

Zeitschrift: Das Schweizerische Rote Kreuz
Herausgeber: Schweizerisches Rotes Kreuz
Band: 66 (1957)
Heft: 4

Artikel: Von der Agammaglobulinämie zum Antikörpermangelsyndrom
Autor: Barandun, S.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-975663>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 12.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Prophylaxe (Verhütung, Vorbeugung)

Zur *Prophylaxe* der Thrombose ist zu bemerken, dass heute über die Zweckmässigkeit der einzelnen Vorschläge unter Fachleuten keine Einigkeit besteht: Die gerinnungshemmenden Mittel können wegen der Blutungsgefahr erst nach einem gewissen Zeitpunkt nach einer Geburt oder Operation eingesetzt werden und dabei in therapeutischen Dosen, weil man nicht weiss, ob dann schon eine Thrombose vorhanden ist oder nicht. Die prophylaktische Verabreichung von Butazolidin verschleiert, wie die Unterdosierung der blutgerinnungshemmenden Mittel, die Thrombosezeichen, denn Butazolidin hemmt ebenfalls das Haften des Thrombus an die Venenwand, jedoch nicht die Entwicklung des Thrombus, so dass auch hier unerwartete, schwerste Embolien auftreten können.

Unserer Auffassung nach ist es am zweckmässigsten, die in besonderer Weise thrombosegefährdeten Patienten (Alter über 40 Jahre, Ueberanstrengung, Fettleibigkeit, Schwangerschaft, Anlage zu Krampfadern, Thrombo-Embolie in der Vorgeschichte des Kranken, nervöse Spannungen, Embolieangst) nicht schon am ersten Tage nach Spitaleintritt zu operieren, sondern sie einige Tage, manchmal bis zu zehn Tagen vor der Operation, ausruhen zu lassen und intern-medizinisch abzuklären und entsprechend zu behandeln, so dass ein bestmöglicher Allgemeinzustand erreicht wird. Während dieser voroperativen Zeit leichte Leberschon-Diät verordnen, Beine hochlagern und massieren, leichte Turnübungen vornehmen, Beine ab Fusszehe bis zum Knie dauernd einbinden. Nach der Operation emp-

fieht sich, mit den gerinnungshemmenden Mitteln abzuwarten, bis die Blutungsgefahr im Operationsgebiet vorbei ist; ferner reichliche Flüssigkeitszufuhr, Beine weiterhin Tag und Nacht einbinden, ausser während der Massagesitzungen, den Patienten auffordern, sich im Bett zu bewegen, und, wenn es der Allgemeinzustand erlaubt, eventuell sofort aufstehen. Dazu ist zu bemerken, dass das Sofort- bzw. Frühaufstehen die schweren Thrombosen nicht immer verhüten kann.

Durch alle diese Massnahmen wird vor allem die Schwere der Thrombosen, die auftreten können, herabgesetzt und die tödliche Wirkung der ersten Lungenembolie weitgehend beseitigt. Wenn ferner trotz diesen Massnahmen eine Thrombose auftritt, so beginnt sie im nachoperativen Verlauf später, als wenn der Patient am ersten Tage nach Spitaleintritt operiert wird, so dass die gerinnungshemmende Behandlung meistens sofort einsetzen darf. Bei denjenigen Patienten, die schon am ersten nachoperativen Tag eine Thrombose bekommen, hat diese in latenter Form schon vor der Operation bestanden.

Schlussbetrachtung

Zum Schlusse möchten wir betonen, dass die oben angeführten Aeusserungen für die Handhabung jedes Thrombo-Emboliefalles Geltung haben; denn es kommt darauf an, jeden Lungenembolie-Todesfall zu verhüten. Nur durch grösste Aufmerksamkeit und Einsatzbereitschaft der Schwestern und der Aerzteschaft kann eine kompromisslose Ausdauer in der lückenlosen Durchführung der Thrombosebekämpfung erzielt werden.

