegen inzwischen Erfahrungen in genügender Zahl vor, welche die in die Supervolttherapie gesetzten Erwartungen voll bestätigen konnten. Welche ultraharte Strahlung zur Anwendung kommt, ist letztlich unwesentlich. Im Hinblick auf die Einfachheit der Anwendung und ihre Wirtschaftlichkeit haben sich jedoch in den letzten Jahren zunehmend Telekobalteinheiten zur Behandlung von Blasentumoren durchgesetzt.

Seit Februar 1958 steht dem Czerny-Krankenhaus für Strahlenbehandlung der Universität Heidelberg eine 2000-Curie-Telekobalteinheit zur Verfügung. Damit wurden bisher u. a. insgesamt 358 Blasen-Ca behandelt. Ausgewertet wurden 273 Patienten, bei den anderen ist die Nachbeobachtungszeit zu kurz, um sie statistisch zu erfassen. Das Geschlechtsverhältnis Männer/Frauen beträgt 5:1, zeigt also eine etwas stärkere Bevorzugung des männlichen Geschlechts, als der Weltliteratur entspricht. Der Altersgipfel liegt zwischen 50 und 70 Jahren (35 . . . 80 Jahre), wobei bei den Frauen die höheren Altersklassen stärker vertreten sind. Es muß vorausgestellt werden, daß es sich bei unserem Krankengut um ein fast ausschließlich ungünstiges Ausgangsmaterial handelt. Die Kranken waren meist chirurgisch vorbehandelt bzw. inoperabel oder wiesen Rezidive oder sogar Fernmetastasen auf. Grundsätzlich wurden alle Patienten ohne Auswahl der Telekobalttherapie zugeführt. Die Behandlung erfolgt individuell und richtet sich nach dem klinischen Bild.

Als Behandlungsmethoden wurden angewendet: 1. Die Homogenfeldbestrahlung mit drei bis vier Einfallsfeldern. 2. Die Pendelbestrahlung. 3. Die Telekobalt-Siebbestrahlung mit positivem und 4. mit negativem Sieb. Jede Behandlungsmethode hat ihre besondere Indikationsstellung.

Außer der Pendelbestrahlung, welche allein bei gut lokalisierten nicht mehr als ein Viertel der Harnblase einnehmenden Tumoren Anwendung findet, hat sich bei uns die Telekobalt-Siebbestrahlung als Standardmethode gut bewährt. Da bei unserer Siebtechnik die Forderung „im Gesunden so inhomogen wie möglich, im Herdgebiet so homogen wie möglich“ erfüllt ist, ist damit eine weitgehende Schonung des gesunden Gewebes ohne Beeinflussung der Strahlenwirkung auf den Tumor gewährleistet. So konnte bei unserem Krankengut trotz hoher Dosierung niemals eine Darmschädigung wie bei anderen Methoden beobachtet werden. Darüber hinaus können die regionären Lymphstationen bei der Größe der angewendeten Felder mit in das Bestrahlungsfeld einbezogen werden.

Der Behandlung voran geht eine gründliche Diagnostik in enger Zusammenarbeit mit dem Urologen unter Heranziehung von Zystoskopie, Zystographie sowie des Ausscheidungspyelogramms und der Isotopennephrographie.

Die früher angenommene relativ fixierte Lage der Harnblase innerhalb des Schambeinwinkels entspricht nicht mehr den heutigen Anschauungen. Grundsätzlich wird deshalb bei jeder erstmaligen Feldeinstellung eine direkte Feldkontrollaufnahme mit der Telekobalteinheit unter Luftfüllung vorgenommen, welche Auskunft über die Lage der Blase innerhalb des kleinen Beckens und zum Bestrahlungsfeld gibt. Sämtliche Bestrahlungen erfolgen bei entleerter Blase, wobei diese vollständig in das Bestrahlungsfeld eingeschlossen ist. Dies stellt wohl die Ursache für die häufigen Rezidive nach Elektrokoagulation und Segmentresektion dar.

Auf die Bestrahlungstechnik und Dosierung wird im einzelnen eingegangen. Die Herddosis liegt bei 5000 r bis 6000 r in fünf bis sechs Wochen.

Trotz der hohen Oberflächenbelastung des ventralen Feldes ist die Hautreaktion gering und klingt in zwei bis drei Wochen restlos ab. In den meisten Fällen ist nur ein mildes Erythem zu beobachten. Zurück bleiben gelegentlich eine leichte Pigmentierung, in ganz seltenen Fällen eine narbige Verhärtung ohne Schrumpfungstendenz und ohne Beeinträchtigung der Funktion des Hautorgans.

Die Verträglichkeit der Telekobalttherapie ist ausgezeichnet. Haematurien, Tenesmen und Schmerzen verschwanden meist im Laufe der ersten beiden Behandlungswochen. Nach einigen Wochen ist die Blaseschleimhaut völlig reizlos, sie weist nur eine geringe Gefäßinjektion auf, jedoch keine ausgeprägte Teleangiektasienbildung. In fast allen Fällen konnte zumindest eine langanhaltende Beschwerdefreiheit erzielt werden. Die Blasenkapazität besserte sich fast immer, auch bei vorliegenden Füllungsdefekten. Eine Schrumpfblase bildete sich nach alleiniger Telekobalttherapie praktisch niemals, dagegen sahen wir sie bei einigen Patienten, welche ausgiebig chirurgisch vorbehandelt waren.

Die Behandlungsergebnisse des Blasen-Ca unserer Klinik sind in der Tabelle dargestellt. Die Telekobalttherapie scheint eine Alternative zur Zystektomie bei geringerem Risiko darzustellen. Etwa später erforderliche operative Maßnahmen werden durch die vorangegangene Telekobaltbestrahlung *nicht* eingeschränkt. Über eine systematisch durchgeführte postoperative Nachbestrahlung, welche durchaus einer Überprüfung wert wäre, liegen allerdings keine Mitteilungen vor.

