

Zeitschrift: Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Bern
Herausgeber: Naturforschende Gesellschaft in Bern
Band: 1 (1944)

Artikel: Zur Pathologie des Eiweissstoffwechsels
Autor: Glanzmann, E.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-319419>

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: 09.07.2025

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

E. Glanzmann

Zur Pathologie des Eiweissstoffwechsels

(mit sechs Abbildungen)

(Vortrag

gehalten in der Berner Biochemischen Vereinigung
am 8. Juni 1943)

Im Eiweissstoffwechsel nehmen die Plasmaeiweisskörper eine zentrale Stellung ein. Sie sind als Serumproteine der klinischen Untersuchung am ehesten zugänglich und ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie kann durch klinische Beobachtungen aufgeklärt werden.

Einteilung der Plasmaeiweisskörper

Die Plasma- bzw. Serumproteine stellen eine Vielheit von Eiweisskörpern dar, die man in grossen Zügen von Alters her eingeteilt hat in Albumine, Globuline und Fibrinogene. Diese Einteilung hat etwas künstliches an sich. In Wirklichkeit dürften nach Bennhold die einzelnen Fraktionen allmählich ineinanderfliessen, wie das Band der Spektralfarben, und ich habe dies auch auf einer Tafel, die ich hier demonstriere, entsprechend graphisch darstellen lassen. Der normale Gehalt der Serumproteine beträgt 6,9—7,6 %, im Mittel 7,2 %. Davon fallen auf:

Serumalbumin	4,7—5,7 g % (im Mittel 5,2 g %)
Serumglobulin	1,6—2,2 g % (im Mittel 2,0 g %)

Es zerfällt in:

Euglobulin	(im Mittel 0,2 g %)
Pseudoglobulin I	(im Mittel 1,3 g %)
Pseudoglobulin II	(im Mittel 0,5 g %)
Fibrinogen nur	0,2—0,4 g %

Die Serumalbumine machen normalerweise zirka 60 % der Eiweisskörper aus, die Serumglobuline zirka 40 %, der Quotient

$$\frac{\text{Serumalbumin}}{\text{Serumglobulin}} = 1,6.$$

Das Albumin besteht nach Hewitt aus einer Mischung eines Eiweisskörpers Cristalbumin mit zwei zuckerhaltigen Verbindungen, dem Seroglykoid und dem Globoglykoid. Es erscheint als eine immer gleiche kristallinische Substanz vom Molekulargewicht 70 000. Dank seines niedrigen p_H (zwischen 4 und 5) ist es in wässriger Lösung sehr stabil.

Die Glykoproteine lassen sich durch Hydrolyse von den Plasmaproteinen abspalten. Die an der Zusammensetzung hauptsächlich beteiligten Zucker sind: Mannose, Galaktose und das Glykosamin. Die Zucker sind chemisch mit den Plasmaproteinen verbunden. Die Lipoproteine dagegen scheinen nur eine physikalische Bindung von Lipoiden mit Proteinen darzustellen. Sie lassen sich durch wiederholte Fällung, Auflösung und Wiederausfällung freimachen und mit Aether extrahieren.

Die Globuline haben ein hohes Molekulargewicht (170 000) und ein dem des Blutes angenähertes p_H (zwischen 5 und 6) und erhalten dadurch den Charakter eines hydrophoben Kolloids. Sie fallen unter dem Einfluss von Salzlösungen wie Ammoniumsulfat, Natriumsulfat (Gutman und Mitarbeiter) oder Phosphatlösungen (Butler und Montgomery, Wuhrmann und Leuthard) leicht aus.

Nach Gutman und Mitarbeitern wird das Euglobulin schon bei 13,5 % iger Natriumsulfatlösung ausgefällt. Es bildet normalerweise nur einen sehr geringen Prozentsatz der Globuline, im Mittel 0,2 g %.

Der grösste Teil der Globuline fällt in 17,4 % iger Natriumsulfatlösung aus. Man nennt diese Fraktion Pseudoglobulin I (im Mittel 1,3 g %).

Die übrigen Globuline sind fällbar durch 21,5 % iges Natriumsulfat und bilden das Pseudoglobulin II (im Mittel 0,5 g %).

Auch das Fibrinogen ist nicht einheitlich, sondern es werden von Kylin und Paulsen drei verschiedene Fibrinogenfraktionen unterschieden. Von allen Plasmaeiweisskörpern fällt das Fibrinogen am leichtesten aus, da sein isoelektrischer Punkt bei ungefähr p_H 8 liegt.

Physiologische Aufgaben der Plasmaeiweisskörper

Das Cristalbumin hat im wesentlichen eine mechanische Bedeutung. Durch seine starke Anziehungskraft auf die Wassermoleküle spielt es für den Wasseraustausch im Kapillargebiet eine entscheidende Rolle. Es reguliert zusammen mit den Salzen den osmotischen Druck des Blutes, und da es nach dem Molekulargewicht zu den Kolloiden gehört, spricht man von einem kolloidosmotischen oder onkotischen Druck. Infolge der leichten Quellbarkeit des Albumins und der stark absorbierenden Oberfläche dient es als Transportmittel in erster Linie für das Wasser, welches dadurch im Blutgefäßsystem viel fester gebunden erscheint, als wenn in unsern Adern nur eine Salzlösung kreisen würde. B e n n h o l d hat aber auch gezeigt, dass das Albumin zufolge der oben erwähnten Eigenschaften eine sehr wichtige Träger- oder Vehikelfunktion für Salze und mannigfache andere Stoffe ausübt, die von ihm zu den verschiedensten Organen hingebacht und dort je nach Bedarf abgehängt werden. Aus den Geweben schafft dann das Serumalbumin wieder Wasser und Schlackenstoffe zu den Ausscheidungsorganen.

Ueberall zwischen den lebenswichtigen Parenchymzellen und den Blutkapillaren ist ein Spaltraum eingeschaltet, indem sich eine Flüssigkeit befindet, die unter normalen Umständen ausserordentlich eiweissarm ist und deshalb einen vom Gewebs- wie vom Bluteiweiss wesentlich verschiedenen, d. h. niedrigeren kolloidosmotischen Druck besitzt. Dies ist wesentlich zur Ermöglichung von Austauschvorgängen zwischen Blut und Geweben.

Die Serumalbumine sind fein dispers, das Serumglobulin grob dispers. Letztere spielen bei den mechanischen Vorgängen des Transportes nur eine sekundäre Rolle, stehen aber an erster Stelle bei allen individuell spezifischen, angeborenen und erworbenen Immunitätsphänomenen. Nach Injektion in einen fremden Organismus verhält sich das Serumglobulin wie ein spezifisches Antigen.

Am labilsten sind die Fibrinogene. Sie haben ganz besondere Neigung vom Solzustand in den Gelzustand überzugehen, und zwar liegt der isoelektrische Punkt bei dem p_H -Wert 8, den das Blut annimmt, wenn es aus einem Blutgefäß austritt und mit der freien Luft in Berührung kommt, während der normale p_H -Wert des Blutes bei 7,3—7,45 liegt. Die bedeutendste und wichtigste

Aufgabe des Fibrinogens ist das Blut zum coagulieren zu bringen und dadurch eine Blutung zu stillen.

Ursprung der Plasmaeiweisskörper

Als Bildungsstätten der Plasmaeiweisskörper stehen nach neueren Forschungen die Leber und besonders das Knochenmark im Vordergrund. Wie weit das gesamte retikuloendotheliale System an der Bildung der Plasmaeiweisskörper beteiligt ist, ist noch nicht abgeklärt.

Der Nachschub der Plasmaeiweisskörper wird wohl angeregt durch die Niveauschwankungen im Blute, untersteht aber zudem noch weiteren Regulationen, z. B. durch einen Leberstoff, der sich in Leberextrakten findet, durch Thyroxin und wohl auch durch Nebennierenrindenhormon. Dieser hormonalen Regulation übergeordnet ist wohl noch eine solche durch gewisse Zentren des Zwischenhirns.

Pathologie der Plasmaeiweisskörper

Wir können die Krankheitszustände, welche die Plasmaeiweisskörper in Mitleidenschaft ziehen, in drei grosse Gruppen einteilen:

A. Hypoproteinämien (Hypalbuminämie, Hypoglobulinämie, Afibrinogenämie und Fibrinopenie).

B. Hyper- bzw. Paraproteinämien (Hyperinose, Hyperglobulinämien, Hyperalbuminämien).

C. Dysproteinämien (proteinogene Toxikosen).

A. Hypoproteinämien

Es ist kein Zweifel, dass solche Hypoproteinämien infolge langdauernder, eiweissarmer Ernährung zustande kommen können. Man muss sich aber folgendes klar machen: Die Plasmaeiweisskörper regenerieren sich nicht ohne weiteres mit dem aus der Nahrung zugeführten Eiweiss. Nach Kylin ändert sich das Bluteiweiss im Serum nach der Nahrungsaufnahme nicht. Die im Darm abgebauten Eiweisskörper der Nahrung müssen vielmehr in den Gewebszellen zu neuen arteigenen Eiweisskörpern aufgebaut werden, und gewisse Zellen, besonders in der Leber und im Knochenmark, geben dann Plasmaeiweiss ab. Die Regulation ist dabei

eine so feine, dass normalerweise der Gehalt des Blutes an den verschiedenen Plasmaeiweisskörpern sehr konstant erhalten wird. Bennhold erblickte deshalb in den Blutalbuminen ein ganz spezielles Organ mit den verschiedenen oben erwähnten Funktionen. Viel näher liegt mir die Auffassung des Blutplasmas von Sahli, der in ihm ein Sekret sah. Senkungen und Hebungen des Spiegels der verschiedenen Plasmaeiweisskörper bewirken eben normalerweise einen Reiz auf die Bildungszellen zu vermehrter Abgabe der erniedrigten Plasmaanteile oder zur Einschränkung derselben. Es ist klar, dass die Möglichkeit dieser Regulation des Nachschubes von Plasmaeiweisskörpern mit der Zeit Not leiden muss, wenn infolge Eiweissunterernährung das Reserveeiweiss in den Geweben nicht mehr ausreicht.