VON DER AGAMMAGLOBULINÄMIE ZUM ANTIKÖRPER-MANGELSYNDROM

*Interview mit Dr. med. S. Barandun,
Oberarzt am Tiefenaspital der Stadt Bern*

Das Tiefenaspital bezieht regelmässig Gammaglobuline in verhältnismässig ansehnlichen Mengen vom Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes. Wie und wofür wird es verwendet? Was ist überhaupt Gammaglobulin?

Der Begriff der Gammaglobuline wurde im Jahre 1937 vom schwedischen Biochemiker Arne Tiselius eingeführt. Er kennzeichnet eine Gruppe

von Bluteiweisskörpern, die ganz bestimmte elektrische Eigenschaften aufweisen und auf Grund dieser Eigenschaften von andern Bluteiweisskörpern unterschieden werden können. Der Gammaglobulinanteil der gesamten Bluteiweisskörper des gesunden Menschen beträgt etwa 11 Prozent. Abgesehen von den gemeinsamen elektrischen Merkmalen sind Gammaglobuline keine einheitlichen Teilchen, sondern stellen ein Gemisch von verschiedenen Eiweisskörpern dar. Die grosse medizinische Bedeutung

der Gammaglobuline liegt aber darin, dass die meisten Antikörper, die den Organismus gegen Infektionserreger und Bakteriengifte schützen, Gammaglobuline sind.

Elektrische Eigenschaften? Antikörper? Welcher Sinn verbirgt sich hinter diesen Bezeichnungen?

Das Blutplasma kann nach verschiedenen physikalischen, chemischen und biologischen Methoden in einzelne Teile aufgeteilt werden. Für die Abtrennung der Gammaglobuline von anderen Bluteiweisskörpern bedienen wir uns einer elektrischen Methode, nämlich der sogenannten Elektrophorese. Haben Sie noch nie ein Elektrophoresediagramm gesehen? Nein? Hier ist eins! Auf das eine Ende dieses Papierstreifens haben wir einen Tropfen Blutserum eines Patienten aufgetragen und darnach während acht Stunden einen elektrischen Strom durch diesen Streifen durchtreten lassen. Dabei kommt es je nach der elektrischen Ladung der einzelnen Eiweisssteilchen unseres Serums zu einer Auftrennung der Bluteiweisse, indem die stark negativ aufgeladenen Teilchen verhältnismässig schnell und die weniger stark aufgeladenen Teilchen entsprechend langsamer zum positiven Pol des Papierstreifens hinlaufen. Die einzelnen Teilchen zeigen also eine verschieden grosse Wanderungsgeschwindigkeit auf diesem Papierstreifen. Nach Beendigung des Versuches sieht der Streifen so aus: Ganz links liegen die am schnellsten gewanderten Albumine, dann, schön abgegrenzt, die etwas weniger schnellen Alpha₁-Globuline, noch etwas mehr rechts die Alpha₂-Globuline, dann folgen die schon recht langsamen Beta-Globuline, und hier, ganz rechts, sehen Sie die langsamsten, weil am schwächsten aufgeladenen Gammaglobuline. Dieser Elektrophorese-Papierstreifen ist eingefärbt worden, damit die einzelnen Wanderungsgruppen deutlich sichtbar werden. Für die Erfindung des Prinzips der elektrophoretischen Eiweissbestimmungsmethode hat der Schwede Tiselius im Jahre 1948 den Nobelpreis erhalten; um nichts festzulegen, hat er die einzelnen Fraktionen vorläufig mit den Buchstaben des griechischen Alphabets bezeichnet.

Sie haben gesehen, dass die Gammaglobuline am langsamsten wandern. Wie wir schon erwähnt haben, sitzen erfahrungsgemäss in diesen langsamsten Fraktionen die meisten Antikörper. Antikörper sind Schutzstoffe, die vom Körper fast regelmässig dann gebildet werden, wenn es gilt, eingedrungene Giftstoffe, Bakterien, Viren usw. unschädlich zu machen. Nach der Säuberung bleiben die betreffenden Antikörper meist noch lange im Blute bestehen und sind für die humorale Immunität, d. h. für die erworbene Widerstandskraft des Blutes gegenüber diesen schädlichen Stoffen verantwortlich. Die Antikörper wirken zum Beispiel gegen eingedrungene Bakterien so, dass sie sich als Schicht um jedes einzelne Bakterium legen. Die auf diese Weise «gefesselten» Bakterien können mit Leichtigkeit

von den weissen Blutkörperchen und den antikörperbildenden Zellen aufgenommen und verdaut werden.