Behandlungsergebnisse mit der Telekobalttherapie des Blasen-Ca am Czer-ny-Krankenhaus für Strahlenbehandlung der Universität Heidelberg.

Überlebenszahlen (UZ) nach Behandlungsbeginn

	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
beobachtet	273	242	156	88
UZ	203	108	49	21
%	74.4	44.6	31.4	23.9

Zusammenfassend möchten wir nochmals die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit von Urologen und Radiologen betonen, die sich nicht nur auf die Indikationsstellung, sondern auch auf die Nachbehandlung und Nachbeobachtung erstrecken sollte.

Dem Urologen muß klar sein, daß eine hochdosierte Strahlentherapie zu Reaktionen an der Blaseschleimhaut führen muß, welche zum Teil auch gewollt sind. Die Nachbehandlung, welche sich vor allem auf die Behandlung zystitischer Reaktionen und auf die Verhütung und Bekämpfung aufsteigender Entzündungen erstrecken muß, ist deshalb von großer Bedeutung für die Sicherung der Behandlungsergebnisse. Nur somit dürften diese eine weitere Verbesserung erfahren.

Die Telekobalttherapie stellt einen echten Fortschritt in der Behandlung des Blasen-Ca dar und gewährleistet bei weitgehender Schonung des Patienten und unter Vermeidung nennenswerter Strahlenreaktionen eine völlige Ausnutzung unserer radiologischen Möglichkeiten.

Sir George Brown

(15. Oktober 1961)

Das adrenergische Neuron

Referat nicht eingegangen.

Vom Werden eines Arztes im Aspekt der Psychosomatik und der Psychoanalyse

Im ersten Teil des Vortrages wird geschildert, wie sich mein Lebenslauf im Zusammenspiel von psychosomatischen Geschehnissen und seelisch-geistigen Erlebnissen gestaltet hat. Spezielles Interesse gilt den Vorgängen in der Kindheit. Sie bereiten teilweise die spätere Berufswahl vor. Der zweite Teil stellt dar, wie die erlebten Tatbestände im Aspekt der Psychosomatik und der Lehre vom Unbewußten verstanden werden könnten im Hinblick auf mein Arztwerden.

Die Wahl des Berufes ist — mit bestimmten Ausnahmen — das Resultat einer Gruppe von verschiedenen und verschieden wirkenden Faktoren. Sie sind Determinanten bewußter Überlegungen und unbewußter und halb-bewußter Motivationen. In unserem speziellen Fall interessiert uns die Wirksamkeit von Traumata leib-seelischer Natur, beispielsweise organischer Erkrankungen. Die Resonanz auf Verletzungen ist in ihrer Intensität und Spezifität abhängig von der angeborenen und erworbenen Sensibilität und Irritabilität des Somas und der Psyche. Hier erregt das Seelische unsere höchste Aufmerksamkeit. Es durchdringt den biologisch-humoralen Organismus. Es ist aktiv und passiv zugleich, vergleichbar einer Magnethöhle in ihrer dauernden schwebenden Wachsamkeit, auf jede Erschütterung ansprechend, abwartend und reaktionsbereit, freischwebend aber ausgerichtet nach einer einzigen Himmelsrichtung. Als zweites Symbol des Seelischen wähle ich den Kreis, und zwar mit besonderem Bezug auf den „Gestaltkreis“ v. Weizsäcker: „Offenbar entstehen die wirklichen Leistungen in einer fortgesetzten kreisartigen Verbundenheit von Organismus und Umwelt und Umwelt und Organismus. Doch nicht so, daß man beide zusammensetzen könnte, wie die zwei Teile eines Ganzen. Denn immer bestimmt der Organismus, was von der Umwelt auf ihn einwirkt, immer die Umwelt, was vom Organismus erregt wird. Jeder Reiz ist schon eine Wahl, also eine Formung, jede Erregung eine Umstimmung, also wieder eine Umformung.“ — Das bisher Vorgelegte soll in das Gebiet einführen, in dem ich die Entwicklung zu und in meinem Beruf unbewußt und allmählich auch bewußt erlebt habe: Ich wurde Arzt, Psychoanalytiker, Psychosomatiker und Psychohygieniker.

1887 geboren erkrankte ich am Ende meines zweiten Lebensjahres an einer neurologisch damals nicht ganz geklärten Infektion, wahrscheinlich Poliomyelitis und Encephalitis. Wochenlang Fieber zwischen 40 und 41 Grad, halbseitige Lähmung, schlaflos, übersensibel für jedes Geräusch. Nach vier Monaten allmähliche Genesung. Was mich wahrscheinlich rettete und fast schadlos mich entwickeln ließ, war, abgesehen von einfachen hydrotherapeutischen und diätetischen Maßnahmen vielleicht der intensiv wirksame „Gestaltkreis“ zwischen Mutter und Kind. Die Mutter hielt den physischen und seelischen Kontakt mit mir monatelang aufrecht; sie schenkte mir die Strenge und Zartheit ihrer Liebe, Ausdruck ihrer Frömmigkeit und