Der Mehl-nährschaden der Säuglinge

Ein in der Kinderheilkunde schon lange bekanntes Beispiel bildet der Mehl-nährschaden der Säuglinge. Wir haben jüngst bei einem Säugling mit Mehl-nährschaden eine Hypoproteinämie von 4,0 % gefunden, wobei der Albumin-Globulinquotient nicht wesentlich verschoben war. Gleichwohl war der absolute Albumin-gehalt unter 2,5 g% gesunken.

Besonders charakteristisch ist der pastöse Typus des Mehl-nährschadens. Er findet sich hauptsächlich bei Säuglingen, die ausschliesslich mit fabrikmässig hergestellten Kindermehlen gefüttert wurden oder Haferschleim oder Mehlsuppen mit gewissen Zusätzen, besonders Kochsalz erhalten haben. Zunächst nehmen diese Kinder sehr schön an Gewicht zu, sie werden aber pastös, blass, aufgeschwemmt, kommen in einen Zustand des Praeödems, welches unmerklich in ein wirkliches Oedem übergeht. Hand- und Fussrücken, die Augenlider zeigen wassersüchtige Anschwellung. Es handelt sich um sogenannte alimentäre Oedeme bei guter Diurese mit vollkommen normalem Urinbefund. Nach einiger Zeit hören die übermässigen Zunahmen auf, das Wasser fliesst eines Tages, besonders wenn Durchfälle auftreten, ab und es kommt eine vorher durch die Wassersucht nur verdeckte Dystrophie und Atrophie zum Vorschein. Nur das Gesicht bleibt trotz der Abmagerung am übrigen Körper noch häufig pausbäckig. Charakteristisch sind leicht herabhängende Wangen. Der Mehl-nährschaden beruht auf einer Inanition an andern lebens-

wichtigen Nahrungsbestandteilen als den Kohlehydraten. Infolge des Fettmangels kommt es zu kalorischer Unterernährung. Der Körper muss eigenes Körpereiwiss einschmelzen, um seine Wärmebedürfnisse zu befriedigen und kann es infolge Eiweissmangels in der Nahrung nicht wieder ersetzen. Der Mangel an Eiweiss, Salzen und Vitaminen macht einen regelrechten Aufbau von Körpersubstanz unmöglich. Wasser wird an Stelle von Eiweiss in den Geweben eingelagert, um gewissermassen das Vakuum auszufüllen, und besonders wenn Kochsalz gegeben wird z. B. in gesalzenem Schleim, steigert sich diese Wassereinlagerung zu sichtbaren Oedemen.

Die Schädigung der Gewebe und ihre Verarmung an Eiweiss bedingt als Spätsymptom eine Hypoproteinämie. Dadurch wird der Abtransport des Wassers aus den Geweben behindert. Eine weitere Folge der Hypoproteinämie ist eine ausserordentlich starke Senkung der natürlichen Immunität. Der Mehlnährschaden ist sehr gefürchtet, weil diese Säuglinge sehr leicht an Infektionen erkranken und ihnen erstaunlich rasch erliegen, da sie jede Widerstandskraft verloren haben. Ein Säugling mit Mehlnährschaden kann zunächst noch ganz gut aussehen mit seinem pausbäckigen Gesicht, er hat etwas Fieber infolge einer Rhinopharyngitis und am folgenden Morgen hören wir schon bei der Visite, dass das Kind in der Nacht unter schwerer Atemnot gestorben ist.

Wir haben somit zwei schwere Folgen der Hypoproteinämie festzustellen: 1. Störung des Wasserstoffwechsels, 2. Verlust jeglicher Infektabwehr, was uns nach der Bedeutung der Globuline für die Antikörperbildung verständlich wird.

Nahe verwandt mit dem Mehlnährschaden der Säuglinge ist die

Oedemkrankheit oder das Hungerödem.

Das Hungerödem wurde schon im früheren Weltkrieg beobachtet, zuerst besonders in Gefangenenlagern, im berühmten Rübenwinter 1917 auch bei der Zivilbevölkerung. Auch bei den heutigen schwierigen Ernährungsverhältnissen in Frankreich, Italien, Griechenland, Spanien kam die Krankheit vor. Die allgemeine Herabsetzung der Kalorienzufuhr auf 1400—1800 Kalorien führte zu einer chronischen Unterernährung, namentlich auch was das Eiweiss und besonders auch das animalische Eiweiss betrifft, dessen Zufuhr unter das unbedingte Minimum von etwa 30 g pro Tag

sank. Aber es ist sehr wichtig zu bemerken, dass eine fettarme, kalorisch minderwertige Kost selbst bei ausreichender Eiweisszufuhr nicht vor Eiweissverlusten schützt. Es muss eben auch hier, um noch ein bisschen Lebenswärme aufbringen zu können, Körpereiwiss eingeschmolzen werden, was sich in hochgradiger Abmagerung und Schwund der Muskulatur äussert. Diese Erscheinungen sind begleitet von Mattigkeit und fahl blasser Hautfarbe. Aus dem Vorstadium einer gewissen Dunsung, des sogenannten Praeödems, entwickelt sich dann allmählich das eigentliche Hungerödem mit hochgradiger ödematöser Schwellung unter der Haut. Besonders geschwollen sind die Beine, die Knöchelgegend und Unterschenkel; bei schwereren Fällen erstreckt sich das Oedem auf die Oberschenkel, das Skrotum, auf den Rücken und die untern Partien der Bauchdecken. Das Gesicht nimmt namentlich um die Augen herum ein gedunsenes Aussehen an. Auch Höhlenergüsse im Bauch, seltener im Brustkorb, kommen vor. Es besteht eine Verlangsamung des Herzschlags und ein Absinken des Blutdrucks bis 65 mm Quecksilber. Im Gegensatz zu andern Oedemen z. B. infolge von Nierenkrankheiten, Herzkrankheiten usw. wird viel und häufig Harn gelassen.

Ein besonders wichtiges Zeichen ist das Sinken des Serum-eiwissgehaltes unter 5—4 g%. Diese Hypoproteinämie ist eine echte und ist nur eine Teilerscheinung der allgemeinen Verarmung an Körpereiwiss. Die Verminderung der Proteine betrifft hauptsächlich das Albumin, und Oedeme zeigen sich meist erst, wenn das Albumin auf 2,5 g% bzw. darunter gesunken ist. Die Globuline können relativ vermehrt sein. Wir haben hier sowohl auf der Blutseite, als auch auf der Gewebseite Eiweissnot. Somit muss auf beiden Seiten der onkotische Druck sinken. Es ist deshalb schwer, die Oedembildung zu erklären. Hier spielt nun die Störung des Salzstoffwechsels eine grosse Rolle, die dadurch bewiesen wird, dass bei diesen Patienten schon durch geringe Salz- und Alkalizufuhr das Oedem vermehrt wird. Die Kapillarmembran lässt die Salze abnorm leicht in die Gewebe übertreten.

Man hat vielfach einen Vitaminmangel mit der Oedemkrankheit in Beziehung bringen wollen, aber die reichlichste Zufuhr von Vitaminen, wie Vitamin A, B₁, B₂, Nikotinsäureamid, C, D₂ lässt die Oedemkranken unbeeinflusst. Der Vitaminmangel der Nahrung vermag nur einzelne hin und wieder auftretende Komplika-

tionen zu erklären, wie Nachtblindheit, Hornhautvertrocknung (Xerophthalmie), Knochenerweichungen usw. Zufuhr von Zucker allein ist meist wirkungslos. Butter und andere Fette können zu einer gewissen Besserung des Hungerödems führen, doch ist der Effekt nicht durchschlagend. Sie wirken nur insofern, als sie Proteine sparen.

Am besten entwässernd wirkt beim Hungerödem die Zufuhr von Milch, ganz besonders die Einführung von Kasein und auch von vegetabilischem Eiweiss im Sojamehl, welches ähnlich zusammengesetzt ist wie das Kasein, trotzdem es sich um ein vegetabilisches Eiweiss handelt.

Infolge kalorischer Unterernährung und infolge des Eiweisshungers kommt es ähnlich wie beim Mehlnährschaden zu einer starken Gewebsschädigung. Der Ernährungsdefekt schafft gewissermassen in den Geweben ein Vakuum, das sich mit Wasser füllt.