Also schon im Jahre 1937 war das Gammaglobulin bekannt! Wurde es sofort klinisch verwendet?

Nein, bis dahin verstrich eine verhältnismässig lange Zeit. Die Entdeckung der Eiweisstrennung durch die Elektrophorese besass wohl grossen diagnostischen, aber noch kleinen klinisch-praktischen Wert, da diese Methode die Darstellung von nur sehr kleinen Mengen Gammaglobulin gestattete. Für klinische Versuche waren indessen grosse Mengen erforderlich. Während des Zweiten Weltkrieges beauftragte die USA-Armee den amerikanischen Chemiker *Edwin J. Cohn*, neue und leistungsfähige Methoden zur quantitativen Darstellung der einzelnen Blutplasmafraktionen zu entwickeln. Er und seine Mitarbeiter haben in der Folge mehr als zehn verschiedene Methoden ausgearbeitet, mit denen es gelingt, im grosstechnischen Maßstab die Gammaglobuline bis zu einer Reinheit von 90 bis 99 Prozent darzustellen. Seither sind die Gammaglobuline Gegenstand intensiver Forschung geworden.

Wann begannen die klinischen Versuche?

Im Jahre 1944 wies der Amerikaner *Joseph Stokes jun.* als erster auf die vorbeugende Bedeutung der Gammaglobuline bei Maserninfektionen hin. Im Verlaufe der folgenden Jahre wurden weitere Versuche über die vorbeugende und heilende Wirkung der Gammaglobuline vor allem auf dem Gebiete anderer Viruserkrankheiten, insbesondere der epidemischen Gelbsucht, vorgenommen.

Mit welchen Ergebnissen?

Bei den Viruserkrankheiten hat Gammaglobulin nur vorbeugende, nicht aber heilende Wirkung. Das Virus lebt in der Zelle. Das Gammaglobulin kann aber nicht in die Zelle eindringen, weil es dazu viel zu gross ist. Es vermag also nur in jener kurzen Zeitspanne nach der Ansteckung auf das Virus einzuwirken, in der sich dieses noch ausserhalb der Zellen, also in den Körpersäften, vorwiegend in der Blutbahn, befindet. Das setzt aber voraus, dass man die Streuquellen der Viruserkrankheit rechtzeitig erfasst, wenn wir Menschen, die mit diesen in Kontakt gekommen sind, erfolgreich mit Gammaglobulin vor der Krankheit schützen wollen. Das ist wohl in der Familie oder in der Schule möglich. Wird ein Kind in der Schule von Masern angesteckt, so ist es durchaus möglich, sein Geschwisterchen, das noch ein Säugling ist und dem man die Krankheit ersparen möchte, durch eine Gammaglobulingabe zu schützen. Ist eine Viruserkrankheit aber ausgebrochen, bleibt das Gammaglobulin ohne Wirkung.

Wo wirkt denn Gammaglobulin?

Bei bakteriell bedingten Infektionskrankheiten, das heisst dort, wo der Erreger in der Regel nicht in der Zelle lebt und sich der Einwirkung der

Gammaglobuline nicht entziehen kann. In diesen Fällen kommt der Behandlung mit Gammaglobulin grundlegende Bedeutung zu. Diese Tatsache wurde erst im Jahre 1952 auf Grund der von *Colonel Bruton* beschriebenen *Agammaglobulinämie* und der durch sie hervorgerufenen Ausfallserscheinungen aufgedeckt.

Was ist Agammaglobulinämie?

