

Sonderdruck
aus „Archiv für Kreislaufforschung“

Band XV · April 1949

Heft 1/6

Verlag von Dr. Dietrich Steinkopff, Frankfurt/M.

Aus der Universitäts-Augenklinik Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. R. Thiel)

Permeabilitätsstörungen der Kapillarmembranen als Ursache der essentiellen Hypertonie, des Alters-Diabetes und der Alters-Polyglobulie*)

Von Lothar Wendt

Mit 6 Abbildungen

(Eingegangen am 16. September 1948)

Problemstellung

Seit den klassischen Arbeiten meines Lehrers R. Rössle (32) über die allergischen Krankheiten und die seröse Entzündung wird der gestörten Membranpermeabilität als Krankheitsursache erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt. Für die krankhaft veränderte Kapillarmembranpermeabilität schlug Schürmann (38), ein Schüler Rössles, den Ausdruck „Dysorie“ vor (δυσωρία = die Grenze), der schnell Eingang in den medizinischen Sprachschatz gefunden hat. Da nun aber manchen Krankheiten eine vermehrte, anderen eine verminderte Membranpermeabilität zu Grunde liegt, besteht ein Bedürfnis nach einer unterschiedlichen Bezeichnungsweise für diese unterschiedlichen Störungen. Der Verfasser unterteilt darum die Dysorien in die Hyperporien mit gesteigerter, und die Hypoporien mit verminderter Membranpermeabilität (πυωρία = die Durchgängigkeit). Wir unterscheiden also:

Euporie	{	Hyperporie			kompensierte
		Hypoporie			dekompensierte

Während man sich bisher vorwiegend mit den Krankheiten beschäftigte, die auf einer krankhaft gesteigerten Membranpermeabilität beruhen (Hyperporien), wird die vorliegende Arbeit die Folgen untersuchen, die eine pathologisch verminderte Membranpermeabilität (Hypoporie) der Kapillarmembranen zur Folge hat. Es sind das Krankheiten, die erst um das 50. Lebensjahr auftreten. Zu ihnen gehören der rote Hochdruck, der Altersdiabetes und die Alterspolyglobulie. Diese Krankheiten treten meistens nicht einzeln, sondern in wechselnder Kombination miteinander vergesellschaftet und familiär gehäuft auf. Sie äußern sich immer in einer Erhöhung, niemals in einer Erniedrigung des entsprechenden Normalwertes. Immer ist es eine Hyperglukämie, eine Hypertonie, eine Hyperglobulie. Dabei verursacht die Krankheit selbst dem betreffenden Patienten oft nur wenig Beschwerden. Leiden und Sterben sind bestimmt durch die Arteriosklerose und ihre Folgen. Diese gemeinsamen Merkmale kennzeichnen die Krankheitsgruppe als eine Einheit und legen die Vermutung nahe, daß ein Kausalzusammenhang zwischen ihnen bestehen mag.

*) Als Vortrag im Kolloquium der Universitäts-Augenklinik Frankfurt/M. (Direktor: Prof. Thiel) am 16. 3. 1948 und in der Medizinischen Klinik Frankfurt (Direktor: Prof. Volhard) am 16. 7. 1948 gehalten.

Ehe man aber pathogenetische Zusammenhänge dieser Krankheiten untereinander untersuchen kann, muß die Pathogenese jeder einzelnen bekannt sein. Diese Voraussetzung ist erfüllt.

Die Untersuchungen Volhards (41) und seiner Schüler, Alwens' (2), Schürmanns (36) u. v. a. ergaben, daß der rote Hochdruck nicht nephrogen ist. Die Gefäßwand des alternden Menschen wird wasserärmer und dichter, (M. Bürger (7) und Mitarbeiter), ihre Dehnbarkeit, insbesondere ihre Querdehnbarkeit, nimmt ab (Reuterwall, Hiller und Scheel, O. Frank und Hochrein, Wezler (43)). Diese Einbuße an Querdehnbarkeit macht sich umso stärker geltend, je größer die auf der Gefäßwand lastende Spannung ist (Wezler (43)). Im weiteren Verlauf tritt dann eine Erhöhung des peripheren Gesamtströmungswiderstandes am Ende des arteriellen Systems durch Tonussteigerung der vegetativen Blutdruckzentren hinzu (Wezler und Böger (47)). Die Tonussteigerung in den Zentren von Hypophyse-Zwischenhirn hat auf sympathischem und humoralem Wege eine Produktionssteigerung pressorischer Substanzen (Adrenalin, Nephirin, Renin, Cortin, Sympathin u. a.) zur Folge, die wiederum über die sympathischen Endfasern die kleinsten Gefäße enger stellen. Dies ist in wenigen Worten nach heutiger Auffassung die Pathogenese der essentiellen Hypertonie (Henry Müller (25)).

Der Alters- oder Gegenregulationsdiabetes ist nicht pankreatogen. Es mangelt nicht am Insulin, es kommt nicht zur Glykogenverarmung wie beim jugendlichen Diabetiker. Im Cori-Kreis der Kohlehydrate liegt der Blutzucker lediglich auf einer höheren Nulllinie. Die Ursache dieser regulatorischen Hyperglukämie ist eine Tonuserhöhung in den vegetativen Zentren des Kohlehydrat-Stoffwechsels (Umber, Falta).

Der Cori-Kreis beschreibt den Kreislauf der Kohlehydrate:



* Über die Pathogenese der Alterspolyglobulie und Polyzythämie schreibt Heilmeyer zusammenfassend: Die gesicherten Tatsachen lassen sich einheitlich deuten, wenn man die Polyzythämie als Ausdruck einer erhöhten Einregulierung der Erythrozyten- und Hämoglobinwerte ansieht. Die Ursache der Störung wäre dann in einer Tonussteigerung in Hypophyse-Zwischenhirn zu suchen.

Der rote Hochdruck, die Alterspolyglobulie (bis zu ihrer extremen Steigerung einmal im Morbus Gaisböck, ein andermal im Vaquez-Osler) und der Altersdiabetes treten also familiär gehäuft bei demselben Menschentyp jenseits des 50. Lebensjahres auf und haben die gleiche Ursache, nämlich eine Steigerung im Tonus des betreffenden vegetativen Zentrums. Hier begann der Verfasser seine Untersuchungen, indem er sich die Frage vorlegte: Warum tritt gerade bei diesem Patiententyp immer um das 45. bis 50. Lebensjahr eine Tonuserhöhung in den vegetativen Zentren auf, und warum ist es immer eine Tonuserhöhung, niemals eine Tonuserniedrigung? Zwei Möglichkeiten kommen in Betracht: einerseits kann eine organische Erkrankung der Zentren ihren

Tonus steigern, wie etwa bei manchen Fällen von Enzephalitis, Zwischenhirntumor, Hypophysentumor, Commotio cerebri; andererseits kann der zentrale Tonus durch das Einstrahlen erhöhter Impulse von der Peripherie her erhöht sein. Nachdem eine organische Erkrankung der vegetativen Zentren bei den aufgezählten Erkrankungen des alternden Menschen fehlt, kann die zentrale Tonuserhöhung darum offenbar nur die Folge erhöhter Reize von krankhaften Veränderungen in der Peripherie sein. Dabei kann die zentrale Tonuserhöhung ihrerseits wieder krankhaft oder aber kompensatorisch zur Behebung des Krankhaften in der Peripherie sein.