ihres Vertrauens in göttliche Hilfe. Mit Wahrscheinlichkeit habe ich die Mütterlichkeit in meine Männlichkeit integriert und im „nachträglichen Gehorsam“ (Freud) die Tendenz entwickelt, ähnlich zu helfen, wie ich es passiv an der Mutter erlebt hatte. Auch zeigte sich ein affektiv betontes Einfühlungsbedürfnis in die Leiden anderer und eine ernste Grundstimmung. Da ich selber etwas erlebt hatte, was nachträglich an ein Wunder erinnert, entwickelte sich bei mir später ein Interesse für Phänomene, in denen Un-sagbares und Wunderbares Ausdruck finden. — Die weitere Kindheit und Jugendzeit verlief normal und mit den mancherlei Anregungen, die eine ländliche Umgebung bietet. Mit 15 Jahren entschloß ich mich, Geigenbauer zu werden, kehrte dann aber mit 17 zur Schule zurück. Nach mannigfachen Tiererlebnissen während meiner Lehrzeit schwankte ich, ob ich Tier- oder Menschenarzt werden wolle, entschied mich dann zu letzterem. Der erste Weltkrieg riß mich als jungen Arzt aus meinen Studien in Psychiatrie, Neurologie und innerer Medizin. Vier Jahre lang war ich Arzt an der Front, im Gefangenenlager und in Lazaretten, und es fehlte nicht an leib-seelischen Traumata und Verzweiflungsaugenblicken. *Eines* wurde mir vor allem klar: Ich mußte eine neue Basis finden für mein künftiges Arztsein. Ich sah die Notwendigkeit einer ärztlichen und tiefenpsychologischen Grund- und Fortbildung. Es folgte die für meine weitere Entwicklung ungeheuer wichtige Kontaktnahme mit *Freud* in Wien, die Analyse bei *Paul Federn* und anschließend bei *Hanns Sachs* in Berlin. Im Laufe der nun folgenden praktischen Tätigkeit an Neurotikern und organisch Gestörten ergab sich mir die Konzeption des Syndroms „Organpsychose“. Es bestätigte sich mir, daß die Einbrüche des Seelischen, des Triebhaften, des Gewissens, der Persönlichkeit und des Charakters in die Entstehung und den Verlauf funktioneller und organischer Krankheiten durch physikalische, chemische oder chirurgische Maßnahmen offenkundig nicht faßbar waren, wie ich es auch umgekehrt umstritten fand, inwieweit und wie tiefgehend das Soma durch seine primären Erkrankungen die Psyche beeinflussen kann. Dazu kam die Beobachtung, wie stark Milieueinflüsse, z. B. Kulturfaktoren als lebensgeschichtliche Gegebenheiten ein akutes und vor allem ein chronisches Krankheitsgeschehen beeinflussen können. Es wurde mir klar, daß die Theorie vom „Gestaltkreis“ (v. Weizsäcker) zu einer klinisch wichtigen Ausgangsposition werden mußte, um die unlösbare Verbundenheit des Subjektes mit der Umwelt und den Funktionen des Vegetativums zu diagnostizieren, zu verstehen und therapeutisch produktiv auszuwerten. Ich erlebte auch die Bedeutung der „Droge Arzt“ (Balint) im „Gestaltkreis“ Arzt/Patient — Patient/Arzt und ihre Wirkung als echtes Pharmakon in Menschlichkeit und Mitmenschlichkeit.

Heute vorwiegend als Psychoanalytiker und Psychohygieniker in der Schweiz tätig, erscheint es mir von entscheidender Wichtigkeit, daß das unbewußt Wirkende in uns — vor allem aus der Tragik des Kindseins stammend — zur rechten Entfaltung seiner schöpferischen Potenz kommt. Hier wurde mir eine Stelle aus Goethes „Dichtung und Wahrheit“ richtungweisend, die sagt: „Was wir können und möchten, stellt sich unsere Einbildungskraft außer und in der Zukunft dar. Wir fühlen eine Sehnsucht nach dem, was wir schon im stillen besitzen. So verwandelt ein leidenschaftliches Vorausgreifen das wahrhaft Mögliche in ein erträumtes Wirkliche.“

Wirkung von Vagus und Sympathicus auf den Schrittmacher des Herzens

Referat nicht eingegangen

Mechanismus der Hemmung im Nervensystem

Referat nicht eingegangen

Die Rassenmischungen des Menschen und des Heterosisproblem

Die positiven und negativen Auswirkungen einer Rassenkreuzung beim Menschen werden bereits seit langer Zeit diskutiert und sind auch seit einigen Jahrzehnten Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Die Human-genetik ist bei derartigen Fragestellungen der pflanzlichen und tierischen Genetik gegenüber stark benachteiligt, da die Vererbungsgesetze nicht durch gezielte Züchtungen in ihrer Wirkungsweise untersucht werden können, sondern diejenigen Familien in oft mühsamer Arbeit ermittelt werden müssen, in denen rein zufällig ein solches Züchtungsexperiment durchgeführt wird. Die Ergebnisse der Tier- und Pflanzengenetik bilden somit vielfach den Ansatzpunkt für Fragestellungen im Bereich der menschlichen Vererbung.

Es war bereits *Darwin* und auch *Mendel* eine auffallend starke Vitalität verschiedener Hybriden aufgefallen, die später auch als stimulierende Wirkung der Bastardierung bezeichnet wurde. Seit dem Jahre 1905 beschäftigte sich *Shull* mit diesem Effekt bei Maiszüchtungen und prägte den Ausdruck „Heterosis“. Zusammen mit *East* entwickelte er ein Verfahren, das auf dem Grundsatz der Doppelkreuzung von Inzucht- bzw. geselbsteten Linien aufgebaut war.

Eines der einhergehendsten Experimente über die Auswirkungen der *Inzucht* wurde von *Walther* und *Mehner* über einen Zeitraum von 27 Jahren an Meerschweinchen durchgeführt. Die Arbeiten wurden mit 14 Stämmen begonnen, von denen nach dem genannten Zeitraum nur noch drei am Leben waren. Folgende Ursachen werden für das Aussterben der Linien verantwortlich gemacht: 1. Ursprünglich vorhandene, rezessive Gene mit abträglicher Wirkung wurden in zunehmendem Maße homozygot. 2. Das Abnehmen der heterozygoten Genkombinationen überhaupt, wobei der Zustand der Heterozygotie für die Vitalität etc. der Individuen offensichtlich günstig, wenn nicht gar erforderlich ist.

Das Zusammenführen zweier oder mehrerer Inzuchtlinien führt bei den Hybriden zu dem Effekt, daß sie in ihrer Vitalität, ihrem Ertrag oder in ihrer Leistung über derjenigen der Ausgangseltern der Inzuchtlinien stehen können. Diese *Heterosis* ist nicht nur beim Mais, sondern auch bei anderen Pflanzen wie bei Sorghum vulgare, Tomaten (*Dodds*) u. a. beobachtet worden.