Elman und Heifetz haben erwachsene Hunde sechs Wochen lang auf einer proteinarmen Karottendiät gehalten. Die Hunde zeigten einen fortschreitenden Abfall des Serumproteins, der sich lediglich auf die Albuminfraktion beschränkte. Das Serumalbumin sank von 3,75 g% auf 2 g%. In der Leber wurden ausgedehnte Vakuolisierungen gefunden, die von den Autoren auf den Proteinverlust zurückgeführt wurden. Mit dem zunehmenden Proteinverlust stieg der Wassergehalt der Leber an. Die Autoren nehmen an, dass der Leber eine aktive Rolle bei der Serumalbuminforma-tion zukommt. Nach ihnen wird der Eiweissverlust der Leber durch die histologischen Veränderungen der Vakuolisierung der Leberzellen, welche sich nicht nur durch Fett- oder Glykogenanhäufungen erklären lässt, im Mikroskop direkt sichtbar. Bemerkenswert ist hier, dass der Eiweiss hunger ausschliesslich zu einer Hypalbuminämie führte.

Bei Inanition wird nach den neuesten Untersuchungen von Ujsaghy z. B. bei eiweissfreier Kohlehydraternährung der Säuglinge der Eiweissgehalt des Blutplasmas von hoch über 7 auf 7 g% herabgesetzt. Es wird somit zuerst das zirkulierende Vorratseiweiss verbraucht. Erst durch lang dauernden Hunger kann beim gesunden Säugling das Eiweissniveau unter 7 g% gesenkt werden. Eher ist dies beim kranken Säugling möglich. Die Hypoproteinämie ist ein spätes Symptom, das wegen des Kompensa-

tionsbestrebens des Organismus meist erst nach längerer Zeit des Hungerns aufzudecken ist, wenn das Vorratseiweiss in den Organen erschöpft ist.

Die Hypalbuminämie hat auch Einfluss auf den Mineralstoffwechsel. Infolge mangelnder Bindung kommt es, wie Linnéwh gezeigt hat, zu einer hypalbuminen Hypocalcaemie mit den Folgen mechanischer und elektrischer Uebererregbarkeit und später auch zu Hypochlorämie. Namentlich bei Mehl Nährschaden sind bei Säuglingen schwere Salz-mangelzustände beobachtet worden, mit völliger Inappetenz, verlangsamter kleiner Atmung bis zum hypochlorämischen Coma. Fanconi hat unlängst einen solchen Fall von Mehl Nährschaden mit Salz-mangeltoxikose beschrieben. Im Urin findet man bei der Prüfung mit Argent. nitric. beim Mehl Nährschaden meist kein ausfällbares Kochsalz mehr. Das vom Albumin des Blutes nicht mehr fixierte Kochsalz wandert in die Gewebe ab und wird dort zurückgehalten.

Hypoproteinämie und die Wassersucht der Nierenkranken

Auch bei der Wassersucht der Nierenkranken nimmt die Bluteiweissmenge ab. Sie scheiden ja Albumin mit dem Urin aus. Die Hypoproteinämie betrifft ganz besonders das Albumin, während Globulin und Fibrinogen quantitativ erhöht sein können. Der Gedanke lag deshalb nahe, dass infolge der Abnahme des Albumins im Blut und damit des kolloidosmotischen Drucks des Blutserums bei unverändertem onkotischen Druck in den Geweben das Wasser sich in die Gewebe ergiesst, dort gebunden wird und nicht mehr genügend zurückresorbiert werden kann. Das wäre die einfachste Erklärung des Oedems bei den Nierenkrankheiten. Es kommt dazu noch die vermehrte Durchlässigkeit der Gefässe für Wasser und Salze infolge allgemeiner Kapillarschädigung und bei den akuten Nephritiden die hydrodynamische Wirkung des gesteigerten Blutdruckes.

Diese einfache Vorstellung ist jedoch wohl nicht mehr haltbar, denn wir können die Oedeme der Nierenkranken durch die ausserordentlich eiweissarme Rohkost meistens sehr schön zum Verschwinden bringen, ohne dass die Hypoproteinämie des Blutserums wesentlich geändert wird. Es würde dies auf das Primat des Salzstoffwechsels hinweisen. Die kalireiche und kochsalzarme

Rohkost verdrängt das hydropigene Natrium aus den Geweben und befördert dadurch die Entwässerung.

Bei einem fünfjährigen Knaben stand die gewaltige Wassersucht in keinem rechten Verhältnis zu einer mässigen Abnahme des Gesamteiweisses auf 5,51 g%, wobei zudem noch das Albuminglobulinverhältnis 60:40 normal war. Der Albumingehalt betrug demnach immer noch 3,32 g%, während für die Oedementstehung infolge Abnahme des onkotischen Druckes im allgemeinen eine Albuminverminderung auf 2,5 g% und darunter zu verlangen wäre. Es kann somit zu riesiger Wassersucht kommen, auch wenn der onkotische Druck im Blut nicht oder nur wenig abnimmt, und andererseits kann der Körper entwässert werden, ohne dass das quellungsfähige Blutserumeiweiss vorher ansteigt. Wir müssen daraus schliessen, dass die Veränderungen der hydrophilen Kolloide und des von ihnen abhängigen onkotischen Druckes Entstehen und Verschwinden der Wassersucht allein nicht ausreichend erklären können. Der hypoonkotische Druck infolge Hypoproteinämie spielt zwar eine wichtige, aber nur partielle Rolle bei der Entstehung der Wassersucht der Nierenkranken. Es ist wahrscheinlich, dass das kranke Eiweiss eines kranken Menschen überhaupt das Wasser anders bindet, als das mit normaler Zusammensetzung beim gesunden. Man gewinnt den Eindruck, dass selbst eine besondere lokale Hydrophilie gewisser Gewebe für die Lokalisation des Oedems eine Rolle spielt, z. B. Halskragen bei Nephrose. (Siehe Abb. 1.)

Bei dem obgenannten fünfjährigen Knaben mit subakuter Glomerulonephritis blieb die ungewöhnlich hochgradige Wassersucht durch Rohkost unbeeinflussbar. Das Wasser wurde erst ausgeschwemmt als wir dem Knaben nichts anderes gaben als 800 ccm kochsalzfreie Guigozmilch (Pennac) pro Tag (viermal 80 Pennac, 120 Kaffee). Dieser Knabe hat also ähnlich wie ein Hungerödem auf Milchezufuhr reagiert. Da ein Unterschied im Kochsalzgehalt zwischen der Rohkost und der kochsalzfreien Milch kaum bestand, muss man wohl annehmen, dass die Zufuhr von Milcheiweiss diese schöne entwässerte Wirkung gehabt hat. (Siehe Abb. 2.)

Während beim Hungerödem reichlich eiweissfreier Harn entleert wird, ist die Wasserausscheidung durch den Urin bei Nephritis und Nephrose stark herabgesetzt, und namentlich bei der Nephrose, der degenerativen Nierenerkrankung, ist die Eiweiss-

ausscheidung im Harn eine sehr grosse. Geht sie bei den entzündlichen Nierenerkrankungen, den Nephritiden, in die Promille, so beträgt sie bei den Nephrosen sogar Prozentwerte. Es kommt deshalb zu grossen Eiweissverlusten. Volhard hat deshalb angenommen, dass diese Eiweissverluste ohne weiteres die Senkung des Albuminspiegels im Blute erklären, denn es sind vor allem die niedermolekularen Albumine, welche das Nierenfilter passieren. Es wird nun im Blutplasma das Albumin-Globulinverhältnis ausserordentlich stark gestört. Wir sahen wiederholt Fälle von Nephrose bei Kindern, bei denen im Serum das Albumin von 60 % auf 10 %, auf 1 % sank, ja sogar vollkommen verschwand, so dass im Serum nur noch die grob-dispersen Globuline vorhanden waren. Schon makroskopisch erscheinen dadurch Plasma und Serum verändert. Sie sind wie übrigens auch die Höhlenergüsse milchig getrübt. Wohl besteht gleichzeitig auch eine Lipaemie, eine Vermehrung der Lipide, besonders des Cholesterins im Plasma und Serum, welche hohe Grade erreichen kann. Da aber die milchige Trübung sich auch in den Ergüssen nachweisen lässt, die keine Lipoidvermehrung zeigen, so liegt es nahe, die milchige Trübung des Serums auf die grob-dispersen Eiweisskörper an und für sich zurückzuführen. Bei dem hochgradigen Schwund der Albumine ist es kein Wunder, dass nun gerade bei diesen nephrotischen Krankheitszuständen der Abtransport des Wassers aus den Geweben schwerste Not leidet, so dass es zur hochgradigsten Wassersucht kommt. Das sogenannte nephrotische Syndrom umfasst folgende Erscheinungen:

1. Hochgradige Albuminurie, wie erwähnt oft mehrere Prozente Eiweissausscheidung pro Tag.

2. Hypoproteinämie. Wir sahen ein Absinken der Eiweisswerte im Serum bis auf 4,58 % mit einer Senkung des Albumin-Globulinquotienten von 1,6 in der Norm auf Werte weit unter 1, ja sogar bis auf 0.

3. Lipämie: Vermehrung des Cholesterins über 200 mg%, ja bis über 1000 mg% und meist auch Lipidausscheidung in Form doppelbrechender Substanzen im Urin, die im Polarisationsmikroskop aufleuchten. Wie es zu dieser Lipaemie kommt, ist noch völlig ungeklärt.

4. Hochgradige Wassersucht mit einer wasserklaren und nur Spuren von Eiweiss enthaltenden Oedemflüssigkeit, und selbst

Flüssigkeitsansammlungen in den Körperhöhlen, z. B. in der Bauchhöhle mit einer milchig getrübbten Flüssigkeit. (Siehe Abb. 3 und 4.)