Die Agammaglobulinämie ist ein Symptom, welches besagt, dass im Serum eines Patienten keine Gammaglobuline vorhanden sind. Solche Menschen zeigen in der Regel eine enorme Anfälligkeit gegenüber schweren, sich wiederholenden, von Bakterien hervorgerufenen Krankheiten, während gegenüber Viruserkrankungen und der Tuberkulose keine entsprechend abnorme Anlage zu bestehen scheint. Die «Gammaglobulinlosen» sind also in rascher Folge den verschiedensten bakteriellen Infektionen wie Gehirnhautentzündungen, Lungenentzündungen, Entzündungen des Dick- und Dünndarms, Knochenmarkentzündungen usw. ausgesetzt. Sie scheinen den Angriffen besonders der Entzündungs- und Eitererreger, also der Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken schutzlos preisgegeben zu sein.

Da *Bruton* das Hauptgewicht auf das *Fehlen der Gammaglobuline* legte, nannte er diese Mangelerscheinung Agammaglobulinämie (Fehlen der Gammaglobuline im Blut).

Die Forschungen gingen weiter. Auch wir hatten hier in Bern Gelegenheit, in kurzer Zeit zehn Patienten — in der Weltliteratur sind erst achtzig bekannt — zu beobachten, die in eindrucklicher Weise die für eine Agammaglobulinämie als typisch beschriebenen Symptome aufwiesen. Die Untersuchungen zeigten uns, dass die von diesen Leiden betroffenen Individuen nicht imstande sind, nach aktiver Immunisierung — sei es durch Impfung, sei es durch Krankheit — Antikörper zu bilden. Nach Verabreichung von Gammaglobulinen verschwanden dann auch die Krankheitserscheinungen alsbald.

Nun zeigte sich aber etwas ganz Neues. Die elektrophoretischen Serumeiweissbilder zweier Patienten, die sich in jeder anderen Hinsicht wie gammaglobulinlose Patienten verhielten, wiesen normale Gammaglobulinmengen auf. Und trotzdem waren sie ausserstande, Antikörper zu bilden. Auch in diesen Fällen erwiesen sich Gammaglobulininjektionen als das beste Mittel. Eine ganz neue Fragestellung! In Berücksichtigung dieser Tatsache erschien uns, trotz des Umstandes, dass die überwiegende Mehrheit humoraler Antikörper die elektrophoretischen Eigenschaften von Gammaglobulinen besitzen, die Schlussfolgerung naheliegend, für die Entstehung dieses Leidens *nicht das Fehlen der Gammaglobuline, sondern vielmehr den Mangel an humoralen Antikörpern verantwortlich zu machen*. Damit sind aber auch die zur Bezeichnung der Krankheit allgemein eingeführten Begriffe

«Agammaglobulinämie» oder «Hypogammaglobulinämie» («Hypo» bezeichnet ein Mindermass, eine Unvollkommenheit) zu eng gefasst und lassen das Wesentliche ausser acht. Wir nennen deshalb diese Leiden «*Antikörpermangelsyndrom*» und glauben, dass mit diesem viel weiter gefassten Begriff den gegebenen Verhältnissen besser Rechnung getragen wird.

Was ist ein Syndrom?

Ein Symptomenkomplex, das heisst eine Gruppe von zusammengehörenden charakteristischen Krankheitszeichen.

Die Behandlung der zehn erwähnten Fälle brachte eine ganze Reihe von Beobachtungen mit sich. Auffallend ist zum Beispiel, dass keiner der Patienten gegen Viruserkrankungen abnorm anfällig ist, den Krankheitserregern aber, die sich nicht in den Zellen, sondern in den Zwischenzellräumen aufhalten, schutzlos preisgegeben sind. So haben wir Patienten behandelt, die bis zu fünfzig schwere bakterielle Infektionen durchgemacht haben. Bei solchen Patienten, bei denen wir einen Gammaglobulinmangel im Blut festgestellt haben, erwies sich die Behandlung mit Gammaglobulin als von hohem heilendem Werte. Es gelang auf diese Weise, die Patienten über Monate vor neuen bakteriellen Infektionen zu bewahren. Auf Grund dieser Beobachtungen legten wir uns die Frage vor, ob nicht auch bei gewissen Patienten mit bakteriellen Infektionen, die im Blute keinen Gammaglobulinmangel erkennen lassen, aber zu schweren Komplikationen wie «Blutvergiftung» usw. neigen, ein relativer Antikörpermangel im Krankheitsgeschehen mitbeteiligt ist. Das erschien uns wahrscheinlich. Wir begannen deshalb, unsere klinischen Versuche auch auf Patienten mit schweren septischen Komplikationen auszudehnen.