Die Ergebnisse der Pflanzenzüchtungen wurden später auch auf verschiedene Tierarten übertragen und die Gültigkeit der bei den Pflanzen gewonnenen Erkenntnisse auch für das Tierreich verifiziert. So konnte *Wallace* bei bestrahlten, mutierten *Drosophila*-Männchen eine höhere Vitalität feststellen, als bei den unmutierten. — *Woinoff* stellte Modellversuche am Maulbeerseidenspinner an und erzielte bei seinen Züchtungen 25,7 % höhere Erträge als bei gewöhnlichen Wirtschaftsrassen.

Die eingehendsten Untersuchungen über den Heterosis-Effekt bei Tieren wurden bei Hühnern vorgenommen. *Singsen* faßt deren Ergebnisse folgendermaßen zusammen:

Tiere reiner Rasse weisen unausgeglichene Leistungen und relativ hohe Aufzuchtverluste auf.

Rassenkreuzungen sind besser als reine Rassen, aber doch den Linienhybriden unterlegen.

Linienhybriden und Inzuchthybriden sind am leistungsfähigsten. Beim Vergleich scheinen sie ebenbürtig, so daß die Zukunft lehren muß, ob das komplizierte und kostspielige Inzuchthybridverfahren unbedingt notwendig ist.

Auch im Bereich der Säugetiere konnten bei entsprechender Versuchsanordnung Heterosis-Effekte erzielt werden. Untersuchungen liegen namentlich über das Schwein, das Rind und das Pferd vor. Beobachtungen sprechen dafür, daß der Effekt auch bei Schafen und Ziegen in Erscheinung tritt.

Zusammenfassend läßt sich über diese Untersuchungen feststellen, daß ein Luxurieren der Bastarde oder eine Heterosis bei den verschiedensten Pflanzen- und Tierarten vorkommen kann; sie muß aber bei den einzelnen Individuen einer Art nicht in Erscheinung treten. Nicht alle Kombinationen der verschiedenen Inzuchtlinien passen zueinander und ergeben eine Heterosis. Man spricht von einer „Kreuzungseignung“ oder von einem „Passer-Effekt“.

Die Gründe für das Auftreten der Heterosis werden einmal im Zusammenwirken besonders glücklicher Genkombinationen und zum anderen in einer gewissen stimulierenden Wirkung der Heterozygotie gesehen. Von einzelnen Autoren wird schließlich noch das Vorhandensein von Vitalitätsgenen angenommen, die sich dominant über ihre Allele für Fehlen von kräftigem Wuchs sein sollen. *Crow* konnte aber nachweisen, daß derartige Vitalitätsgene zumindest nicht in jedem Fall für die Heterosis verantwortlich zu machen sind.

Auch beim Menschen scheint in gewissen Fällen eine Heterosis-Wirkung in Erscheinung treten zu können. Man kann von der Annahme ausgehen, daß die einzelnen Menschenrassen und auch gewisse Isolate innerhalb der Rassen Populationen mit einem *relativ hohen* Grad von Homozygotie darstellen. Die Zusammenführung zweier solcher Linien könnte daher in gewissen Merkmalen zum Auftreten eines Heterosis-Effektes führen. Diesbezügliche Beobachtungen sind im Bereich der Körpergröße, des Körpergewichtes und der ehelichen Fruchtbarkeit gemacht worden.

Bei der Kreuzung von *Fremdrassen* konnte *Fischer* bereits 1908 bei den Rehobother Bastards eine gegenüber den Ausgangsrassen erhöhte Körpergröße und eine höhere eheliche Fruchtbarkeit beobachten. Ähnliche Ergebnisse bezüglich Körpergröße und Körpergewicht wurden an Mischlingskindern nach dem letzten Kriege (europäische Mutter X, farbiger Besatzungssoldat) von *Gedda* und vom Verfasser erzielt. Auch *Mjön* berichtet über eine auffällig erhöhte Körpergröße bei Norweger-Lappen-Mischlingen.

Ein Luxurieren der Bastarde tritt offensichtlich auch beim Aufbrechen von Isolaten in vielen Bevölkerungen auf. Dies ist in den letzten Jahrzehnten vor allem durch eine Ausdehnung der Heiratskreise der Fall. Hierauf führt *Daheberg* z. B. die Zunahme der durchschnittlichen Körpergröße in Schweden um neun Zentimeter in den letzten 100 Jahren zurück. *Hulse* untersuchte Kinder von Tessiner Familien endogamer und exogamer Herkunft und Tessiner Auswandererfamilien in Californien und konnte eine deutlich erhöhte Körpergröße der Nachkommen aus exogamen Familien ermitteln. Schließlich sei auch eine Schuluntersuchung von *Nold* zu erwähnen, der feststellte, daß die großen Kinder einer Klasse vorwiegend aus Fernehen, die kleinen Kinder dagegen vielfach von Ehepartnern aus demselben Ort abstammten.

Bezüglich der Fruchtbarkeit der Familien sei eine Beobachtung von *Boas* referiert, daß Frauen mit europäisch-indianischen Ahnen eine stark gesteigerte Fruchtbarkeit gegenüber den Ausgangspopulationen besitzen. Schließlich sei noch auf die Angabe von *Penrose* u. a. verwiesen, die eine etwas gesteigerte Fruchtbarkeit von Frauen mit der Blutgruppe AB gegenüber denen mit anderen Blutgruppen ermittelten, doch waren die Unterschiede nicht signifikant.

Nicht unerwähnt bleiben darf in diesem Zusammenhang die Theorie von *Kretschmer*, *Lange-Eichbaum* u. a., die in dem gehäuften Auftreten von Hochbegabungen, besonders im mitteldeutschen Raum, ein Luxurieren von Bastarden sehen. Nach Ansicht dieser Autoren hat das Zusammentreffen und die Vermischung der nördlich wohnenden Langkopfrassen mit den alpinen Kurzkopfrassen in Mitteldeutschland zu einem Luxurierungseffekt geführt. — Namentlich im geistigen Bereich ist aber Erbe und Umwelt außerordentlich komplex und schwer zu analysieren, so daß diese Theorie mit großer Vorsicht und Zurückhaltung gewertet werden muß.