Während die einfache Hungerhypoproteinämie durch Eiweisszufuhr oral oder parenteral verhältnismässig leicht auszugleichen ist, trifft dies beim nephrotischen Syndrom nicht in gleicher Weise zu. Wir können wohl durch strenge Rohkost meistens den Organismus entwässern und später auf eiweissreiche Kost übergehen, aber es gelingt durch die eiweissreiche Ernährung auf die Dauer nur äusserst schwer oder überhaupt nicht das gestörte Albumin-Globulinverhältnis wieder zu normalisieren. Peroral haben wir das Aminosäuregemisch Eatan verabreicht, aber ohne greifbare Wirkung; auch von Glykokoll und Rinderserumeiweiss, wie es Linneweh empfohlen hat, haben wir keine überzeugenden Erfolge gesehen. Selbst die Bluttransfusion hat uns enttäuscht.

Es muss somit ein gewisser Torpor im Eiweissnachschub aus den Bildungsstätten bestehen, welcher die Hypalbuminämie unterhält. Nur unter Peitschenhieben, wie sie z. B. akute Infektionen darstellen, kann der Organismus oft plötzlich dazu gebracht werden, wieder Albumin in genügender Menge an das Blut abzugeben. Dann schwindet die Wassersucht, die Lipaemie und die grosse Eiweissausscheidung im Urin oft von einem Tag zum andern, und in glücklichen Fällen sind sogar Dauerheilungen beobachtet worden. Einen solchen Fall sahen wir letzthin, wo im Anschluss an ein Erysipel das nephrotische Syndrom wenigstens vorübergehend verschwand und eine starke Harnflut einsetzte. Seither zeigte das Kind, namentlich auch unter fortgesetzter Schilddrüsenzufuhr, eine flotte Diurese (über ein Liter Harn täglich) und eine an Heilung grenzende Besserung.

Bei einem andern Fall von genuiner Lipoidnephrose, der schliesslich einer interkurrenten E-Ruhr erlag, suchte der wassersüchtige Organismus sich seines Wassers statt durch die Nieren, hauptsächlich durch den Darm zu entledigen, so dass es immer wieder zu profusen, wässrigen Diarrhoen kam. Diese Massnahme des Organismus war aber ein zweischneidiges Schwert, indem es nun zu den Eiweissverlusten durch die Nieren auch noch zu solchen durch den Darm kam. Das Gesamtserumeiweiss sank bei diesem Knaben auf 4,58 %, das Serumalbumin auf 0. Die absolute Vermehrung des Fibrinogens (mindestens 500 Fibrinogeneinheiten) und der rela-

tive Anstieg der Globuline bewirkten bei diesem Fall eine enorme Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bis 120 mm in einer halben Stunde. Die roten Blutkörperchen waren schon gesenkt, bevor die Gerinnung eintrat, und, ähnlich wie bei der Haemophilie, bestand dann nach Gerinnung der Blutkuchen aus zwei Teilen, einem oberen weissen, plasmatischen Anteil und einem untern roten Abschnitt mit dem geronnenen Sediment von roten Blutkörperchen. Der Schwund des Albumins führte bei diesem Fall zu einer schweren Resorptionsstörung für das Vitamin B₂ oder Lactoflavin, welches im Organismus an Eiweiss gebunden transportiert wird und zur Wirkung kommt. Diese Alactoflavinose äusserte sich in einem Schwund der Zungenpapillen, so dass selbst trotz hochgradiger Appetitlosigkeit die Zunge stets fleischig rot, spiegelglatt glänzend aussah. Als eine weitere Folge des Lactoflavinmangels kann die coeliakie- oder sprue-ähnliche Resorptionsstörung aus dem Darm mit den beständigen Durchfällen betrachtet werden. Wir hatten hier einen Circulus vitiosus. Ausscheidung von Wasser und Eiweiss durch den Darm, grosse Eiweissverluste durch die Nieren, infolge der Hypoproteinämie, ungenügende Resorption, Bindung und Transport des Lactoflavins, und infolge des Lactoflavinmangels wiederum Verstärkung der Resorptionsstörung aus dem Darm.

Hyperalbuminämien und Hypoglobulinämie

Hatten wir es bei dem Nephrosesyndrom hauptsächlich mit einer Hypoalbuminämie verbunden mit einer relativen Hyperglobulinämie zu tun, so kommen nun auch entgegengesetzte Verschiebungen vor, d. h. Hyperalbuminämien (relativ oder absolut) mit Hypoglobulinämie. Kylin weist darauf hin, dass vielleicht solche Hypoglobulinämien bei Typhus abdominalis und bei schwerer Sepsis anzutreffen sind. Die Senkungsgeschwindigkeit, die sonst bei Infektionskrankheiten beschleunigt ist, ist bei diesen Krankheiten im allgemeinen niedrig.

Französische Autoren und jüngst Friedrich Johansen an der Romingerschen Klinik in Kiel haben beim Säuglingsekzem eine Hypoproteinämie festgestellt, wobei die Globuline deutlich vermindert, während die Albumine relativ vermehrt sind. Der Albumin-Globulin-Quotient wird dadurch erhöht bis 2 und darüber. Ähnliches wurde auch bei der Dermatitis

seborrhoides gefunden. Die Hypoproteinämie bleibt bestehen, solange die Entzündungsvorgänge in der Haut, insbesondere auch das Nässen des Ekzems anhalten. Sie schwindet erst, wenn die Haut völlig abgeheilt ist. Die Hypoproteinämie wäre nach dieser Ansicht hauptsächlich verursacht durch den Eiweissverlust infolge der serösen Entzündung der Haut. Wir fanden jüngst bei einem Säugling mit Kopfekzem eine Hypoproteinämie bis 4,17 g% und dieselbe führte auch hier zu deutlichen Oedemen im Gesicht, am Rumpf und auf den Hand- und Fussrücken. Es wäre aber auch möglich, dass eben die Hyperalbuminämie die Diffusion des Plasmaeiweisses in die Haut und in die Schleimhäute ausserordentlich erleichtert, so dass sich eben daraus die Neigung zu Exsudationen, welche die exsudative Diathese bedingen, erklären würde. (Siehe Abb. 5.)

Bezeichnen wir die Verschiebung von den niedermolekularen Albuminen im Serumspektrum nach den Globulinen und dem Fibrinogen zu als Linksverschiebung, so würde bei der exsudativen Diathese eine Rechtsverschiebung mit Hypoglobulinämie und vorherrschender Albuminämie bestehen.

Im ersten Fall kommt es zu einer Erniedrigung des Albumin-Globulinquotienten oft weit unter 1,6, im zweiten zu einer Erhöhung über 1,6.

Angeborne Afibrinogenämie und Fibrinopenie (Hypinosis)

Die seltenste Form einer Hypoproteinämie betrifft ausschliesslich den Mangel an Fibrinogen. Bis jetzt sind nur wenige Fälle von Rabe und Salomon, Opitz und Frey, Opitz und Silberberg, Mc. Farlane, Schönholzer in Bern und Fritzsche in Glarus beschrieben worden. Wir konnten 1940 selber zwei solche Fälle bei Kindern beobachten. Bei dem einen handelte es sich um eine konstitutionelle, angeborne Afibrinogenämie mit Blutungen fast unmittelbar nach der Geburt aus dem Nabel, grossen Blutergüssen unter der Haut, in denen das Blut infolge des Fibrinogenmangels völlig flüssig blieb. Kleine Wunden bluteten fast unstillbar. Bei dem zweiten Fall von erworbener Fibrinopenie handelt es sich um ein Brustkind, welches während 8½ Monaten ausschliesslich gestillt worden war. Bei der Blutuntersuchung verblutete sich das Kind fast aus der Schnepferwunde und das Blut war vollkommen ungerinnbar. Bei der Afibrinogenämie fanden

wir ausser dem Fibrinogenmangel keine Veränderung des Plasmaeiweissbildes, bei der Fibrinopenie, welche sich hernach wieder zurückbildete, hatten wir Anzeichen für einen Leberschaden (positive Takatareaktion), Vergrösserung der Leber und Milz, leichte Gelbsucht. Charakteristisch waren vor allem striemenförmige Hautblutungen in der Umgebung der Hüft- und Kniegelenke. (Siehe Abb. 6.)

Der angeborene oder erworbene Fibrinogenmangel führt somit zu charakteristischen Ausfallserscheinungen: Völlige Ungerinnbarkeit des Blutes, fast unstillbare Blutungen nach aussen bei Verletzungen, Blutungen unter der Haut oder auch im Körperinnern.

Als Bildungsstätten für das Fibrinogen werden angesehen: 1. die Leber, 2. das Knochenmark. Unser Fall von erworbener Fibrinopenie bei einem Leberschaden unbekannter Art könnte für die Leber als Bildungsstätte sprechen. Es könnte aber auch sein, dass die Leber nur einen Stoff abgibt, welcher das Knochenmark zur Fibrinogenbildung und Ausschüttung reizt. Für das Knochenmark als Bildungsstätte des Fibrinogens spricht eine Beobachtung von Jürgens, bei der eine hochgradige Fibrinopenie dadurch zustande kam, dass das Knochenmark durch Metastasen eines Prostatakrebses in ausgedehntem Masse zerstört war. Ähnliches beobachteten wir auch bei einer leukämischen Myelose.

Nicht nur für das Fibrinogen, sondern auch für die übrigen Plasmaeiweisskörper bilden wahrscheinlich Leber und Knochenmark die Hauptbildungsstätten. Für die Leber sprechen die Hypoproteinämien, welche wir z. B. bei Lebercirrhose und andern degenerativen intensiven Leberschädigungen antreffen.