Sepsis ist eine Krankheit, die dadurch entsteht, dass offenbar infolge einer Abwehrschwäche des Organismus Eitererreger aus einem anfänglichen Infektionsherd, zum Beispiel aus einem Abszess, in die Blutbahn geraten und so im ganzen Körper verschleppt werden. Die Infektion bleibt also nicht auf eine Stelle lokalisiert, sondern breitet sich auf den ganzen Organismus aus. Möglicherweise liegt der Grund für die Verbreitung darin, dass nicht genügend Schutzstoffe, zum Beispiel Antikörper vorhanden sind. In solchen Fällen haben wir eine 16-prozentige antikörperhaltige Gammaglobulinlösung bis zu einer Menge von 1 cm³ je Kilogramm Körpergewicht in den Gesässmuskel gespritzt. Die Wirkung war zumeist erstaunlich.

Da war zum Beispiel eine Patientin, die an einer Furunkulose und einem Schweissdrüsenabszess litt und sich selbst antibiotisch ohne ärztliche Kontrolle behandelt hatte. Sie wurde mit schwerer Staphylokokkensepsis eingeliefert. Die Staphylokokken erwiesen sich nur als gegen das Antibiotica-Mittel Chloromycetin empfindlich, das von der Patientin

aber nicht ertragen wurde. Am 21. August 1956 Frösteln, Uebelkeit mit Temperaturanstieg bis 40°. Gaben von anderen Antibiotica, Achromycin und Erythromycin. Die chirurgische Eröffnung des Schweissdrüsenabszesses brachte vorübergehenden Temperaturabfall. Am 23. August neuerdings septische Temperaturen mit heftigen Schmerzen über die ganze Brust. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich zusehends. Am 28. August erhielt die Patientin 30 cm³ Gammaglobulin. Die entgiftende Wirkung der Gammaglobuline war frappant. Es stellte sich eine dauerhafte Besserung ein.

Ein anderer Patient wurde uns mit einer schweren Knochenmarkentzündung gebracht. Trotz Antibiotica zunehmende Verschlechterung. Die Gammaglobulin-Therapie brachte als letztes Mittel beim benommenen, schwerkranken Patienten eine auffallende Besserung. Schon nach 24 Stunden hatte der Schwerkranke das Bewusstsein wieder erlangt und äusserte spontan das Gefühl der eintretenden Genesung.

Während unserer Behandlungen hat sich aber gezeigt, dass das Gammaglobulin bei seltenen Infektionskrankheiten wie Typhus, Paratyphus usw. ohne Wirkung ist. Das ist logisch. Die aus dem Mischplasma von vielen gesunden Spendern durch Fraktionierung gewonnenen Gammaglobulin-Konzentrate enthalten in der Regel eine ganze Schar von natürlich vorkommenden und erworbenen Antikörpern, von denen die meisten ihre Entstehung einer in unserem Gebiet häufig vorkommenden Infektion der betreffenden Blutspender verdanken. Infektionskrankheiten, die bei uns nur selten vorkommen, erzeugen deshalb nur bei vereinzelt Spendern Antikörper. In Mischplasmen ist ihr Anteil so gering, dass sie keinen Einfluss auf die entsprechenden Krankheiten auszuüben vermögen.