Faßt man die bisherigen Untersuchungsergebnisse zusammen, so scheint sich deutlich abzuzeichnen, daß auch beim Menschen Rassenmischung oder Vermengung mehrerer Isolate von einer Heterosiswirkung in bezug auf Einzelmerkmale begleitet werden kann.

Prof. Dr. K. Hansen, Neckargemünd

(17. Januar 1962)

Persönliche Erinnerungen an Ludolf Krehl

Sondersitzung zu Ehren des 100. Geburtstages von Geheimrat Ludolf Krehl

Referat nicht eingegangen.

Pathologische Physiologie als Forschungsrichtung Ludolf Krehls

Referat nicht eingegangen.

Ludolf Krehl und der medizinische Personalismus

Um die Jahrhundertwende war die Idee des Menschen in der Medizin nur soweit aufgeworfen, als dies in den damals allein bestimmenden Formen der exakten Naturwissenschaft möglich schien. Aber gleichwohl blieb bei den führenden Klinikern das Bewußtsein wach, daß sich der kranke Mensch einer naturalistischen Totalbestimmung entzieht. Die ständige immanente Dialektik in der Medizin: nämlich, daß sie den Menschen in wissenschaftlichen Bezügen interpretieren muß, aber ihn wiederum in diesen Bezügen im Grunde nie erreicht, blieb lebendig. Kaum ein Arzt hat dies so früh erkannt und ausgesprochen wie L. Krehl: „Das Problem des kranken Menschen erschöpft sich nicht in objektiver Betrachtung“. Als Repräsentant des medizinischen Personalismus jener Zeit sah Krehl ganz klar, daß der Schritt von der pathologischen Physiologie zur Pathologie der Person vollzogen werden müsse. Aber geradezu umgekehrt wie bei Friedrich Kraus war für ihn der Weg zunächst vom Seelischen her vorgezeichnet. So hat denn auch Krehl dem Seelischen in der Krankheitslehre der damaligen Zeit einen breiten Weg geöffnet. Die Einführung des Seelischen in die Pathologie der Person geschieht bei Krehl im modernen Sinn als eine totale: D. h. Seelisches bedeutet bei ihm nicht nur das Bewußte, sondern bedeutet auch die entschiedene Anerkennung eines wirksamen und realen Unbewußten.

Die spezifische Leistung Krehl's innerhalb der personalistischen Medizin ist aber darin zu sehen: Er bleibt bei der Einführung der Psychologie und der psychologischen Betrachtung nicht stehen, sondern dringt zu personalen Kategorien, zur Person vor: Er sagt: „Zur Krankheit gehört auch das, was mein Wesen dazu gibt, was Gott, Leben und ich selbst aus mir machten. So bestimmt die Persönlichkeit die Krankheitsform.“ Die Person ist es auch, welche „die nie sich erschöpfende Vielseitigkeit der krankhaften Vorgänge am Menschen erzeugt. Jeder Kranke bietet Erscheinungen, die nie da waren und nie wiederkommen werden in Bedingtheit und Gestaltung, damit aber auch in der Entstehung der pathologischen Prozesse.“

Krehl war nicht der Gründer des Personalismus in der Medizin in dem Sinne, daß er eine Systematik der Person gegeben hätte. Aber ihm schwebte eine wissenschaftlich begründete Medizin der kranken Persönlichkeit vor. Mißtrauisch gegenüber der Sicherheit einer Methodik, gegenüber der Einheitlichkeit und Geschlossenheit einer Welt- und Naturansicht, besaß er den Mut zum fragenden Vorstoß. Er wurde wegweisend, aber mehr in ursprünglicher Haltung als im Ergebnis. Krehl's medizinischer Personalismus

war ein Übergang: Er eröffnete der Psychologie einen breiten Eingang in die Medizin — auch in die Klinik der sogenannten organischen Krankheiten. Damit kamen Menschlichkeit, Subjektivität und Innerlichkeit wieder in das Gesichtsfeld der Medizin: Der Kranke war nicht mehr allein Naturobjekt, sondern die Krankheit erscheint wieder als eine Weise des Menschseins.

Prof. Dr. H. Bautzmann

(14. Februar 1962)

(Aus dem Anatomischen Institut der Universität Hamburg,
Direktor Prof. Dr. Dr. E. Horstmann)

Vergleichende Histologie und Physiologie des Fruchtwasserwechsels im Fruchthüllenapparat bei Mensch und Tier

Experimentelle Beiträge zur Beurteilung von Umweltbedingungen
bei der Embryonalentwicklung

In Ausführungen, die durch 30 *Lichtbilder* und einen *Film über die Dynamik der Amnionwandung* (s. Lit.-Verz.) im Brutei illustriert wurden, verglich der Vortragende eingangs die *Umweltbedingungen* der Amniotenentwicklung in *Eiern* von Reptilien und Vögeln einerseits mit jenen der Säuger und des Menschen im *Uterus* andererseits, um Ähnlichkeiten und Unterschiede herauszustellen.

Reptilien und Vögel haben ein Netz aus nervenfreier glatter Muskulatur in der Amnionwandung, welches Säugern und dem Menschen abgeht. Unbekannt ist noch, wie sich eierlegende Säuger (Echidna und Ornithorhynchus) darin verhalten.

Bei Reptilien und Vögeln pulsiert die Amnionwandung rhythmisch und automatisch, ganz ähnlich, wie es manche Gefäßwandgebiete (Herz, Lymphherzen und Lymphgefäßwandungen) ebenfalls tun. Diese „*Amnionmotorik*“ arbeitet ohne nervöse Strukturen und Impulse myogen automatisch. Dadurch wird der Liquor amnii im Brutei 13mal in der Minute pendelnd hin und hergeschoben und nimmt den in ihm schwimmenden Embryo mit: „*Embryokinesis*“, Amnionschaukeln. Die Amnionmuskulatur produziert (wie ein Herz) Induktionsströme.