B. Hyper- und Paraproteinämien.

Im Gegensatz zu der soeben besprochenen Fibrinopenie oder Hypinose, treffen wir eine Fibrinogenvermehrung, eine Hyperinose, bei den meisten Infektionskrankheiten an. Sie ist gewöhnlich auch verbunden mit einer Hyperglobulinämie. Es besteht hier somit eine Linksverschiebung des Plasmaeiweissbildes durch Erhöhung der Fibrinogen- und Globulinfraction, eine Linksverschiebung, vergleichbar derjenigen des weissen Blutbildes, wie sie ebenfalls bei Infektionskrankheiten vorkommt. Diese Links-

verschiebung erklärt vor allem die Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit bei verschiedenen Infektionskrankheiten. Besonders hochgradig ist diese Senkungsbeschleunigung bei der rheumatischen Infektion, oft 100 und darüber in einer Stunde.

Viele Infektionskrankheiten wie Lues, Typhus, Paratyphus, Bangsche Krankheit usw. geben spezifische serologische Reaktionen, welche an die Globulinfraction des Serums gebunden sind. Sie agglutinieren z. B. Typhus- oder Bangbazillen und werden dadurch von grösster diagnostischer Wichtigkeit. Aber auch mehr oder weniger physiologische Zustände können zu einer Verschiebung des Plasmaeiweissbildes nach links Anlass geben. So findet man nach stärkeren Schweissausbrüchen Fibrinogen- und Globulinvermehrung im Blut. Bekannt ist ferner eine Erhöhung des Fibrinogen- und Globulinspiegels im Blute bei der Schwangerschaft. Dies hängt einerseits mit der Ernährung des Foetus zusammen, anderseits wird die Notwendigkeit der Blutstillung bei der Geburt schon frühzeitig vorbereitet. Die Fibrinogenerhöhung hat aber auch eine Bedeutung für die Entstehung von Thrombosen.

Linksverschiebung der Bluteiweisskörper wurde auch nach leichter Röntgenbestrahlung des Knochenmarks, ferner nach Diathermie und Kurzwellenbehandlung beobachtet.

Höchste Globulinämien wurden z. B. bei Kala-Azar gefunden, ferner bei gewissen Fällen atypischer Nephrose und auch bei einzelnen Patienten mit multiplen Mye'omen.

Hyperalbuminämie fand Jürge besonders bei der essentiellen Thrombopenie, der Blutplättchenmangelkrankheit bei normalem Fibrinogengehalt. Die Globuline waren entsprechend der Erhöhung der Albumine gesenkt. Nach Röntgenbestrahlung sank das Albumin und stieg das Globulin. Bei Panmyelophthise fand Jürgens Fibrinogen- und Globulinsenkung und Albuminerhöhung.

Allgemeine Hyperproteinämie findet man vor allem bei der Myelomkrankheit, dem sogenannten multiplen Myelom bzw. der Kahlerschen Krankheit. Bei diesem Leiden, welches in vorgerückteren Lebensjahren aufzutreten pflegt, entwickeln sich entweder solitär oder meistens in verschiedenen Knochen knotige oder diffus infiltrierende Wucherungen, die aus sogenannten Plasmazellen bestehen. Es sind dies Zellen mit einem grossen Plasmaleib, der sich intensiv basophil-

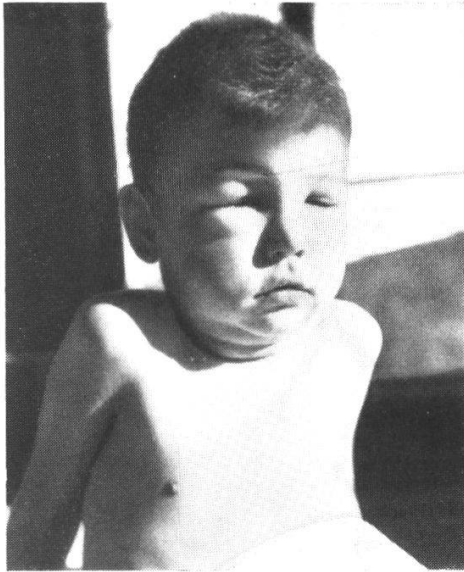


Abb. 1.
Oedem bei Nephritis-Nephrose.

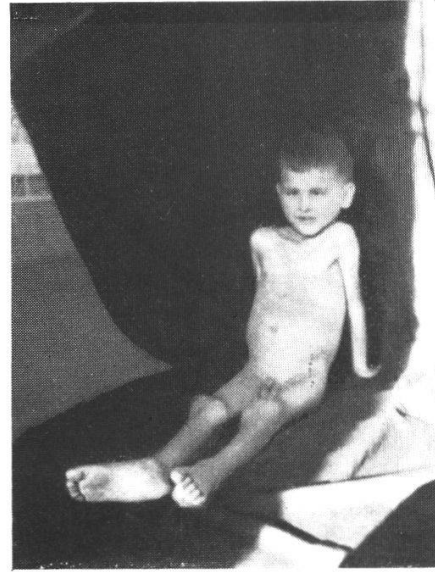


Abb. 2.
Dasselbe Kind nach der Entwässerung.



Abb. 3.
Hochgradiges Oedem bei Lipoidnephrose.

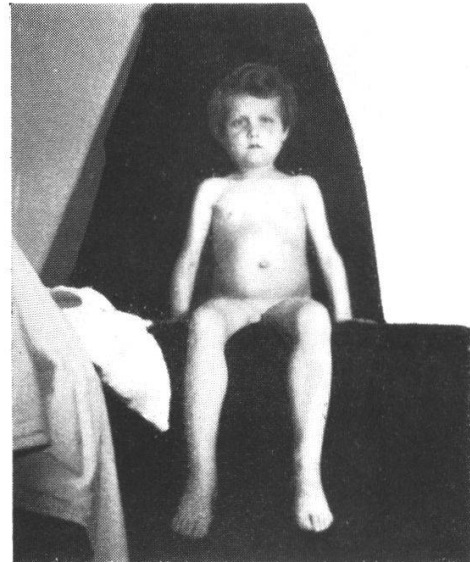


Abb. 4.
Dasselbe Kind. Lipoidnephrose nach der Entwässerung.



Abb. 5.
Oedeme bei Säuglingsekzem.

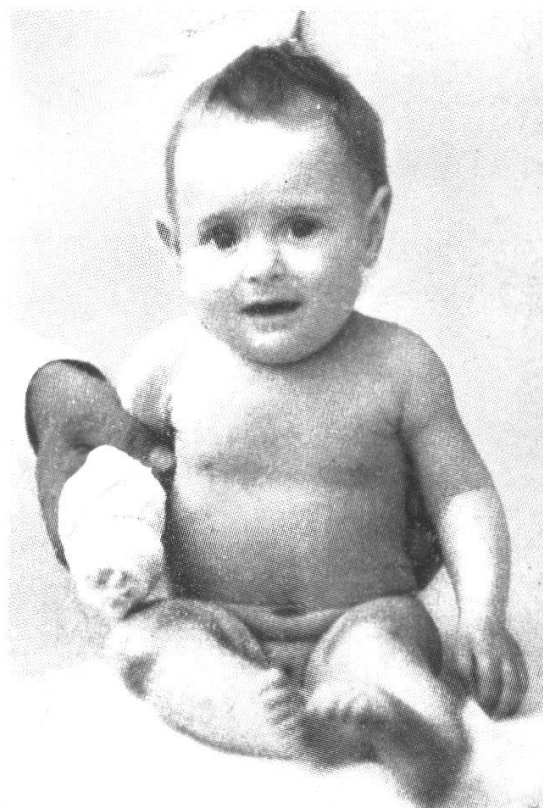


Abb. 6.
Blutungen an den Knien bei Fibrinopenie.

blau färbt und öfters Vakuolen enthält. Diese Plasmazellen entstammen dem Knochenmarksretikulum.

Es war schon lange aufgefallen, dass bei diesen multiplen Myelomen ein eigenartiger Eiweisskörper mit dem Urin ausgeschieden wird. Er fällt bei Erhitzen auf 40 Grad Celsius aus und löst sich wieder bei 70 Grad Celsius auf. Dieser sogenannte Bence-Jonessche Eiweisskörper hat nach Mainzer einen isoelektrischen Punkt von 6,5 und ein Molekulargewicht von 37 000. Er bildet ein Beispiel für einen krankhaften Eiweisskörper mit einem andern Molekulargewicht, als es normalerweise vorkommt. Solche krankhafte Eiweissstoffe konnte Mc. Farlane durch Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge bei verschiedenen andern Krankheiten nachweisen. Er fand so sowohl im Serum wie im Urin gewisser Patienten abnorme Albuminfraktionen (Paraproteine).

Bei der Myelomkrankheit findet man im Blute eine ausgesprochene Hyperproteinämie. Der Eiweissgehalt kann bis 10 % und darüber steigen. In manchen Fällen handelt es sich ganz besonders um eine Vermehrung der Euglobulinfraktion. Es können aber auch die andern Eiweissfraktionen an dem vermehrten Eiweissgehalt beteiligt sein. Da es sich vielfach um pathologische Eiweissstoffe handelt, hat Apitz vorgeschlagen, von Paraproteinen zu sprechen. Sie sind leicht fällbar, häufig kristallisierbar und ihre Fällungen färben sich mit Kongorot. Die Stoffwechselstörungen bei Plasmazellenwucherungen werden von Apitz als Paraproteinosen bezeichnet. Ihre verschiedenen Erscheinungsformen sind: Paraproteinurie (Bence-Jonesscher Eiweisskörper im Urin), Paraproteinämie und eine amyloidartige Ablagerung in verschiedenen Zellen.