Über die kompensatorische Bedeutung dieser Krankheiten des alternden Menschen

Für die kompensatorische Bedeutung der Tonuserhöhung beim roten Hochdruck, dem Altersdiabetes und der Alterspolyglobulie sprechen folgende Beobachtungen: Krankheiten erwecken meistens den Eindruck von etwas Unharmonischem, Ungeordnetem, oft Groteskem, man denke z. B. an Tumoren. Die Regulationsveränderungen bei den altersbedingten Krankheiten erscheinen aber keineswegs ungeordnet, sondern als weiterhin geordnete Regulation, die lediglich um eine höhere Nulllinie pendelt. Die Regulationen des alternden Menschen und des Patienten mit altersbedingten Krankheiten halten an diesen erhöht eingestellten Werten mit großer Zähigkeit fest: Ein Aderlaß setzt den Blutdruck beim roten Hochdruck, die Blutzellzahl und die Menge des zirkulierenden Blutes bei der Polyglobulie für kurze Zeit, die Insulininjektion den Blutzucker beim Gegenregulations-Diabetes kaum herab. Dann stellen sich die erhöhten Werte wie zuvor schnell wieder ein. Auf den kompensatorischen Charakter dieser Normwerterhöhungen weist weiterhin die Tatsache, daß niemals diese regulatorisch-erhöhten Werte selbst, sondern immer nur ihre Komplikationen Krankheitserscheinungen hervorrufen: Nicht der erhöhte Blutdruck, sondern das Versagen der Herzkraft oder die Ruptur des Blutgefäßes, nicht der erhöhte Blutzucker, sondern die Dekompensation des KH-Stoffwechsels in Form des diabetischen Komas, nicht die erhöhte Blutmenge der Polyglobulie beim *Gaisböck*, sondern die dadurch bedingte Blutungs- und Thrombosegefahr stellen das Krankhafte der altersbedingten Krankheiten dar. Der Patient mit einem essentiellen Hypertonus fühlt sich in den Grenzen seiner Krankheit nur dann wohl und leistungsfähig, wenn der Blutdruck den für ihn typisch hohen Wert hat. Dasselbe gilt für den hohen Blutzucker beim Alters-Diabetes, für die hohe Blutzellzahl bei der Alters-Plethora, für das Fettgewebe bei der Alters-Adipositas. Werden diese erhöht eingestellten Werte durch „therapeutische“ Maßnahmen gewaltsam gesenkt, so treten trotz der „Normalisierung“ des betreffenden Wertes Beschwerden auf, so z. B. nach gewaltsamer Blutdrucksenkung beim Hypertonus durch Aderlaß, bei Blutzuckersenkung durch Kohlehydrat-Entzug in der Nahrung, bei erzwungener Gewichtsabnahme des Adipösen durch Hunger. Die Beschwerden lassen erst dann nach, und die Leistungsfähigkeit des betreffenden Patienten stellt sich erst dann wieder ein, wenn der erhöhte Ausgangswert wieder erreicht ist.

Wenn aber die Tonuserhöhung in den vegetativen Zentren beim

roten Hochdruck, beim Gegenregulations-Diabetes, bei der Alterspolyglobulie kompensatorisch sind, welche Krankheiten in der Peripherie kompensieren sie dann?

Über die Physiologie der Regulationen des Blutdruckes, des Blutzuckers und der Menge von Erythrozyten und Hämoglobin

Um diese Frage zu beantworten, müssen wir zunächst untersuchen, welcher Zweck erfüllt wird, wenn der Blutdruck, der Blutzucker, die Blutzellzahl beim gesunden Menschen eine bestimmte Höhe einhalten. Der Sinn und Zweck des Blutkreislaufes mit allen seinen Normwerten und Partialdrucken für die verschiedenen Substanzen erfüllt sich im Stoffaustausch zwischen dem Kapillarblut und den Gewebesäften (Wezler (43)). Der Stoffaustausch im Kapillargebiet ist der einzige Zweck des Blutes und des Blutkreislaufes und das einzige Ziel aller Blut- und Kreislaufregulationen. Diesem Austausch zwischen dem Kapillarblut und den Gewebesäften ist als regulierende Schleuse die Kapillarwand zwischengelagert. Wie immer auch der Durchtritt der verschiedenen Stoffe aus dem Blute durch die Kapillarmembranen in die Gewebe erfolgen mag, ob durch Filtration oder durch Diffusion oder durch Osmose oder durch chemische Anlagerung an Bausteine der Kapillarmembran oder durch Löslichkeit eines permeierenden Stoffes in der Substanz der Kapillarmembran, immer wird die Größe und Geschwindigkeit, mit der ein Stoff durch irgendeinen Mechanismus durch die Membran wandert, beeinflußt und mitbestimmt werden durch die Differenz der Partialdrucke bzw. Konzentrationen des betreffenden Stoffes zu beiden Seiten der Membran. Daneben gibt es zahlreiche andere Faktoren, die den Stoffaustausch durch die Kapillarmembran beeinflussen (siehe u. a. Danielli (9) und E. Huf (19)). Sie alle spielen in jedem Falle mit. Die folgenden Betrachtungen beleuchten Beziehungen zwischen einzelnen dieser Faktoren: Änderung eines Faktors zieht Änderung eines anderen nach sich. Zahlreiche andere Faktoren bleiben bei diesen Vergleichen unverändert. Sie erscheinen gewissermaßen auf der linken und auf der rechten Seite der Gleichung in derselben Weise und heben sich damit auf. Aber auch qualitative Membranunterschiede müssen in Betracht gezogen werden!

Die Membranpermeabilität der Kapillaren ist nicht in allen Organen gleich groß, sondern zeigt Unterschiede. So z. B. ist nach Landis die Permeabilität der Leberkapillaren im Vergleich zu denen anderer Organe besonders groß. Unter der Voraussetzung eines gleichen Kapillardrucks und gleicher Membranfläche der durchströmten Kapillaren in verschiedenen Organen (beide Voraussetzungen sind im Organismus nicht erfüllt) würde der größeren Membranpermeabilität der Leberkapillaren ein größerer Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben in diesem Organ entsprechen. Auch diese qualitativen Unterschiede der Kapillaren verschiedener Organe sollen und können an dieser Stelle übergangen werden, weil sie immer nur den Stoffaustausch des jeweils untersuchten Organs, nicht aber den des ganzen Organismus bestimmen, auf den sich die folgenden Erörterungen allein beziehen.

Daher können wir unsere Aufmerksamkeit ganz konzentrieren auf diejenigen Faktoren, deren Wechselspiel wir jetzt betrachten werden.

Neben der Partialdruckdifferenz ist ein besonders wichtiger Faktor für den Stoffaustausch durch die Kapillarmembran deren Permeabilität. Wie groß die Permeabilität ist, können wir messen durch die Menge des permeierten Stoffes. Ergänzend müssen wir dabei hinzufügen, daß bei gleicher Menge die Permeabilität umso größer ist, je kleiner die Fläche war, je kürzer die Zeit war, und je geringer die Druckdifferenz war, welche der Vorgang nutzte. Dieser Gedanke lautet übersichtlich in mathematischer Form ausgedrückt:

$$\text{Gleichung 1:} \quad a = \frac{a}{F \cdot t \cdot (p_1 - p_2)}$$

wobei a die Permeabilität, a die permeierte Stoffmenge, F die Membranfläche (gemessen durch Zahl, Länge und Kaliber der Kapillaren), t die Zeit und $p_1 - p_2$ die Partialdruckdifferenz bzw. den Konzentrationsunterschied symbolisiert; dabei gibt p_1 den Druck im Kapillarraum, p_2 den Druck im außerkapillaren Gewebsraum an. Auch die Permeabilität ist im gesamten funktionellen Geschehen nur ein beiläufiger Faktor. Es wurde schon betont: entscheidend ist der Bedarf des Zellstoffwechsels. Ihm muß die Stoffmenge, die in einer bestimmten Zeit durch die zugeordneten Kapillaren permeiert, entsprechen, anders ist es mit dem Leben nicht vereinbar. Ist demnach der Zellstoffwechselbedarf gleich $\frac{a}{t}$, so lassen sich aus der obigen Gleichung leicht weitere Bedingungen für einen gesunden Zellstoffwechsel ablesen, wenn man jene entsprechend umbaut:

$$\text{Gleichung 2:} \quad \text{Bedarf} = \frac{a}{t} = a \cdot F \cdot (p_1 - p_2).$$

Das heißt: der Zellstoffwechsel wird umso geringer beliefert, je geringer die Permeabilität, die Kapillarfläche oder die Druckdifferenz ist, und umgekehrt. Diese Belieferung ist im sinnvoll funktionierenden Organismus dem Bedarf angepaßt.