Im Film wurde ein „*Elektroamniogramm*“ vorgeführt.

Der biologische Sinn des Amnionschaukelns, das im Film gezeigt wurde, dürfte in der *Durchmischung* des Liquor amnii gesucht werden; das Fruchtwasser stagniert nicht, sondern wie amerikanische Tracer-Untersuchungen ergaben, zirkuliert das Fruchtwasser. Durch Mischbewegungen könnten dabei die Resorptionsbedingungen gefördert werden.

Säugetier und Mensch haben keine Amnionmotorik, weil sie keine glatte Muskeln in der Amnionwand haben. Trotzdem darf damit gerechnet werden, daß die Bewegung der *Uteruswandung* (lange vor den Austreibungs-kontraktionen) in ähnlicher Weise fördernd auf die Vermischung im Fruchtwasser einwirkt (Szendi, 1940).

Das Fruchtwasser wird, wenn nicht alles trägt, vom *Epithel* der Amnionwand geliefert. Wie weit dabei, früher oder später, auch der Embryo betei-

ligt sein könnte, ist unbekannt. Man weiß nur, daß später embryonaler Harn in kleinem Umfang zur Fruchtwassermenge beiträgt.

Die *Abfuhr* des Fruchtwassers erfolgt zu etwa gleichen Teilen *indirekt* über den *Embryo*, bzw. *direkt* über die *Amnionwand* in den mütterlichen Kreislauf (Plentl).

Die *Histologie der Amnionwand*, insbesondere ihrer Epitheltapete, entspricht licht- und elektronenmikroskopisch doppelt gerichteten Durchschleusungsbedingungen. An den Lichtbildern wurde demonstriert, daß die Amnionwand histologisch *größte Ähnlichkeit mit der Intima von Gefäßen* bzw. der terminalen Strombahn besitzt, für welche transportphysiologisch dieselben Probleme bestehen wie für die Amnionwand. Ihr Endothel entspricht völlig einem Gefäßendothel und ihr Begleitbindegewebe gleicht dem intimalen Gefäßbindegewebe in der Architektur des Fasereinbaus und bezüglich des Vorkommens von Fibrozyten und freien Histozyten genau. Letztere, bisher als „*Hofbauerzellen*“ nur in Chorionzotten beschrieben, kommen nach unseren Untersuchungen im Embryo und im Begleitbindegewebe der Amnionwand ebenfalls vor; und ihnen gleichen völlig entsprechende Zellen in der Intima der Gefäße. Es besteht für den Vortragenden daher kein Zweifel, daß *der Amnionapparat in einem weiteren Sinne den Gefäßapparaten zuzurechnen* ist. Überdies ist er histologisch stoffwechselphysiologisch *verwandt auch mit den serösen Höhlen*, z. B. mit der Pleura-, Pericardial- und Peritonealhöhle, und wahrscheinlich auch mit anderen in sich geschlossenen Höhlen, deren Wände Liquor produzieren und resorbieren können: Ventrikelsystem des ZNS, Liquorkammern in Auge und Ohr.

Für den *Fruchtwasseraustausch*, der beim Menschen 350 bis 600 ccm in der Stunde ausmacht, gibt es (soweit er über die Amnionwand erfolgt) drei Möglichkeiten. Er könnte 1. interzellulär, 2. transzellulär oder 3. über beide Wege erfolgen.

Experimentelle Befunde von W. Schmidt und P. Lemburg am Brutei aus meinem Laboratorium, bei denen Tusche, Goldsole, Myofer (dreiwertiger Eisendextran-komplex) und anderes zur *Markierung* dem Fruchtwasser beigemischt worden waren, konnten sowohl *elektronen- und lichtmikroskopisch* einwandfrei den *transplasmatischen Weg* (2) sichern, ohne freilich den interzellulären Weg (1) auszuschließen, der in unseren Versuchen nicht erfaßbar war. Aber keineswegs ist die Amnionflüssigkeit ein bloßes Dialysat, welches die Zellzwischenräume passiere. Der Vortragende meint, daß G. L. Bourne in seiner verdienstvollen Monographie „*The Human Amnion and Chorion*“ die jeweilige Beteiligung der Zelle und ihrer Zwischenräume bei der Fruchtwasserpassage nicht richtig erfassen konnte, schon weil seine licht- und elektronenmikroskopischen Dokumente nicht geeignet sind, den interzellulären Stofftransport zu beweisen; aber auch bezüglich des intrazellulären Weges als solchem differieren unsere Ansichten im einzelnen, und der Vortragende möchte an anderem Ort ausführlicher darauf zurückkommen.

Die Markierungen mittels Myofer am Brutei erlauben über die *Zeit des Fruchtwassertransportes* weniger Aussagen, als über seinen *Weg*. Der kürzeste technisch zu bewältigende *Zeittest* war, bis zur Fixierung des Materials, etwa zehn Minuten. Es ist wahrscheinlich, daß der Flüssigkeitstransport durch die Amnionwand in wesentlich kürzerer Zeit erfolgt! Gesichert ist das für Durchschleusungsexperimente durch die Gefäßwand (Staubesand).

Der Weg des Fruchtwassers, geht, in Kürze referiert, aus dem Eiklar über die Amnionwand in den Amnionraum und von dort über den Embryo — und zwar über Haut, Darm, Lunge, Leber, Niere und Blut in den Allantoisblase. Aus ihr erfolgt eine teilweise Rückresorption des Lösungsmittels in die extraembryonale Umgebung und in ähnlicher Weise wird auch Lösungsmittel wieder aus dem Cavum amnii abgegeben (Zirkulationsanschlüsse).