Wenn ich Sie richtig verstanden habe, so können die Gammaglobuline, die wir gesunden Spendern abgenommen haben, nur gegen Infektionskrankheiten verwendet werden und sind nur gegen solche wirksam, die bei den Spendern eine gewisse Immunität hinterlassen haben, das heisst im Spenderkollektiv häufig vorkommen. Gibt es in der Anwendung des Gammaglobulins noch weitere Einschränkungen?

Ja. Das Musterbeispiel dieser Einschränkungen ist die Tuberkulose. Es gibt eine Reihe von Infektionskrankheiten, die keine Antikörper bilden. So ist es zum Beispiel bei der Tuberkulose. Nie findet man im Blutserum eines Tuberkulösen einen Tuberkuloseantikörper mit Schutzwirkung gegen diese Krankheit. Die Tuberkelbazillen rufen aber eine gewisse Resistenz in den Zellen selbst hervor; eine schützende Immunität ist indessen im Serum nicht vorhanden. Gammaglobulin-Injektionen sind deshalb bei Tuberkulose oder andern Krankheiten des gleichen Typus sinnlos. Aber diese Einschränkungen mindern den Wert des Gammaglobulins keines-

wegs herab, da ja die bei uns üblichen Krankheiten auch am häufigsten zur Behandlung gelangen.

Ein wesentlicher Vorteil der Behandlung mit Gammaglobulin besteht darin, dass es die von den Bakterien ausgeschiedenen Giftstoffe unschädlich macht, also den Organismus rasch entgiftet. Da das Gammaglobulin als Auftakt seiner Wirkung zuerst einmal mit den Giftstoffen aufräumt, ermöglicht es den Zellen des Organismus, den Kampf gegen die eingedrungenen Bakterien erfolgreich aufzunehmen. Das unmittelbare Entgiften erklärt auch die auffallend rasche Besserung des Allgemeinbefindens der mit Gammaglobulin behandelten Patienten.

Wie lange bleiben die Gammaglobuline im fremden Körper?

Ein bis anderthalb Monate, was ein weiterer Vorteil des Gammaglobulins darstellt. Die Ueberlebenszeit des arteigenen Gammaglobulins ist viel länger als diejenige der Antibiotica, die meistens innerhalb von zwölf bis vierundzwanzig Stunden ausgeschieden werden. Solange die Gammaglobuline, das heisst die Antikörper, im Blute kreisen, bleiben die Patienten meistens frei von Infektionen.

Will das heissen, dass Sie Ihren zehn Patienten, die selber keine Antikörper bilden, regelmässig Gammaglobulin zuführen müssen?

Ja. Unsere Patienten erhalten jeden Monat einen halben Kubikzentimeter je Kilogramm Körpergewicht Gammaglobulin injiziert und sind damit den Infektionen nicht mehr und nicht weniger ausgesetzt als jeder andere gesunde Mensch.

Weshalb erhält er nur einen halben Kubikzentimeter je Kilogramm Körpergewicht? Vorher sprachen Sie von einem Kubikzentimeter.

Ein Kubikzentimeter je Kilogramm Körpergewicht — bei einem 70 kg wiegenden Mann also 70 cm³ Gammaglobulin — wird bei schon ausgebrochener Krankheit zum Kampf gegen die betreffenden Erreger und ihre Giftstoffe injiziert. Als Vorbeugung aber genügt die Hälfte, für diesen Mann also 35 cm³.

Nun verstehen wir, weshalb das Tiefenauspital Gammaglobulin regelmässig in grossen Mengen bezieht. Besteht keine Gefahr, dass der Organismus Ihrer Patienten auf Gammaglobulin überempfindlich wird?

Nein; denn die Gammaglobuline sind arteigene Stoffe, die in unseren Fällen nicht der Eiweisskörper, sondern der Antikörper wegen injiziert werden.

Abschliessend möchte ich noch festlegen, dass die Idee, antikörperhaltiges Blutserum von Rekonvaleszenten zum Schutze und zur Behandlung der entsprechenden Infektionskrankheiten einzuspritzen, vom Marburger Bakteriologen *Emil von Behring* stammt. Die Behandlung mit Gammaglobulin beruht auf diesem Grundsatz.