Eine besondere Anpassung kann nötig werden durch eine Änderung auf der linken Seite der Gleichung: Plötzliche Funktionsbeanspruchungen erhöhen den Stoffwechselbedarf. Der Stoffwechselverbrauch erniedrigt sofort die Konzentration des Bedarfsstoffes im Gewebsraum (p_2) und erhöht damit das Konzentrationsgefälle vom Kapillarraum aus ($p_1 - p_2$). Das genügt erfahrungsgemäß jedoch nicht. Bekanntermaßen werden zugleich ruhende Kapillaren neu eröffnet und damit F erhöht. Bisweilen wird auch $p_1 - p_2$ weiter vergrößert durch Erhöhung des Blutdrucks, des Blutzuckerspiegels usw., wie wir das bei der Erregung des Sympathiko-Adrenalsystems kennen. Kurz, die Gleichung bleibt als Gleichung erhalten und offenbart damit das sinnvolle Zusammenspiel im Organismus.

Eine besondere Anpassung kann aber auch nötig werden durch eine Änderung auf der rechten Seite der Gleichung: Unter den Altersveränderungen nimmt die Permeabilität a der Kapillaren ab, nicht ebenso aber auch der Bedarf des Zellstoffwechsels. Der ständig verminderten Permeabilität entspricht im Alter eine ständige Erhöhung der Differenz $p_1 - p_2$: ein ständig erhöhter Blutdruck, Blutzuckerspiegel usw. Es kann kein Zweifel sein, daß sich hierin ein regulatorisches Walten ausdrückt:

die Gleichung bleibt als Gleichung erhalten und damit die Lebensfähigkeit. Die Erhöhung des Blutdrucks, Blutzuckerspiegels usw. im Alter ist ein sinnvoller Vorgang. Alle Faktoren der Gleichung 2 sind veränderlich durch physiologische und pathologische Einflüsse. Steigt der Wert von a (die aus dem Geweberaum abfließende Wassermenge) z. B. durch eine Körperarbeit, so muß die rechte Seite der Gleichung ebenso zunehmen. Dies trifft auch zu: Wir wissen, daß bei Körperbelastung die Kapillardurchblutung in dem belasteten Organ zunimmt. Damit wird aber der Faktor F in der Gleichung größer, das ist die Membranwandfläche in dem Raum, in dem a größer wurde. Daß bei einer Körperarbeit neben den Faktoren p_1 und F auch die Membranpermeabilität der Kapillaren zunimmt, wiesen für die Nierenpermeabilität G u k e l b e r g e r und S c h w e n d e r nach. So werden also Teilfaktoren der rechten Seite vergrößert, wenn durch die Bedürfnisse der Funktion die linke Seite der Gleichung größer wird, so daß die Menge des Wasserzustroms in die Gewebe dieselbe bleibt wie die des Wasserabflusses aus den Geweben. Über die Höhe des Blutdruckes, des Blutzuckers und der Blutmenge besagen diese Untersuchungen folgendes: Bei normaler Membranpermeabilität besteht zwischen dem Angebot an die Zelle und ihrem Bedarf dann ein optimales Gleichgewicht, wenn, um einige Beispiele zu nennen, der Blutzucker um 100 mg %, der mittlere Blutdruck um 100 mm Hg., die Erythrozytenzahl im cmm um 5 000 000 beträgt. Entsprechende, nur gering variierende Mittelwerte bestehen bei normaler Membranpermeabilität für zahlreiche andere, die Membran permeierende Substanzen. Beim gesunden Menschen haben die Konzentration dieser verschiedenen Stoffe im Blute (man spricht von der Höhe des Blutspiegels einer Substanz) und der Blutdruck einen jeweils charakteristischen Wert. Diese beim Gesunden recht konstanten Blutdruck- und Blutspiegelwerte für die jeweiligen Substanzen erfüllen nun aber keinen Selbstzweck, sondern sind nur ein Maß dafür, daß sie anzeigen, welcher Partialdruck erforderlich ist, um die betreffende, im Blute enthaltene Substanz mit der Geschwindigkeit und in der Menge durch die Membran zu treiben, daß die Zelle ihren Verbrauch an der betreffenden Substanz stets quantitativ und rechtzeitig decken kann. Streng genommen ist es darum unzutreffend, von der normalen Höhe des Blutdrucks oder des Blutzuckerspiegels oder eines anderen Blutspiegelwertes zu sprechen. Wenn die Zelle bei einem Blutzuckerspiegel von 100 mg % Glukosemangel leidet, so ist dieser Wert nicht mehr normal, sondern kennzeichnend für eine Störung im Kohlehydrat-Stoffwechsel. Wenn bei einem Blutdruck von 120/80 mm Hg die Wasserfiltration durch die Kapillarwand ins Gewebe zu gering wird, so ist für diesen Zustand der genannte Blutdruck nicht mehr normal, sondern der Ausdruck der gestörten Filtration. Der Blutdruck und der Blutspiegel der verschiedenen im Blut gelösten Substanzen haben daher nur dann eine für den gesunden Organismus kennzeichnende „normale“ Höhe, wenn der Austausch zwischen dem Blut und den Geweben bei diesen Normwerten ungestört ist. Und nur unter der Voraussetzung, daß bei normalem Blutdruck und bei normalen Blutspiegelwerten die Zellversorgung eine optimale ist, können wir einen Blutdruck von 120/80 mm Hg und Blutzuckerspiegelwerte zwischen 80 und 120 mg% als „normal“ bezeichnen. Ist jedoch die Zellversorgung behindert, z. B. durch eine

Permeabilitätsverminderung der Kapillaren entweder für Wasser oder für Glukose oder für Sauerstoff, so muß der Normwert der Konzentration des am Membrandurchtritt behinderten Stoffes (sein Partialdruck) im Blute erhöht werden, um die Druckdifferenz zwischen Blut und Geweben bzw. Zellinhalt zu erzeugen, die ausreicht, um die Permeabilitätsbehinderung auszugleichen. Bei einer Permeabilitätsbehinderung (Hypoporie) der Kapillaren für Wasser ist also nicht mehr der normale Blutdruck von 120/80 mm Hg, sondern ein entsprechend erhöhter Blutdruck, ein Hypertonus, normal. Bei einer Permeabilitätsbehinderung (Hypoporie) der Kapillarmembran für Glukose ist nicht mehr ein Nüchtern-Blutzucker von 80 bis 120 mg%, sondern ein entsprechend erhöhter, ein hyperglukämischer Blutzuckerwert, normal. Ist die Sauerstoffdiffusion durch die Kapillarmembranen behindert, so ist nicht mehr eine Ery-Zahl von 5 000 000 im cmm, nicht mehr ihre Hämoglobinbeladung von 80 bis 100 %, nicht mehr eine Gesamtblutmenge von etwa 5 Litern normal, sondern, dem Grade der Permeabilitätsbehinderung (der Hypoporie) entsprechend, erhöhte Werte, eine Polyglobulie.

Nach Gleichung 2 ergibt sich also:

1. Normale Membranpermeabilität (Euporie) \times normalem Blutdruck, Blutzucker, Blutbild = normale Zellfunktion (Zustand des gesunden Organismus).
2. Herabgesetzte Membranpermeabilität (Hypoporie) \times gesteigertem Blutdruck, Blutzucker, Blutbild = normale Zellfunktion (altersbedingte Krankheiten in kompensiertem Zustand.)
3. Herabgesetzte Membranpermeabilität (Hypoporie) \times normalem Blutdruck, Blutzucker, Blutbild = herabgesetzte Zellfunktion (altersbedingte Krankheiten in dekompenziertem Zustand).
4. Gesteigerte Membranpermeabilität (Hyperporie) \times normalem Blutdruck, Blutzucker, Blutbild = gesteigerte Zellfunktion (Zustand bei Allergie, Entzündung, renalem Diabetes).
5. Gesteigerte Membranpermeabilität (Hyperporie) \times herabgesetztem Blutdruck, Blutzucker, Blutbild = normale Zellfunktion (Kompensation des Zustandes von 4).

Der Punkt 5 lehrt, daß besonders bei jungen Menschen eine ständige Hypotonie, bzw. eine ständige Hypoglukämie, bzw. eine ständige Erniedrigung der Ery- und Hgb-Werte in gewissen Grenzen physiologisch sein kann, wenn nämlich bei dem betreffenden Menschen die Permeabilität der Kapillarmembranen für Wasser, bzw. für Glukose, bzw. für Sauerstoff ständig erhöht ist. Wollte man unter solchen Bedingungen als Arzt dennoch therapeutisch eingreifen, so wäre nicht die Hypotonie, nicht die Hypoglukämie, nicht die Anämie zu bekämpfen, sondern die Hyperporie der Kapillarmembranen für Wasser, bzw. für Glukose, bzw. für Sauerstoff.