Diese Ergebnisse mögen als Hintergrund für die Bemühungen um Erkenntnis der *Fruchtwasserzirkulation beim Menschen* dienen. Der menschliche Embryo vermag schon in Frühstadien (26 mm) dem Fruchtwasser beigemischte Röntgenkontrastmittel aus dem Cavum amnii in *Darm* und *Lunge aufzunehmen* und über den embryonalen Kreislauf diaplazentar ins mütterliche Blut und successive über die mütterlichen Nieren *auszuscheiden* (Szendi 1940). Zur Zeit versucht der Vortragende durch neue Untersuchungen zu eruieren, ob oder wie weit beim *Säugetier* die Ausscheidung von Fruchtwasser in den mütterlichen Organismus *paraplazentar*, nämlich über die *Dezidua capsularis* und *parietalis* des Uterus histofunktionell denkbar ist.

Alle diese Fragen interessieren gerade in unseren Tagen wieder sehr, wo wir wissen, daß Abortus, Todgeburt, Frühgeburt, Mißbildungen und Krankheiten, d. h. Blasto-, Foeto- und Embryopathien nicht immer genetisch, sondern oft *umweltbedingt* sind. Eine sozusagen „*euklimatische*“ *Situation im Fruchtwasser* ist für den Embryo *Voraussetzung einer normalen Entwicklung*. Nicht nur *Infektionen* (plazentare oder paraplazentare) mit Protozoen, Bakterien oder Viren, sondern auch *Bilanzverschiebungen in der Fruchtwasserproduktion und Abfuhr* (Poly- und Olygohydramnie) oder in der *Fruchtwasserzusammensetzung* (Genußmittel und Arzneivergiftungen) und andere Unstimmigkeiten im Fruchtwasser vermögen die normale Entwicklung stark zu gefährden! Holtfreter hat an Amphibien entwicklungsphasilogische Untersuchungen ausgeführt, bei denen bloße Ionenverschiebungen im Züchtungsmilieu determinative Umstimmungen der Organanlagen hervorriefen.

Störungen der Embryonalentwicklung aus endogenen oder Umweltursachen, die durch Verlegung der „*Wasserwege*“ die Fruchtwasserzirkulation stören, führen beispielsweise zu *Hydramnion* verschiedener Intensitätsgrade. Die *Ursachen* sind teils *mechanische*, z. B. Atresien der Darm- und Atemwege oder Zwerchfellhernien; auch können sie *endokrin* bedingt sein, wie bei der Embryopathia diabetica. Das einem *Cor bovinum* ähnliche Riesenherz bei dieser Embryopathie bedrängt unter anderem lokal die Lungenpassage und beeinträchtigt dadurch die Abfuhr des Amnionwassers über den Foet. Der Liquor summt sich auf und bedingt Polyhydramnie.

Die bekanntlich besonders häufigen Mißbildungen des ZNS, z. B. Anencephalie, Mikrocephalie, Rachischisis und andere gehen vermutlich auf *chemische Unstimmigkeiten im Fruchtwasser* zurück, die sich verheerend bereits auf die *Gastrulation* auswirken können. Diese läßt sich auch im Tierexperiment chemisch leicht negativ beeinflussen. Gerade die *Gastrulation* ist aber verantwortlich für die Determinationsbedingungen der *Nervensystementwicklung*. Doch die *Extremitätenentwicklung* ist in ähnlicher Weise gefährdet.

Die Diskussion zum Thema „*Arzneimittel und normale Entwicklung*“, die zur Zeit wieder sehr lebhaft ist, gehört in diesen Zusammenhang. Sie

gibt genügend Veranlassung die Grundlagenforschung im Bereich des Fruchthüllenapparats voranzutreiben, um gleicherweise dem Fortschritt der embryologischen Naturwissenschaften wie der praktischen Medizin zu dienen.

Die dem Originalvortrag zugrunde liegende oder dort angesprochene Literatur findet sich auch hier im Literaturverzeichnis.

Literatur:

Bautzmann, H., und Schröder, R.: Studien zur funktionellen Histologie und Histogenese des Amnions beim Hühnchen und beim Menschen. *Z. Anat. u. Entw.* 117, 166—214 (1953).

Bautzmann, H., Dunker, E., und Schröder, R.: Registrierung der Motorik des Amnions und des embryonalen Herzens beim Hühnchen mittels Kathodenstrahl-Oszillographen. *Verh. Anat. Ges.* 52, Münster, 317—321 (1954).

Bautzmann, H., und Schröder, R.: Vergleichende Studien über Bau und Funktion des Amnions. Das Amnion der Reptilien am Beispiel der Kreuzotter. *Z. Zellf.* 42, 344—364 (1955).

Bautzmann, H., Schröder, R., und Dunker, E.: Das Amnionschaukeln des Hühnchens im Ei. 16 mm Schmalfilm, 120 m, 12 Min. Laufzeit und deutsche Zwischentexte, schwarz-weiß, ohne Ton. Prof. Dr. H. Bautzmann, Hamburg 20, Anatomisches Institut der Universität Hamburg, Martinstraße 52 (1955).

Bautzmann, H., und Schröder, R.: Speicherungsversuche zum Problem der Histiocytennatur extraplazentarer „Hofbauerzellen“ im Sauropsiden- und Säugeramnion. *Z. Zellf.* 43, 543—553 (1956).

Bautzmann, H.: Fruchthüllenmotorik und Embryokinese. Ihre Natur und ihre Bedeutung für eine physiologische Embryonalentwicklung bei Tier und Mensch. *Arch. Gynäk.* 187, 519—545 (1956).

Bautzmann, H.: Ein Film „Über das Amnionschaukeln des Hühnchens im Ei“, mit einer Einführung über Natur und Bedeutung einer Fruchthüllenmotorik bei Amnioten. *Verh. D. Zool. Ges., Zool. Anz. Suppl.* 19, 144—147, Hamburg (1956).

Bautzmann, H., und Hertenstein, Ch.: Zur Histogenese und Histologie des menschlichen fetalen und Neugeborenen-Amnion. *Z. Zellf.* 34, 589—611 (1957).