Diese pathologisch wuchernden Plasmazellen bilden auch mehr oder weniger pathologische Plasmaeiweisskörper. Es wurde nun der Schluss gezogen, dass die normalen Plasmazellen, wie sie im gesunden Knochenmark vorkommen, dort die Aufgabe der Plasmaeiweissbildung übernommen haben. Die alte Bezeichnung Plasmazellen scheint demnach durch die neuesten Untersuchungen von Rohr und Undritz einen tiefern Sinn zu bekommen. Der Ausdruck bezieht sich nicht mehr nur auf die charakteristische Blaufärbung des Protoplasmas, sondern auf die Annahme, dass gerade diese Zellen an der Bildung der normalen Plasmaeiweisskörper wesentlichen Anteil nehmen. Undritz hält es für möglich, dass

die in den Plasmazellen so häufigen Vakuolen sich bildendes Serumeiweiss enthalten.

C. Dysproteinämien; (Proteinogene Toxikosen)

Dysfibrinogenämie (Fibrinasthenie, Fanconi)

Fanconi hat folgenden interessanten Fall beschrieben. Bei einem 5 Wochen alten Säugling mit congenitaler Syphilis, riesiger Feuersteinleber und starker Gelbsucht kam es zu unstillbarem Nasenbluten. Die sogenannte Prothrombinzeit war normal, ebenso der Fibrinogengehalt und doch war die Gerinnung mit acht Minuten deutlich verlängert, und das Blut der Leiche drei Stunden nach dem Tode noch nicht geronnen. In allen Blutaussstrichen fanden sich eigentümliche Eiweissniederschläge, zum Teil kokkenähnlich, zum Teil netzförmig, die zusammen mit der enormen Viskosität des Serums auf grob disperse Eiweisskörper von Fibrinogencharakter hinwiesen. Dabei war der Gesamtserumeiweisswert mit 4,55 g % auffallend niedrig. Fanconi nimmt an, dass bei diesem Fall das Fibrinogen nicht imstande war, richtige Fibrinfäden zu bilden und schlägt deshalb den Namen Fibrinasthenie vor. Als Ursache sieht er eine tiefgreifende Störung in der Eiweisszusammensetzung des Plasmas an, eine Dysproteinämie. Diese ist in dem erwähnten Fall wohl ungezwungen auf die schwere Störung der Leberfunktion zurückzuführen. Darauf weist auch die stark positive Takata-Reaktion hin. Wuhrmann und Leuthardt machen für dieselbe grob disperse Eiweisskörper vom Charakter der Euglobuline verantwortlich, welche im Fällungsbereich des Fibrinogens ausfallen, mit diesem aber nicht identisch sind. Es könnte sich somit in dem Fall von Fanconi um solche Euglobuline gehandelt haben und die Annahme einer Fibrinasthenie erscheint mir deshalb noch nicht über jeden Zweifel erhaben.

Alimentäre Toxikose der Säuglinge

Wir gebrauchen in der Diätetik von Durchfallsstörungen bei Säuglingen, welche meist auf abnorme Gärungen im Darm zurückzuführen sind, relativ oder absolut eiweissreiche Nahrungen, wie die Buttermilch und die Eiweissmilch von Finkelstein, welche eine noch besonders mit Kasein angereicherte Buttermilch darstellt. In

meiner Dissertation im Jahre 1914 berichtete ich über unsere Erfahrungen mit der Eiweissmilch und ihren Ersatzpräparaten im Jenner-Kinderspital, und ich wies dort schon darauf hin, dass ein Eiweissnährschaden der Eiweissmilchtherapie gewisse Grenzen setzen könne. Es gibt besonders eiweissemphindliche Säuglinge, welche bei eiweissreichen Nahrungsgemischen nicht mit Verstopfung, sondern mit auffallend häufigen, wenn auch meist gut gebundenen Stühlen, reagieren. Ich habe diese Erscheinung auf eine Hypersekretionsreizung durch das artfremde Eiweiss zurückgeführt.

Eine noch wichtigere Erscheinung war die Auslösung von sogenanntem alimentärem Fieber durch Eiweiss, welche ich ohne Kenntnis einer Arbeit von Emmet Holt in Amerika (1912) im Jahre 1914 zuerst beschrieben habe. Dieses Fieber verschwand mit einem Schlage bei Uebergang auf eiweissärmere Kost oder auch bei reichlicherer Flüssigkeitszufuhr.

Erst einige Jahre später wurde in der deutschen Paediatric der Zusammenhang von Eiweiss mit dem alimentären Fieber gewürdigt und von Moro, Rietschel, Finkelstein u. a. eingehend bearbeitet. Die Franzosen beschrieben dann noch „la fièvre de lait sec“, ein Fieber, das bei Ernährung mit Trockenmilch beobachtet wurde, wenn sie mit zu wenig Wasser verdünnt worden war.

Die Erklärung dieses alimentären Fiebers durch eiweissreiche Nahrung ist immer noch nicht einheitlich. Einesteils wird die Wasserverknappung angeschuldigt. Das Eiweiss stellt nämlich als hydrophiler Stoff grosse Mengen Wasser in Beschlag, welche dann nicht mehr ohne weiteres der physikalischen Wärmeregulation durch die Perspiratio insensibilis und den Schweiss zur Verfügung stehen. Selbst bei gleicher Wärmeproduktion kann es deshalb, weil die Abkühlung durch Wasserverdunstung nicht mehr spielen kann, zur Hyperthermie kommen. Rietschel legt dann aber ganz besonderes Gewicht darauf, dass durch eine Eiweissüberernährung das im Ueberschuss zugeführte Eiweiss fast nicht gespeichert werden kann, sondern sofort völlig verbrannt werden muss. Es steigert somit durch spezifisch-dynamische Wirkung die Wärmebildung im Organismus bis zur Hyperthermie und zum Fieber, überlastet Stoffwechsel und Nieren durch stickstoffhaltige (Harnstoffe) und saure Schlacken (Phosphorsäure, Schwe-

felsäure), welche ihrerseits starke Ansprüche an das zu ihrer Ausscheidung nötige Lösungswasser stellen.

Schon in meiner oben erwähnten Dissertation habe ich darauf hingewiesen, dass das alimentäre Fieber oft nur ein praemonitorisches Symptom für den Uebergang in eine sogenannte alimentäre Toxikose darstellen kann. So sah ich einmal einen drei Monate alten Säugling, dem, im Stadium der Reparation von Dyspepsie, konzentrierte Eiweissmilch ohne Kohlehydratzusätze verabreicht wurde. Es trat zunächst Fieber auf, dann Erbrechen, das Kind zeigte halonierte Augen, Apathie, spitze Gesichtszüge, grosse Atmung, Durchfälle, Gewichtssturz und starb unter diesem typischen Bilde der alimentären Toxikose im Zustand tiefer Bewusstlosigkeit.

Es ist heute kein Zweifel, dass von den einzelnen Milchbestandteilen bei einem Säugling, der infolge einer vorausgehenden Verdauungsstörung oder Infektion besonders toxikosebereit geworden ist, das Eiweiss am giftigsten wirkt. Bei der Dyspepsie wird der sonst sterile Dünndarm von Bakterien besiedelt, welche aus den Aminosäuren des Eiweiss durch Decarboxylierung ausserordentlich giftige Amine bilden. Infolge der dyspeptischen Schädigung vermag das Darmepithel diese Amine nicht mehr wie in der Norm zu entgiften. Das Darmepithel wird zudem abnorm durchlässig für diese Gifte, welche dann auch die Leber und andere Organe schädigen, im Sinne einer serösen Entzündung nach Eppinger. Dabei lassen die Kapillaren infolge der toxischen Schädigung ihrer Wandungen nun nicht mehr nur Wasser und Salze, sondern auch Blutplasma selber in die Gewebespalten austreten. Es leuchtet nun ein, dass durch die Vergiftung der sonst semipermeablen Kapillarmembranen und das Austreten von Plasma in die Gewebespalten wiederum der Wasserstoffwechsel auf das schwerste in Mitleidenschaft gezogen wird. Wir haben hier das Gegenstück zu der ganz anders gearteten Störung des Wasserstoffwechsels bei Hungerödemen und bei der Wassersucht der Nierenkranken, mit der wir uns eingangs befasst haben. Hatten wir dort vielfach eine Hydrämie, wenn auch nur *e vacuo* infolge Schrumpfung des Plasmaalbumins, so kommt es bei der Toxikose infolge des Plasmaaustrittes zu einer Anhydrämie. Das Blut kann das Wasser überhaupt nicht mehr zurückhalten, es wird einesteils angezogen sowohl von der Blutseite wie von der Gewebsseite her durch die