Damit haben wir den Zweck erkannt, den eine bestimmte Höhe des Blutdrucks, des Blutzuckers, der Blutzellzahl für den Stoffaustausch zwischen dem Kapillar- und Geweberaum zu erfüllen hat.

Experimentelle Untersuchungen zum Nachweis eines erhöhten Kapillardrucks bei der essentiellen Hypertonie

Da in dieser Arbeit u. a. die Pathogenese des arteriellen Hochdrucks untersucht werden soll, hätten diese Beziehungen zwischen Kapillarblutdruck und Kapillarpermeabilität nur dann eine Bedeutung für das Problem, wenn eine entsprechende Beziehung zwischen dem kapillaren und dem arteriellen Blutdruck bestünde. Besteht sie aber? Schon beim Gesunden ist der Kapillar-Blutdruck in den verschiedenen Stromgebieten großen Schwankungen unterworfen, die oft unabhängig vom arteriellen Blutdruck sind. In einem kühlen Bade kann infolge Arteriolenkrampf der kapillare Blutdruck absinken, während der arterielle ansteigt (Landerer). Andererseits kann beim Kreislaufversagen und steigenden Venendruck der Kapillardruck ansteigen, während der arterielle Blutdruck absinkt. Bei der körperlichen Belastung eines Gesunden können dagegen zusammen mit dem Anstieg des arteriellen Blutdrucks die Kapillardurchströmung und der kapillare Blutdruck ansteigen. Dieses unterschiedliche Verhalten des kapillaren zum arteriellen Blutdruck hat manche Autoren zu der Auffassung geführt, daß die beiden Drucke keine Beziehung zueinander hätten. Eine solche Folgerung schießt aber weit über das Ziel hinaus. Die Beziehungslosigkeit des kapillaren zum arteriellen Blutdruck ist nur eine scheinbare und ergibt sich daraus, daß die Regulationen im arteriellen Teil des Gefäßsystems auf die Blutströmung, im kapillaren Teil auf den Stoffaustausch abzielen (Wezler 48 u. 49). Es ist darum leicht einzusehen, daß eine Kreislaufregulation, die eine Steigerung der Blutströmung bezweckt, den arteriellen Blutdruck zum Ansteigen bringt, während die Regulation der Kapillaren eine andere ist und darum die arterielle Blutdrucksteigerung abfängt. Entsprechendes gilt umgekehrt bei einer Steigerung des kapillaren Blutdrucks. Diese mögliche unabhängige Druckregulation in den beiden Gefäßsystemen widerlegt aber nicht die engen Beziehungen, die zwischen beiden bestehen. Der kapillare Druck wird allein von der *vis a tergo*, also vom arteriellen Blutdruck erzeugt und unterhalten. Von der Höhe des kapillaren Blutdruckes hängt die Höhe des Filtrationsdruckes ab, durch den das Wasser durch die Membran getrieben wird. Eine Abnahme der Kapillarmembranpermeabilität (Hypoporie) kann darum kompensiert werden durch Erhöhung des Filtrationsdruckes, d. h. des kapillaren Blutdruckes und durch Vergrößerung der Filterfläche, d. h. durch Vermehrung der Zahl der durchströmten Kapillaren und Vergrößerung ihres Kalibers. Beide Kompensationsmöglichkeiten werden bei der essentiellen Hypertonie verwendet. Wegen der starken Kapillarisation und Kapillarerweiterung erscheint der rote Hochdruck rot. Könnten wir in einem solchen Falle den durchschnittlichen Blutdruck in allen Kapillaren bestimmen, so würden wir feststellen, daß er in Proportion zum arteriellen Blutdruck steht und erhöht ist wie dieser. Warum wurde dieser Zusammenhang aber bisher nicht nachgewiesen? Drei Gründe lassen sich hierfür anführen: 1. weil es keine Methode einer exakten Kapillardruckmessung gibt oder geben kann (O. Müller (26). Die für den Gesunden angegebenen normalen Kapillardrucke schwanken zwischen 3—4 cm H₂O (Rajka) und 100—115 cm H₂O (Luisada) (bei unblutiger

Messung). Es ist verständlich, daß bei so großen Differenzen schon der normale Kapillardruckwert die Erkennung einer pathologischen Drucksteigerung, die innerhalb dieser Schwankungsbreite der normalen Drucke liegen können, schwer sein muß. 2. Der mittlere arterielle Blutdruck ist gleichsam die Grobeinstellung des Filtrationsdrucks im gesamten Kapillarsystem. Die Feineinstellung in einem jeden kleinsten Gefäßabschnitt wird durch arteriovenöse Anastomosen (Clara) und durch lokale Kaliberschwankungen der Arteriolen und Kapillaren (dem Glomus neuro-myo-arteriel nach Masson) im Einzelnen reguliert (Malmjac (24)). Im großen Durchschnitt stimmt diese Feineinstellung in der Einzelkapillare überein mit dem durch den mittleren arteriellen Blutdruck bestimmten durchschnittlichen Kapillardruck. In eng begrenzten Gefäßgebieten kann der Kapillardruck aber sehr erheblich abweichen vom Durchschnittsdruck, weil die Feinregulierung der Kapillare den Druck an die lokalen Bedürfnisse des von ihr versorgten Gefäßabschnittes anpaßt. Wir können nun aber den Kapillardruck mit unseren heutigen Meßmethoden immer nur an einigen wenigen Kapillaren zur selben Zeit bestimmen. 3. Aber selbst wenn wir diese Messung exakt durchführen könnten (was wegen mangelhafter Methodik keineswegs möglich ist), so würden wir einen veränderten Kapillardruck erhalten, weil die Messung selbst einen Reiz auf die Kapillarwand ausübt und dieser Reiz oft zu veränderter Kapillardurchströmung und einer Veränderung des Kapillarovolumens führt. Am Kapillarmikroskop läßt sich dies leicht verfolgen. Wir können also bestenfalls immer nur ungefähre Aussagen über die lokale Feinregulation des Kapillardrucks machen, die nicht mit dem durchschnittlichen Gesamtkapillardruck übereinstimmen und mit dem arteriellen Blutdruck nicht in Proportionalität stehen muß. Diese methodischen Schwierigkeiten des Nachweises der Beziehungen zwischen arteriellem und kapillarem Blutdruck dürfen nun aber nicht dazu führen, diese Beziehungen zu leugnen oder sie bei Betrachtungen über die Pathogenese des Bluthochdrucks zu vernachlässigen.

Der Verfasser ist mit der Konstruktion eines Kapillardruckmessers nach neuartigem Prinzip beschäftigt. Mit diesem Instrument soll bei Beobachtungen durch die Spaltlampe der Blutdruck in den Kapillaren der Conjunktiva gemessen werden. Vielleicht wird es mit einer solch verfeinerten Methode möglich werden, genauere Einblicke in die Druckverhältnisse des Kapillargebietes zu gewinnen.

Nachdem es also zunächst nicht möglich ist, durch direkte Messung den Nachweis eines erhöhten durchschnittlichen Kapillardrucks bei der essentiellen Hypertonie zu erbringen, muß man versuchen, diesen Beweis auf andere Weise zu führen: Ein erhöhter Kapillardruck muß die Kapillarwand erhöht belasten, muß also bei entsprechender Höhe oder bei zusätzlicher experimenteller Steigerung früher ein Reißen der Kapillarwände bewirken als der normale Kapillardruck des Gesunden. Dies läßt sich auf verschiedene Weise, z. B. durch das Rumpel (33) - Leedesche (22) Phänomen prüfen. Die bei Prüfung des Rumpel - Leedeschen Phänomens erzeugte venöse Rückstauung erhöht 1. den Kapillarinndruck und 2. durch Kapillardehnung die Kapillarwandspannung. Zahlreiche Forscher haben sich nun bemüht, diese qualitative Methode Rumpel (33) - Leedes (22) zu einer quantitativen auszubauen.