Bautzmann, H., und Schröder, R.: Vergleichende Studien über Bau und Funktion des Amnions. Neuere Befunde bei Vögeln und Säugern (Gallus, Insectivora, Rodentia, Primates). *Z. Zellf.* 45, 676—701 (1957).

Bautzmann, H., und Schröder, F. A.: Über Vorkommen und Bedeutung von „Hofbauerzellen“ in Myometrium und Decidua der graviden weißen Ratte. *Z. Zellf.* 47, 1—6 (1957).

Bautzmann, H.: Vergleichende Untersuchungen über die Histologie und Funktion der tierischen und menschlichen Amnioneinrichtungen. *Congrès International de Gynécologie et d'Obstétrique Montréal, 1958. Tendances Actuelles en Gynécologie et Obstétrique Bd. 1*, 38—64 (1959) Librairie Beauchemin Limitée Montréal.

Bautzmann, H.: Comparative Studies on the Histology and Function of the Amnion. *Acta Anatomica* 33, 38—49 (1958).

Bautzmann, H., und Simon-Kutscher, G.: Verursachung des Hydramnion durch Sekretionsstörungen am Amnionepithel oder Resorptionsstörungen wegen fetaler Mißbildungen? *Arch. Gynäk.* 192, 160—173 (1959).

Bautzmann, H., und Schmidt, W.: Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen am Amnion von Sauropsiden und Mamaliern (Huhn, Katze, Mensch). *Z. Zellf.* 51, 571—588 (1960).

Bautzmann, H., mit W. Schmidt und P. Lemburg: Experimental electron- and light-microscopical studies on the function of the amnion-apparatus of the chick, the cat and man. *Anat. Anz.* 108, 305—310 (1960).

Bautzmann, H.: Von den histofunktionellen Bedingungen der Fruchtwasserzirkulation durch den frühen Embryo mit Experimenten am Amnion von Bruteiern. *Europ. Konf. Mikrozirkulation, Hamburg 1960, Bibliotheca Anatomica* 1, 309—316 (1961).

Beguelin, Nic.: Abhandlung von der Kunst geöffnete Eyer beym Lampenfeuer auszubrüten. *Hamb. Magazin* 19, 118—156 (1757).

Bourne, G. L.: *The Human Amnion and Chorion.* Lloyd-Luke (Medical Books) LTD, 276. S. (1962), London, 49 Newman Street.

v. d. Bussche-Haddenhausen, U.: Vergleichende Studien über Bau und Funktion des Amnions. Das Säugeramnion am Beispiel des Gürteltieramnions (*Dasyus novemcinctus*). *Z. Zellf.* 55, 679—695 (1961).

e. C.: Sur l'absence totale de l'amnions dans les embryons de poule. *C. R. Acad. Sc. Paris, T. LXXXVIII*, 1879.

Groebbels, Fr.: Untersuchungen über die Bewegungen des Herzens und das Amnion bei Vogelembryonen. *Z. vgl. Physiol.* 19, 574—582 (1933).

Hama, K.: The Fine Structure of the Desmosomes in Frog Mesothelium. *J. Biophys. and Biochem. Cytol.* 7, 575—577 (1960).

Hofbauer, I.: Grundzüge einer Biologie der menschlichen Plazenta. Wien und Leipzig, Wilh. Braumüller (1905).

Holtfreter, J.: Neural Differentiation of Ectoderm Through Exposure To Saline Solution. *J. Exp. Zool.* 95, No. 3 (1944).

Holtfreter, J.: Neuralization and Epidermization of Gastrula Ectoderm. *J. of Exp. Zool.* 98, 161—209 (1945).

Holtfreter, J.: Neural induction in explants which have passed through a sublethal cytolysis. *J. of Exper. Zool.* 100, 197—222 (1947).

Keiffer, H.: *Bull. Acad. roy. Méd. Belgiques* 5, 14 (1934).

Petry, G.: Untersuchungen über den Bau der menschlichen Eihaut. *Verh. Anat. Ges.*, 140—144 (1953).

Petry, G., und Damming, K.: Untersuchungen über den Bau des menschlichen Amnions. *Z. Zellf.* 44, 225—263 (1956).

Pierce, E.: *The Amnion of the Chick.* New York: Henry Holt & Co. 1927.

Plentl, A., und Hutchinson, D. L.: Determination of deuterium exchange rates between human maternal circulation and amniotic fluid. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 82, 681 (1953).

Preyer, W.: *Spezielle Physiologie des Embryo.* Leipzig: Th. Grieben, 1885.

Remak, R.: Die Zusammenziehung des Amnions. *Arch. Anat.* 1854, 369—373.

Schmidt, W.: Der Feinbau der reifen menschlichen Eihäute. *Z. Anat. u. Entw.* 119, 203—222 (1956).

Schröder, R., und H. Bautzmann: Vergleichende Studien über Bau und Funktion des Amnions. Das Amnion der Reptilien bei *Tropidonotus*, *Mabuia*, *Egernia*, *Tiliqua*, Alligator und Gecko. *Z. Zellf.* 44, 1—13 (1955).

Szendi, Bl.: Experimentelle Untersuchungen beim Menschen über den Austausch und die intrauterine Rolle des Fruchtwassers, *Arch. Gynäk.* 170, 205—257 (1940 a).

Szendi, Bl.: Weitere Aufklärung der Morphologie und Biologie des schwangeren Uterus und des Fetalles mittels Röntgenuntersuchung (Embryographie). Arch. Gynäk. 170, 429—456 (1940 b).

Verzár, Fr.: Über die Anordnung der glatten Muskelzellen im Amnion des Hühnchens. Internat. Mschr. Anat. u. Physiol. 24, 293—303 (1908).

Vossberg, G. J., Flexner, L. B., und Mitarbeiter: The rate of renewal in woman of the water and sodium of the amniotic fluid as determined by tracer techniques. J. Obstetr. 56, 1156—1159 (1948).