Gewebsflüssigkeit, welche im Gegensatz zu der ausserordentlich eiweissarmen Natur bei den eingangs erwähnten Krankheitszuständen, abnorm eiweissreich ist. Das Sinken des onkotischen Druckes im Blute infolge des Plasmaverlustes bewirkt, dass das Wasser durch die Lungen abdunstet. Auch durch den Darm erleidet der Körper schwerste Wasserverluste. Das Herz schlägt gewissermassen leer, es verkleinert sich sichtlich im Röntgenbild und es kommt zu schwerstem Kreislaufkollaps. An Stelle der Wassersucht sehen wir nun stärkste Austrocknung der Gewebe, die sogenannte Exsikkose, so dass z. B. aufgehobene Hautfalten stehen bleiben, weil die Haut ihre Elastizität durch den Wasserverlust verloren hat. Die Wasserverarmung im Verein mit Plasmaustritten führt offenbar auch zu Entquellungszuständen im Gehirn und zu nervösen Erscheinungen mit Bewusstseinstörung bis zum tiefsten Coma. Die innere Atmung wird durch die Zwischenschaltung des Plasmas in den Gewebsspalten gestört. Es kommt zur Acidose, welche durch den Alkaliverlust durch den Darm begünstigt wird. Wir können sie an der grossen und pausenlosen Atmung erkennen. Infolge der Anhydrämie können die Nieren nur noch sehr wenig Wasser ausscheiden, und sie werden insufficient, den Körper von seinen Stickstoffschlacken zu befreien. Bei der Behandlung bekämpft man die Vergiftung durch Ausschaltung jeder eiweisshaltigen Nahrung mit reiner Teediät, parenterale Zufuhr von Ringerlösung subkutan oder als intravenöse Dauertropfinfusion, und es ist nur logisch, dass man in neuester Zeit versucht hat, durch Plasmatransfusionen nicht nur den Wasser-, sondern auch den Plasmaverlust zu ersetzen, und damit soweit es noch möglich ist, das aus der Blutbahn ausgetretene Plasma aus den Gewebespalten wierum zurückzulöcken.

Experimentelle proteinogene Toxikosen

Sehr interessant sind in diesem Zusammenhang die experimentellen proteinogenen Toxikosen, auf die besonders Tschérkes hingewiesen hat. Ernährt man weisse Mäuse und Ratten ausschliesslich mit Proteinen wie Kasein, Hühnereiweiss, Gelatine, Blutserum, Edestin, so gehen diese Tiere schon nach kurzer Zeit, oft schon nach ein bis zwei Tagen unter den Erscheinungen einer akuten Intoxikation zugrunde. Ich habe selber dieses Krankheitsbild bei Eiereiweissfütterung junger Ratten und besonders bei

Ernährung mit Trockenbuttermilch beobachtet und beschrieben. Schon nach 24—28 Stunden treten schwere nervöse Erscheinungen auf, heftiges Krampfzittern, beständiges Harnträufeln, so dass der Bauch immer nass ist, und schliesslich Paresen, welche besonders die Hinterbeine betreffen. Mitunter findet sich Blut im Urin und im Stuhl, und unter schnappender Atmung mit grossen Pausen, in denen die Atmung aussetzt, gehen die Tiere ein. Eine Zugabe von Fetten, ganz besonders von Kohlehydraten, schwächt die Intoxikationserscheinungen ab und kann sie ganz zum Verschwinden bringen.

Auch beim menschlichen Säugling können unter Umständen toxische Erscheinungen beobachtet werden, wenn er mit Buttermilch oder Eiweissmilch ohne jeden Kohlehydratzusatz ernährt wird.

Der normale Eiweissumsatz in der Leber stellt offenbar nicht nur grosse Ansprüche an den Wasserstoffwechsel, sondern erfordert auch genügend Fett und Kohlehydrat in der Nahrung, damit die Leberzellen den Eiweissstoffwechsel richtig bewältigen können.

In einer neueren Mitteilung von Tscherkes und Dukler in unserer Zeitschrift für Vitaminforschung im Jahre 1937 wurde darauf hingewiesen, dass besonders auch durch Zugabe von Vitaminen des B-Komplexes (Hefe, Marmite, Leber) die proteine Toxikose bei einseitiger Eiweisskost wirksam verhütet werden konnte. Wir haben kürzlich untersucht, auf welchen Komponenten des B-Komplexes es dabei ankommt. Wir fanden einen sicheren Schutz bei Verabreichung von Aneurin und Lactoflavin. Unsicher wirkten Nicotinsäureamid, Pantothensäure und Adermin (Vitamine B₆).

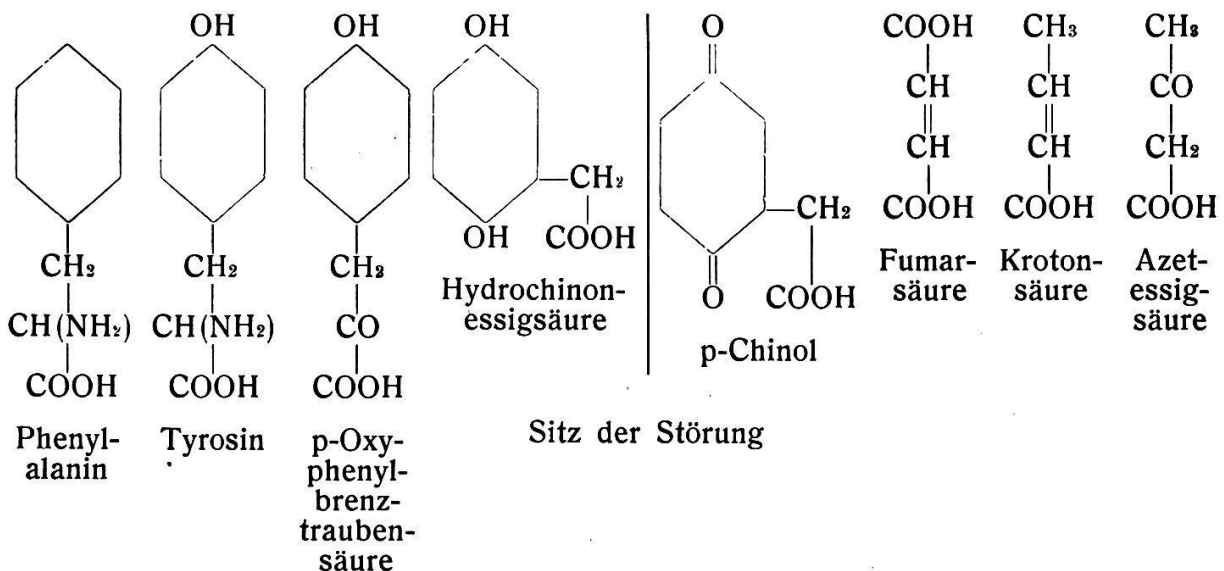
Avidin und Biotin (Vitamin H)

Merkwürdige Beziehungen zwischen dem Eiweiss und gewissen Vitaminen sind erst in neuester Zeit erkannt worden. Bildet Eiereiweiss die einzige Proteinquelle bei einer sonst normal zusammengesetzten Nahrung, welche alle notwendigen Vitamine enthält, so erkrankten Ratten an eigentümlichen Hauterscheinungen, starker Rötung und Schuppenbildung, Haarausfall, enormem Juckreiz. Das Krankheitsbild hat grosse Ähnlichkeit mit der sogenannten Dermatitis seborrhoides, dem populär sogenannten Milchschorf der

Säuglinge. Es wurde nun gefunden, dass sich in dem Eiereiweiss ein Protein vom Molekulargewicht von 44 000 findet, welches Avidin genannt wurde. Dieses Avidin verbindet sich mit dem sogenannten Vitamin H, oder dem Hautvitamin so fest, dass dieses Hautvitamin, welches neuerdings als Biotin (schwefelhaltig) erkannt wurde, nicht mehr zur Wirkung gelangen kann. Die nicht mehr durch das Hautvitamin geschützte Haut erkrankt dann an schwerer Entzündung (Dermatitis). Es ist mir sehr wahrscheinlich, dass ein ähnlicher Mechanismus sich auch bei der Auslösung der Dermatitis und des Ekzems der Säuglinge abspielt, nur müssen wir hier wohl annehmen, dass vielleicht infolge gewisser konstitutioneller Defekte diese Säuglinge nicht dazu imstande sind, die Bindung von Vitamin H an Bestandteile des Milcheiweisses zu lösen und den Epidermiszellen das Biotin zur Verfügung zu stellen.

Alkaptonurie (Ochronose)

Zum Schluss möchte ich noch kurz hinweisen auf eine Abbau-störung einer aromatischen Aminosäure, des Tyrosins oder Paraoxyphenylalanins



Der Abbau bleibt bei der Hydrochinonessigsäure oder Homogentisinsäure stecken. Normalerweise folgt der weitere Abbau der Hydrochinonessigsäure unter Sprengung des Benzolringes bis zur

Acetessigsäure. Das geht daraus hervor, dass die Hydrochinon-essigsäure bei Diabetikern im Zustand der Acidose zu einer vermehrten Ketonkörperausscheidung führt.

Die klinischen Folgen dieser Anomalie des Abbaues der aromatischen Aminosäure Tyrosin äussern sich in der sogenannten Alkaptonurie, welche heredofamiliär vorkommt. Sie wird schon beim Säugling daran erkannt, dass die Windeln schwarz-braune bis schwarze Flecken zeigen. Dieses Nachdunkeln des Urins tritt besonders schnell und stark nach Alkalisierung auf und beruht auf einer Oxydation der Hydrochinonessigsäure. Der Harn reduziert Kupferoxydsalze in alkalischer Lösung beim Erhitzen und eine alkalische Silbersalzlösung schon in der Kälte. Im Organismus kommt es zur Ablagerung von Alkapton besonders in den Knorpeln der Ohren und der Gelenke, welche eine tintenschwarze Verfärbung zeigen. Man spricht dann von einer Ochronose. Klinisch kann man sie erkennen an braun-schwarzen Flecken auf den Skleren der Augen, an durchschimmernder blau-schwarzer Verfärbung der Nasen- und Ohrenknorpel, grau-blauer oder bräunlicher Verfärbung der Fingernägel. Diese Patienten sitzen mit ihrer Unfähigkeit den Benzolring zu sprengen, somit buchstäblich in der Tinte. Zur Behandlung wird eine Kost empfohlen, die arm an aromatischen Aminosäuren ist und so wenig Kohlehydrat enthält, dass die Stoffwechselanomalie auf das mögliche Minimum herabgedrückt wird; also Fett- und Gemüsekost, Eier, Ersatz eines Teils des Eiweisses durch Gelatine (Leim enthält kein Tyrosin).