Methodik:

Nach dem Vorschlag von Hecht (16) verwendet man den Saugdruck, der unter einer auf die Haut aufgesetzten Saugglocke durch Sog mit einer Rekordspritze erzeugt wird. Der Luftraum unter der Saugglocke steht in Kommunikation einerseits mit der Ansaugspritze, andererseits mit einem Manometer. Der unter der Saugglocke herrschende Luftdruck kann also in mm Hg abgelesen werden. (Abbildung des Instrumentes bei Frischknecht). Das Kapillargebiet unter dem Hautbezirk, auf dem der kreisrunde Glockenrand aufliegt und drückt, ist einem Druck und einer Stauung ausgesetzt. Petechien, die unter oder in unmittelbarer Nachbarschaft des Glockenrandes auftreten, sind durch Druck bedingt und werden darum außer acht gelassen. In der Mitte des angesogenen Hautbezirkes wird aber durch Sog im wesentlichen nur der Gewebedruck vermindert, der Kapillardruck unverändert gelassen. Da wir aber durch unsere Untersuchungen gerade Rückschlüsse auf den herrschenden Kapillarinndruck ziehen wollen, müssen wir bemüht sein, diesen Innendruck durch unsere Messungen so wenig wie möglich zu verändern. Für die beabsichtigten Untersuchungen ist diese Saugmethode darum besonders geeignet.

Gemessen wird der „kritische Saugdruck“, bei dem nach einer Minute Saugzeit drei oder mehr Petechien in der Mitte der Saugfläche auftreten (von Borbely (5)).

Die Beschreibung des benutzten Instrumentes, der ausführlichen Methodik und eine kritische Betrachtung der gesamten Untersuchungsergebnisse wird demnächst Arnecke an anderer Stelle bringen.

Aus den zahlreich durchgeführten Messungen an Gesunden und Patienten mit verschiedenen Krankheiten werden herausgegriffen, weil hier besonders interessierend, fünf Gesunde zwischen 20 und 30 Jahren, fünf hypotonische Allergiker mit Urtikaria, Heuschnupfen, Asthma bronchiale zwischen 18 und 35 Jahren und fünf Patienten mit essentieller Hypertonie zwischen 50 und 66 Jahren.

Ergebnisse

Gesunde			Hypotoniker			essentielle Hypertoniker		
	Kritischer Saugdruck	RR		Kritischer Saugdruck	RR		Kritischer Saugdruck	RR
1.	100	130/90	1.	90	110/80	1.	40	240/140
2.	60	120/85	2.	140	90/60	2.	50	190/120
3.	120	120/80	3.	130	95/70	3.	50	245/120
4.	80	110/80	4.	100	100/75	4.	60	200/100
5.	100	120/85	5.	130	90/65	5.	40	210/125
Mittelwerte 92			122			48		
120/84			97/65			217/121		

Tabelle 1

Mit diesen Ergebnissen stimmen überein die Untersuchungen von Frischknecht (10), E. Diem, H. Hein u. a.

Was besagen nun diese Ergebnisse? Der kritische Saugdruck wurde bisher gemessen, um Aussagen über die Kapillarresistenz machen zu können. Bezeichnet man die Kapillarresistenz mit R, den Saugdruck mit p, die Saugzeit mit t, die Zahl der im Bereich der Saugfläche auftretenden Petechien mit n, den Proportionalitätsfaktor mit f, so stellt Frischknecht folgende Gleichung auf (modifiziert nach Holmgren und Lyttkens):

Gleichung 3:
$$R = f \cdot \frac{P \cdot t}{n}$$

Frischknecht glaubt nun, aus den drei Werten p , t und n die Kapillarresistenz berechnen zu können. Hierzu ist zweierlei zu sagen: Zunächst muß festgestellt werden, daß die obige Gleichung keine Gleichung ist. Wählen wir nämlich einen Saugdruck, bei dem bei beliebig langer Saugzeit keine Petechien auftreten, so daß $n = 0$ ist, dann muß nach obiger Gleichung die Kapillarresistenz $R = \infty$ sein. Wählen wir dagegen einen Saugdruck jenseits des kritischen Druckes, bei dem eine beliebige Zahl von Petechien auftritt, so daß n einen Wert über 0 hat, dann müßte nach obiger Gleichung die Kapillarresistenz R einen endlichen Wert haben. Die Kapillarresistenz derselben Kapillare kann aber nicht zur selben Zeit endlich und unendlich sein.

Der zweite Einwand: Außer der Kapillarresistenz, die Frischknecht (10) als Faktor in seine Gleichung aufnahm, haben aber noch zwei andere Faktoren Einfluß auf die Durchlässigkeit der Kapillarwand für Erythrozyten, nämlich 1. die Differenz zwischen dem Kapillarinndruck und dem Gewebedruck und 2. das Kapillarkaliber. Denn die Wandbelastungen bei Röhren mit verschiedenen Lichtweiten unter gleichem Innendruck verhalten sich wie die Rohrradien. Diese beiden Faktoren hat Frischknecht in seiner Gleichung vernachlässigt. Gegen die Verwendung der Petechienzahl als Faktor für die Errechnung der Kapillarresistenz muß man ebenfalls Einwendungen erheben. Will man nämlich Messungen dieser Art an verschiedenen Patienten miteinander vergleichen, so ist das Auftreten von Petechien in dem Hauptbezirk, der unter Saugdruck steht, nicht allein abhängig von dem Saugdruck und der Saugzeit und der Kapillarresistenz. Die Zahl der auftretenden Petechien hängt u. a. von der Dichtigkeit der Kapillarschlingen in dem untersuchten Hautbezirk ab und ist darum für die Beurteilung der Qualitäten von Kapillarwand und der Höhe des Kapillardrucks, die hier untersucht werden sollen, ohnehin ein sehr ungünstiges Maß.

Die Faktoren, die bei der oben vom Verfasser beschriebenen Methode Einfluß nehmen auf den Austritt von Erythrozyten aus der Kapillare und Bildung petechiöser Blutungen sind: 1. der Kapillarinndruck (p_1), 2. der Gewebedruck (p_2), 3. die Resistenz der Kapillarmembran (R) und 4. der Radius der Kapillare (r). Nennen wir den niedrigsten Saugdruck, bei dem nach 1 Minute Saugzeit zuerst Petechien auftreten, den „kritischen Saugdruck“ (p_k) und den Proportionalitätsfaktor f , so ergibt sich folgende Gleichung:

Gleichung 4:
$$p_k = f \cdot \frac{R}{r} = p_1 + p_2$$

Da der Verfasser in seinen Untersuchungen die Saugzeit konstant hielt, und die Zahl der auftretenden Petechien nicht bewertete, fallen diese beiden Faktoren im Gegensatz zu der Gleichung Frischknechts in der Gleichung des Verfassers aus. Dafür lehrt die Gleichung des Verfassers, daß der kritische Druck, bei dem zuerst Petechien auftreten, nicht allein von der Kapillarresistenz, sondern auch von dem Kapillardurchmesser und der Differenz zwischen dem Kapillar- und dem Gewebedruck abhängt. Wir sehen daraus, daß die oben angegebenen Ergebnisse und die zitierten Ergebnisse anderer Autoren, die denen des Verfassers entsprechen, Maßzahlen für einen Zustand sehr komplexer Natur sind. Dessen ungeachtet zeigt aber der Vergleich der Mittelwerte von kritischem Saug-

druck und Blutdruck, daß niederen Blutdruckwerten hohe kritische Saugdrucke und hohen Blutdruckwerten niedere kritische Saugdrucke entsprechen. Es ist dies ein Beweis für die Richtigkeit der Annahme des Verfassers, daß der mittlere arterielle Blutdruck in Proportionalität zum durchschnittlichen Gesamtkapillardruck steht. In dieser Weise gedeutet, werden die gemessenen Ergebnisse des Verfassers nach der von ihm angegebenen Formel verständlich, indem einem niedrigen Wert von p_1 ein hoher Wert von p^k , einem hohen Wert von p_1 ein niedriger Wert von p_k entspricht. Einem erhöhten Kapillardruck in der Pathogenese des roten Hochdrucks entspricht das häufige Auftreten von kapillaren Diapedesis-Blutungen bei dieser Krankheit. Der Kapillarwanddruck ist bei solchen Kranken offenbar so groß, daß er um ein Weniges unter dem Grenzwert liegt, von dem an die Kapillarwand für Erythrozyten undicht wird. Schon geringe Druckerhöhungen, wie wir sie durch Behinderung des venösen Abflusses erzeugen können, führen darum zu fohstichartigen kapillaren Blutungen (positives Rumpel-Leedesches Phänomen). Dieser Mechanismus einer venösen Abflußbehinderung kann sich beim Patienten mit rotem Hochdruck auch spontan entwickeln. An den weiten atonischen Venen treten nämlich gelegentlich plötzlich und unvermittelt Spasmen auf. „Man sieht diese Erscheinungen bei roten Hypertonikern kommen und gehen“ (Ottfried Müller (26), Band II, S. 567, Abb. 149). Sie müssen dieselbe Folge haben wie die venöse Abflußbehinderung bei Prüfung des Rumpel-Leedeschen Phänomens, d. h. also kapillare Diapedesis-Blutungen. Eine solche Pathogenese des roten Hochdruckes macht es verständlich, daß bei diesen Kranken das Rumpel-Leedesche Phänomen so häufig positiv ist, daß aber auch spontan oft kleinere Blutungen bei ihnen auftreten, als Netzhautblutungen, als kleine, flüchtige Apoplexien usw.

**Experimentelle Untersuchungen zum Nachweis einer verminderten
Kapillarmembranpermeabilität (Hypoporie) für Wasser
bei der essentiellen Hypertonie**

Die Saugmethode ergibt also einen indirekten Beweis für das Bestehen eines erhöhten Kapillardruckes bei der essentiellen Hypertonie.

Auch für die verminderte Wasserpermeabilität der Kapillarmembran beim Patienten mit essentieller Hypertonie läßt sich ein experimenteller Beweis erbringen. Kleben wir ein Canthariden-Pflaster (die Methode wird weiter unten geschildert) auf die Bauchhaut, so entwickelt sich nach einiger Zeit eine Blase. Bestimmt man diese „Blasenzeit“, so ergeben sich für den Gesunden verhältnismäßig konstante Zeiten. Verschiedene Krankheiten verändern sehr erheblich die Blasenzeit des Gesunden. Den Messungen an fünf Gesunden werden wieder die Werte von fünf Allergikern mit Hypotonie und fünf Patienten mit essentieller Hypertonie gegenübergestellt. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 2 zu ersehen.

Hiermit übereinstimmende Werte veröffentlichten Max Gänsslen (11) sowie Buday und Felédy (6). Je höher bei der essentiellen Hypertonie der Blutdruck ist, umso länger ist auch die Zeit bis zur Blasenbildung (O. Müller (26), Hübener). Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß noch andere Faktoren in die Blasenzeit eingehen als

Gesunde		Hypotoniker		essentielle Hypertoniker		
Blasenzeit in Stunden	RR	Blasenzeit in Stunden	RR	Blasenzeit in Stunden	RR	
1.	13	125/80	3	100/75	16	240/140
2.	7	100/70	4	100/70	14	230/140
3.	11	110/70	5	105/70	11	200/100
4.	10	130/85	3	90/60	15	200/100
5.	9	130/90	5	95/65	14	220/130
Mittelwert - 10	119/79		4	98/68	16	218/124

Tabelle 2

die Kapillarmembranpermeabilität für Wasser; z. B. die Reizbarkeit und Permeabilität der Haut, der Flüssigkeitsgehalt der Gewebe und die Lymphstromgeschwindigkeit in den Geweben. Immerhin ist aber einer dieser Faktoren die Kapillarmembranpermeabilität für Wasser. Die übereinstimmenden Befunde des Verfassers und anderer Autoren deuten darauf hin, daß der wesentliche Faktor, der die unterschiedliche Blasenzeit bei Hypotonikern und bei essentiellen Hypertonikern gegenüber den Gesunden bedingt, die veränderte Wasserpermeabilität der Kapillaren ist, die beim roten Hochdruck vermindert, bei der Hypotonie vermehrt ist.

Wenn wir also den Bedarf der Gewebe $\frac{a}{t}$ (in diesem Fall an Wasser) und die Filterfläche F (d. h. die Gesamtoberfläche aller durchströmten Kapillaren) als konstant voraussetzen, so ist

$$a = \frac{1}{p_1 - p_2}$$

d. h. je kleiner die Permeabilität der Kapillarmembran für eine bestimmte Substanz ist, um so größer ist die Druckdifferenz der Substanz zu beiden Seiten der Membran, je größer die Permeabilität, um so geringer die Druckdifferenz. Diese reziproke Proportionalität gilt in umgekehrter Lesart ebenso: je größer die Druckdifferenz, um so kleiner die Permeabilität, je kleiner die Druckdifferenz, um so größer die Permeabilität. Gelingt es uns also, die Druckdifferenz einer permeierenden Substanz zu beiden Seiten der Membran zu bestimmen (in absoluten oder relativen Werten), so können wir hieraus die Membranpermeabilität für diese Substanz errechnen. Am Beispiel des Altersdiabetes soll dies demonstriert werden.

Experimentelle Untersuchungen zum Nachweis einer verminderten Kapillarmembranpermeabilität (Hypoporie) für Glukose beim Alters-Diabetes

In derselben Weise wie für den Wasserdruck können wir die Gleichung 2 auch für die Beurteilung des Glukosepartialdruckes und des Sauerstoffpartialdruckes im Kapillargebiet verwenden. Wir setzen dann für den Faktor a die Menge des im Geweberaum verbrauchten Sauerstoffs bzw. der verbrauchten Glukose. Die Höhe des Faktors p_1 in der Gleichung 2 (das ist der Blutzuckerspiegel bzw. die kapillare Sauerstoffspan-

nung) muß dann bei gegebener Membranfläche abhängig sein von der Membranpermeabilität der Kapillaren für diese beiden Stoffe in der Weise, daß einer normalen Membranpermeabilität ein normaler p_i -Wert im Blute (d. h. normaler Blutzucker und normale Sauerstoffspannung in den Kapillaren), einer verminderten Membranpermeabilität ein erhöhter p_i -Wert im Blute (d. h. Hyperglukämie, Erhöhung der Blutzellzahl und des Hämoglobins), einer erhöhten Membranpermeabilität ein erniedrigter p_i -Wert im Blut entsprechen muß (d. h. niedere Hämoglobin- und Erythrozyten-Werte, niederer Blutzucker). Eine solche Deutung der Pathogenese des Alters-Diabetes müßte zur Voraussetzung haben, daß der Blutzucker stets höher gesteigert ist als der Gewebezucker. Demgegenüber müßte der Insulinmangel-Diabetes des Jugendlichen, dem keine Membranpermeabilitätsstörung, sondern ein Insulinmangel in den Geweben zu Grunde liegt, mit einer Erhöhung des Blutzuckers und des Gewebezuckers verknüpft sein. Denn die Kompensation des Insulinmangels erfolgt durch Steigerung der Glukose in der Zelle, wodurch nach dem Massenwirkungsgesetz die Geschwindigkeit der Glykogenbildung erhöht wird. Hierdurch wird der Insulinmangel bis zu einem gewissen Grade kompensiert. Diese Folgerungen aus der Theorie des Verfassers lassen sich nachprüfen.