Die Cystinkrankheit

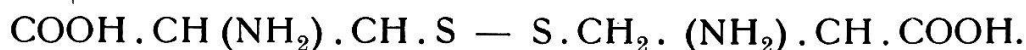
Herr Prof. Abelin hat auf die grosse Bedeutung der schwefelhaltigen Eiweisskörper hingewiesen. Die Träger des Schwefels sind: das Methionin: $\text{CH}_3 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot (\text{NH}_2) \text{COOH}$. Es ist für Stoffwechsel und Wachstum noch wichtiger als Cystin. Von besonderer Wichtigkeit ist die aktive Sulfhydrylgruppe HS, z. B. im Cystein: $\text{HS} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$.

Ein japanischer Autor Hamamoto fand nun, dass z. B. in der Frauenmilch die Sulfhydrylgruppe bedeutend aktiver ist, als in der Kuhmilch. Erhitzen der Milch schädigt sowohl bei Frauenmilch als bei Kuhmilch die Aktivität der Sulfhydrylgruppe, welche namentlich bei gewissen Fermentwirkungen wie dem Kathepsin

und dem Papain eine sehr bedeutende Rolle spielt. Es wird somit der Zellstoffwechsel durch die Hitzedenaturierung des Milcheiweisses beeinträchtigt.

Aus zwei Molekülen Cystein oder Homocystein:

Formel: $\text{H.S.CH}_2\text{.CH}_2\text{.Ch(NH}_2\text{).COOH}$ entsteht durch Oxydation das Cystin, von der Formel:



Herr Prof. Signer hat darauf hingewiesen, dass dieses Cystin recht schwer wasserlöslich ist. Schon lange war es bekannt, dass bei gewissen Menschen mit Cystinurie diese schwere Löslichkeit zur Bildung von Cystinsteinen in den Harnwegen Anlass geben kann.

Erst in neuerer Zeit wurde nun beim Kinde eine eigentümliche Cystinkrankheit entdeckt, welche zuerst nur postmortal in den Beobachtungen von Abderhalden, Kaufmann, Lignac und Beumer aufgeklärt werden konnte. 1937 hat Freudenberg zuerst beim lebenden Kind die Diagnose stellen können, und Hottinger hat unlängst einen weiteren Fall klinisch beobachtet. Diese Kinder mit vererbter Cystein-Cystin-Diathese, bei welcher offenbar meiner Ansicht nach die aktive Sulfhydrylgruppe aus dem Cystin nicht mehr durch Reduktion zurückgewonnen werden kann, kommt es zu einem auffallenden Zwergwuchs, weil die wachstumsfördernde Wirkung der Sulfhydrylgruppen ausfällt. Dieser Zwergwuchs kann durch eine allgemeine Dystrophie ersetzt werden. Es kommt zu einer Cystinablagerung im ganzen Körper, besonders im Retikuloendothel, z. B. im Knochenmark und dadurch zu einer Osteodystrophie, Osteofibrose und Osteoporose. Die Cystinablagerung in den Nieren wirkt toxisch, sie führt zu einer Glomerulonephritis, zu einer interstitiellen Nierenentzündung und zu einer degenerativen Nephrose. Die mangelhafte Ausscheidung der Phosphate bewirkt eine Hyperphosphatämie und bei entsprechender Senkung des Kalkspiegels eine sogenannte renale Spätrachitis. Die Kinder gehen schliesslich an Schrumpfniere zugrunde. Pathologisch-anatomisch findet man nach den neuesten eingehenden Untersuchungen von Roulet Speicherung von Cystinkristallen in allen Teilen des sogenannten retikuloendothelialen Systems, besonders in der Milz, in Leber, Lymphknoten, Knochenmark usw. Das Cystin findet sich in kristallisierter Form und bil-

det sechseckige, stark lichtbrechende Tafeln oder kleine geldrollenartig zusammenliegende prismatische Gebilde, die das Protoplasma der Speicherzellen aufs dichteste ausfüllen. Selbst in der Hornhaut des Auges wurden von Bürki solche Kristalle von Cystin nachgewiesen.

Durch die Ausscheidung von Cystin im Harn erhält derselbe reduzierende Eigenschaften, welche zu Verwechslung mit Glykosurie Anlass gegeben haben, und Fanconi hat dasselbe Krankheitsbild als nephrotisch-glykosurischen Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis beschrieben, aber nach den neuesten Untersuchungen von Freudenberg und Hottinger zugeben müssen, dass es sich ebenfalls um eine solche Cystindiathese gehandelt hat.

Ich hoffe Ihnen gezeigt zu haben, wie auch die Klinik und Pathologie in der Lage sind, einiges Licht in die verwickelte Chemie und Physiologie des Eiweisses zu werfen. Aus den funktionellen Störungen beim Ausfall einzelner Eiweisskörper wird ihre physiologische Bedeutung besonders deutlich. Es zeigt sich wie vielgestaltig das Eiweiss in die Lebensvorgänge eingreift und wie Störungen des Eiweissstoffwechsels die Quellen des Lebens bedrohen, insbesondere die Beziehungen des Organismus zu seinem unentbehrlichsten Lebenselement, zum Wasser.

Literaturverzeichnis

- Apitz K.: Die neuen Anschauungen vom Plasmacytom, dem sogenannten multiplen Myelom. Kliwo 1940, 1025.
- Die Störungen des Eiweissstoffwechsels bei Plasmacytomträgern, Kliwo. 1940, 1058.
- Bennhold H., E. Kylin und St. Rusznayak: Die Eiweisskörper des Blutplasmas 1938, Verlag von Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig.
- Butler und Montgomery: cit. bei Wuhrmann & Leuthard.
- Eakin, Snell und Williams: J. Biol. Chemistry 1940, 136, 801. (Biotin & Avidin).
- J. Biol. Chem. 1941, 140, 535.
- Elman R. und C. J. Heifetz: Experimental hypoalbuminemia. Its effect on the morphology, function, and protein, and water content of the liver; J. of exper. Med. 73, 417—430, 1941.
- Fanconi: Officina Wander 1940, S. 101. (Mehrnährschaden).
- Fibrinasthenie etc. Schweiz. Med. Wschr. 1941, Nr. 11.
- Glanzmann E.: Studien und Erfahrungen über Eiweissmilch, Inauguraldiss. 1914.
- Glanzmann E., H. Steiner und H. Keller: Konstitutionelle angeborene Afibrinogenämie und Fibrinopenie im Kindesalter, Schweiz. Med. Wschr. 1940, Nr. 51 und 52.
- Gutman A. B., D. H. Moore, E. B. Gutman et allied: Fractionation of Serum Proteins in Hyperproteinemia with special Reference to multiple Myeloma, J. of clin. Investigation 1941, 20, 765.
- Hamamoto E.: Untersuchungen über die aktive Sulfhydryl-Disulfid-Gruppe (SH/SS-Gruppe) im Milcheiweisskörper und ihre Bedeutung für die Ernährung des Säuglings, Monatsschr. f. Khlk. 1942, Bd. 91, S. 37.
- Hewitt: cit. bei Polonovski M. und M. F. Jayle: Etude biochimique des protéines plasmatiques, Sang 1941, 497—520.
- Holt E.: cit. bei Rietschel.
- Hottinger: Ueber Cystindiathese, Annales Paediatrici, 1941, 156, S. 257.
- Johanssen F.: Untersuchungen über die Hypoproteinämie beim Säuglingsekzem, Zeitschr. f. Khlk., 1942, Bd. 63, H. 3. S. 341.
- Kögl F. und Tönnis B.: (Biotin), Hoppe Seyler's Ztschr. 1936, 242, 43.
- Lichtwitz L.: Alkaptonurie, Handb. d. inn. Med. von L. Mohr und R. Staehelin, 2. Auflg., Bd. 4, I. Teil, 1926, S. 956.
- Pache: (Cystinkrankheit) Zeitschr. f. Khlk. 1940, 62, S. 1.
- Rietschel: Das alimentäre Fieber, Ergebn. d. inn. Med. 1934, Bd. 47, S. 185.

Rohr K.: Bluteiweisskörper und Knochenmarksretikulum, Helvetica med. Acta 1938, Bd. 5. S. 544.

Sahli: Schweiz. Med. Wschr. 1920, Nr. 50.

Schlittenhelm A.: Oedemkrankheit in Stepp Györgys Avitaminosen 1927.

Tscherkes L. A.: Proteinogene Toxikosen, Biochem. Ztschr. 1927, 182, 35.

Tscherkes und Dukler: Proteinogene Toxikose, Ztschr. f. Vitaminforschung 1937, 6, 227.

Ujsaghy: Mschr. Kinderheilk. 1939, 79, H. 1—2, 79.

Undritz: Helvetica Medica Acta 1938, Bd. 5.