Die Methoden der Blutzuckerbestimmung sind zu einer hohen Vollkommenheit entwickelt. Die Höhe des Blutzuckerspiegels beim Gesunden und bei den verschiedenen Diabetes-Formen unter wechselnden Versuchsbedingungen wurde darum vielfach untersucht und ist bekannt. Schwieriger dagegen und methodisch weitaus weniger vollendet sind die Gewebezuckerbestimmungen. Die größte Schwierigkeit hierbei bildet die Gewinnung von Gewebsflüssigkeit ohne Beimengung von Blut bei dem jeweils ausgewählten Patienten zu der jeweils bestimmten Zeit. Für die beabsichtigten Untersuchungen ist am brauchbarsten die Cantharidenblasen-Methode, die von M. Gänsslen (11) entwickelt wurde. Der Verfasser schildert sie in seiner im Archiv für innere Medizin erscheinenden Arbeit: „Über die Pathogenese verschiedener Diabetesformen.“

Untersucht wurden fünf gesunde Versuchspersonen, fünf jugendliche Patienten zwischen 15 und 32 Jahren mit einem Insulinmangel-Diabetes und fünf Alters-Diabetiker zwischen 50 und 66 Jahren. Die Jugend-Diabetiker benötigten alle Insulin, die Alters-Diabetiker kamen alle ohne In-

Ergebnisse:

Gesunde:

	Alter	RR	Nüchtern- Blutzucker	Nüchternge- webezucker	Urinzucker	Blasenzeit in Stunden
1.	30	125/80	92	107	⊙	13
2.	20	100/70	88	96	⊙	7
3.	22	110/70	85	78	⊙	11
4.	29	130/85	91	110	⊙	10
5.	25	130/90	100	104	⊙	9
Mittelwert	25	119/79	91	97	⊙	10

1,5 Liter Tee werden durch die Nieren als Urin in spätestens 3, oft schon in 1 Stunden ausgeschieden. Rest-N und Xantoprotein normal.

Insulinmangel-Diabetiker:

	Alter	RR	Nüchtern- Blutzucker	Nüchternge- webezucker	Urinzucker	Blasenzeit in Stunden
1.	17	105/70	268	295	5,2%	10
2.	28	100/60	429	481	7,1%	6
3.	35	110/65	240	277	3,3%	10
4.	31	115/70	370	367	7,7%	8
5.	20	100/70	316	360	6,3%	6
Mittelwert	26	106/67	325	356	5,9%	8

1,5 Liter Tee werden durch die Nieren in spätestens 3, oft schon in 1 Stunde ausgeschieden. Rest-N und Xantoprotein normal.

Alters-Diabetiker:

	Alter	RR	Nüchtern- Blutzucker	Nüchternge- webezucker	Urinzucker	Blasenzeit in Stunden
1.	58	225/110	208	148	Ø	13
2.	61	160/90	204	162	1%	17
3.	65	175/105	230	140	Ø	10
4.	63	170/90	200	140	Ø	11
5.	67	200/100	290	169	0,5%	49,5
Mittelwert	63	186/99	226	140	0,3%	20,1

Die Ausscheidung von 1,5 Litern aufgenommener Flüssigkeit dauert 4 Stunden oder länger, oft sehr viel länger.

Tabelle 3

sulin aus. Die Jugend-Diabetiker hatten bei hohem Blutzucker eine starke Glukosurie, die Alters-Diabetiker bei hohem Blutzucker eine geringe Glukosurie infolge erhöhter Nierenschwelle. Zwei von den fünf Alters-Diabetikern hatten bei Blutzuckerwerten um 200 mg% keinen Urinzucker.

Stellen wir die obigen Mittelwerte tabellarisch zusammen, so ergibt sich

	Nüchtern- blutzucker	Nüchtern- gewebezucker	Urin- zucker	Blasenzeit in Stunden
Gesunde	91	97	Ø	10
Insulinmangel-Diabetiker	325	356	5,9 %	8
Alters-Diabetiker	226	140	0,3 %	20,1

Errechnen wir aus Untersuchungen von Max Gänsslen, die er an 4 Gesunden, 20 Insulinmangel-Diabetikern und 4 Alters-Diabetikern durchführte, ebenfalls die Mittelwerte, so erhalten wir folgende Tabelle:

	Blutzucker	Gewebezucker
Gesunde	96	119
Insulinmangel-Diabetiker	187	211
Alters-Diabetiker	146	109

Gleichlautende Ergebnisse mit anderer Methodik veröffentlichten Barnát und Hetény (4). Die Untersuchungen von Gänsslen (11)

stimmen mit denen des Verfassers durchaus überein. Sie lehren, daß der Blut- und Gewebezucker beim Gesunden gering differieren, daß beim Insulinmangel-Diabetiker der Gewebezucker höher als der Blutzucker, beim Alters-Diabetiker der Blutzucker höher als der Gewebezucker ist. Weiterhin zeigt der Vergleich der Untersuchungen Gänssiens (11) und des Verfassers, daß beim Alters-Diabetes die Differenz zwischen Blut- und Gewebezucker umso größer ist, je höher der Blutzucker, d. h. also je größer die Permeabilitätsverminderung (Hypoporie) der Kapillarmembran ist.

Um nicht mißverstanden zu werden, sei aber betont, daß nicht ein jeder Diabetes, der nach dem 50. Lebensjahr entdeckt wird oder auftritt, ein Altersdiabetes in dem Sinne ist, daß er seine Ursache in einer durch pathologisches Altern bedingten Kapillarmembranpermeabilitätsverminderung für Glukose hat. Auch jenseits des 50. Lebensjahres kann ein Insulinmangeldiabetes auftreten. Die genaue Differenzierung der beiden Typen schildert der Verfasser in seiner im Arch. inn. Med. erscheinenden Arbeit „Über die Pathogenese verschiedener Diabetesformen“: An dieser Stelle sei nur soviel gesagt, daß man, wenn man die vergleichende Blut- und Gewebezuckeruntersuchung nicht durchführen kann oder will, in der erhöhten Nierenschwelle für Glukose ein wertvolles Symptom für das Vorliegen eines Altersdiabetes hat.

Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen sind also folgende:

	Wasser			Zucker		Kapillar- membran- permeabilität
	Blasen- zeit	Rumpel- Leede	kritischer Saugdruck		Differenz: Blutzucker- Gewebezucker	
Gesunder	normal	⊖	normal	Gesunder	1	normal
Hypo- toniker	verkürzt	⊖	erhöht	Pankreas- Diabetiker	< 1	vermehrt
essentiellerHyper- toniker	ver- längert	+	erniedrigt	Alters- Diabetiker	> 1	vermindert

Tabelle 4

Die entsprechenden quantitativen Untersuchungen der Sauerstoffspannung im Kapillarblut und in den Gewebesäften einerseits beim Gesunden, andererseits bei Patienten mit Alterspolyglobulie, Morbus Vaquez-Osler und Gaisböck konnte der Verfasser nicht durchführen, da ihm das für solche Untersuchungen erforderliche Instrumentarium fehlte.

Ergebnisse der Kapillar-Mikroskopie beim roten Hochdruck

Wenn aber die Pathogenese der essentiellen Hypertonie darin besteht, daß eine für Wasser verminderte Kapillarmembranpermeabilität durch eine Blutdruckerhöhung und Steigerung des Wasserfiltrationsdruckes kompensiert wird, so muß eine Bedingung erfüllt sein: Die Blutdrucksteigerung muß eine Steigerung des Kapillarwanddruckes des Blu-

tes zur Folge haben. Denn nur unter dieser Bedingung kann der erhöhte Blutdruck einen erhöhten Wasserfiltrationsdruck im Kapillargebiet erzeugen. Die vielfach vertretene Ansicht, daß die Blutdruckhöhe durch die Größe des Strömungswiderstandes in den Arteriolen bestimmt werde, kann beim roten Hochdruck nicht zutreffen. Ein Arteriolenasmus würde nämlich den Blutdruck nur stromaufwärts von den Arteriolen erhöhen, nicht aber stromabwärts von der Enge, im Kapillargebiet. Wir müssen darum fordern, daß die Blutdrucksteigerung bei dieser Krankheit durch eine Verengung jenseits des arteriellen Schenkels der Kapillaren zustande kommt. Diese Forderung wird beim roten Hochdruck nun auch tatsächlich erfüllt.

Die Netzhautarterien am Augenhintergrund sind nach Thiel (40) beim roten Hochdruck verbreitert und größer geschlängelt. Arterie und Vene sind fast gleich weit. Wir sehen das Phänomen der strotzend mit Blut gefüllten Kupferdrahtarterie. Die Arterienerweiterung läßt sich am Augenhintergrund bis zu den feinsten Arterienverzweigungen verfolgen. Insbesondere lehnt Ottfried Müller (26) den allgemeinen Arteriolenasmus beim roten Hochdruck ab. Dagegen besteht am Übergang des arteriellen Schenkels in den venösen (Ottfried Müller (26)) an vielen Kapillaren ein Ringspasmus. Ähnlich äußern sich Tsuji sowie Gomes.

Schon beim Gesunden besteht eine erhebliche Druckdifferenz zwischen dem arteriellen und venösen Kapillarschenkel (Lombard, Landis (21)), der nach Landis 43 bis 16 cm H₂O beträgt. Wenn auch das Hauptdruckgefälle im Abschnitt der Arteriolen liegt, so ist es zwischen dem arteriellen und venösen Kapillarschenkel keineswegs gering und für die Wasserbewegung so überaus bedeutsam, weil die Kapillarwand permeabel ist und das Wasser durch Filtration hindurchgedrückt wird. Beim roten Hochdruck wird dieser Filtrationsdruck nun offenbar aus folgenden Gründen noch gesteigert: 1. Der mittlere arterielle Blutdruck ist erhöht. 2. Ein allgemeiner Arteriolenasmus als Ursache dieser Blutdruckerhöhung fehlt (O. Müller (26), Vanotti). 3. Der arterielle Schenkel der Kapillare ist verengt, der venöse erweitert. 4. Am Übergang des arteriellen in den venösen Schenkel tritt an vielen Kapillaren ein Ringspasmus auf (O. Müller (26)). 5. Auch an den weiten atonischen Venen treten beim roten Hochdruck oft plötzlich und unvermittelt Spasmen auf.

O. Müller (26) und auch Vanotti sind der Ansicht, daß diese aktive Verengung des arteriellen Kapillarschenkels und die zirkularen Spasmen im venösen Teil zur Blutdruckerhöhung mit beitragen. Vanotti sagt sogar, daß die Kontraktion der Kapillar-Perizyten zu der Verengung des Gefäßlumens führt, die die Blutdruckerhöhung beim roten Hochdruck bedingt. Mehr noch als die Engstellung des arteriellen Kapillarschenkels müssen aber die Spasmen im Anfang der venösen Kapillare und an den Venen selbst den Kapillardruck erhöhen, die kapillare Strömungsgeschwindigkeit des Blutes stromaufwärts vom Spasmus, also vor allem im arteriellen Kapillarschenkel, vermindern. Storti (39) wies dies experimentell nach: Er injizierte Gesunden und Patienten mit rotem Hochdruck Fluoreszins in die Femoralarterie und bestimmte die Zeit bis zum Auftreten des Fluoreszins in der Kubitalvene. Beim Patienten mit rotem Hochdruck ist diese Zeit länger als beim Gesunden. Diese Strömungsverlängerung muß nach der besonderen Versuchsanordnung Stortis (39) eine vorwiegend kapillare sein.

An einer jeden Stelle des Gesamt-Gefäßquerschnittes ist aber die Summe aus Strömungsgeschwindigkeit und Gefäßwanddruck gleich der Herzleistung in der Zeiteinheit (die Reibungsenergie, die verloren geht, sei einmal vernachlässigt) (Wezler (43)). Wenn also unter sonst gleichen Bedingungen die Strömungsgeschwindigkeit in den Kapillaren abnimmt, so nimmt der Kapillarwanddruck entsprechend zu. Der Ringspasmus am Anfang der Venole erhöht also den Kapillarwanddruck. Ein zusätzlicher Kapillarspasmus muß den Kapillarwanddruck weiterhin steigern. Da aber der Kapillarwanddruck die Größe und Geschwindigkeit der Wasserfiltration durch die Kapillarwand bestimmt und somit der Venolenringspasmus und die Kapillarverengung beim roten Hochdruck die Wasserfiltration durch die Kapillarmembran steigern muß, folgt daraus, daß sowohl die Spasmen im Kapillar- und Venolengebiet als auch die Blutdrucksteigerung beim roten Hochdruck Regulationen zur Kompensation einer krankhaft verminderten Permeabilität der Kapillarmembranen für Wasser sind.

Die Mehrzahl der Leser dieser Arbeit werden Ärzte, die Minderzahl Physiologen oder Physiker sein. Der ärztlich denkende Leser wird aber dieser vorwiegend auf physikalische, anatomische und funktionelle Faktoren sich stützenden Beweisführung für die geschilderte Pathogenese der drei alternsbedingten Krankheiten vielleicht immer noch eine gewisse Skepsis entgegenbringen, weil er aus eigener Erfahrung weiß, daß die Fülle der möglichen Faktoren, die in den hier analysierten Zusammenhängen eine Rolle spielen mögen, so groß ist, daß immerhin die Möglichkeit bestünde, einen bestimmenden Faktor außer acht gelassen zu haben. Nur wenn der direkte Beweis erbracht werden könnte, daß eine Kapillarmembranerkrankung entweder zum Bluthochdruck oder zum Diabetes (usw.) mit experimenteller Sicherheit führt, wäre die Beweisführung lückenlos. Auch dieser direkte Beweis läßt sich erbringen, zwar nicht an einer Krankheit, die in dieser Arbeit ausführlich behandelt wird, die aber nach ihrer Pathogenese ebenfalls zu der Krankheitsgruppe der Hypoporien gehört. Es ist die diabetische Glomerulosklerose, die Kimmelstiel und Wilson 1936 erstmalig beschrieben. Sie tritt am häufigsten bei Fettleibigen jenseits des 50. Lebensjahres auf. Zwischen den Schlingenkapillaren der Glomerulie lagern sich bei solchen Patienten hyaline und fibrinoide Massen ab. Als Ursache dieser Krankheit wird eine Eiweiß-Stoffwechselstörung (Horst) mit allgemeiner Kapillarmembranerkrankung angenommen regelmäßig gekennzeichnet durch einen Diabetes melitus und einen Hypertonus. Die diabetische Glomerulosklerose ist also gewissermaßen die tödliche Verlaufsform der in dieser Arbeit beschriebenen Hypoporien.

Für einen erhöhten Wasserfiltrationsdruck im arteriellen Kapillarschenkel beim roten Hochdruck sprechen auch unsere Kenntnisse über die Wasserausscheidung der Nieren: Die Wasserausscheidung durch die Membranen der Glomerulusschlingen ist ein reiner Filtrationsvorgang, dessen Größe und Geschwindigkeit von zwei physikalischen Faktoren abhängt, nämlich der Höhe des Blutdrucks und der Permeabilität der Glomerulusemembranen. Dies läßt sich beweisen: Kühlt man die Niere im Tierversuch ab (Bickford und Winton), so erlöschen alle Sekretions- und Rückresorptionsvorgänge der Niere, sie wird praktisch ein reines Glomeruluspräparat. In einer solchen ab-

gekühlten Niere besteht bei konstanter Membranpermeabilität eine strenge Proportionalität der Menge und der Geschwindigkeit des ausgeschiedenen Harnes zur Höhe des Blutdruckes. Auch am lebenden Menschen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen erweist sich die Urinausscheidung als ein physikalischer Filtrationsvorgang (Ch. Jung (20)). Seine Größe und Geschwindigkeit werden bestimmt durch die Höhe des Blutdrucks in den Glomeruluschlingen und durch die Permeabilität der Glomerulusemembranen. Solange die Permeabilität der Membranen konstant ist, ist die Urinmenge abhängig von der Höhe des Blutdrucks (Colombi und Confalonieri (8)). Ist der Blutdruck konstant, so hängt die Urinmenge von der Membranpermeabilität ab (siehe Gleichung 2). Nimmt die Permeabilität der Glomerulusemembranen ab, so muß der Blutdruck ansteigen, wenn die ausgeschiedene Harnmenge dieselbe bleiben soll. Dieser Zustand besteht beim roten Hochdruck. Schon allein die Tatsache, daß beim Hypertoniker ebenso wie beim Gesunden ein Gleichgewicht zwischen Wasseraufnahme und -ausscheidung besteht, beweist, daß beim Hypertoniker die Membranpermeabilität vermindert ist, da eine Blutdrucksteigerung bei normalem Kaliber der Arteriolen ohne Permeabilitätsverminderung einen Diabetes insipidus hervorrufen müßte (siehe Gleichung 2). Die Erhaltung des Wassergleichgewichts zwischen Blut und Gewebe beim Hypertoniker kann nur dadurch erreicht sein, daß die Membranpermeabilität entsprechend vermindert ist.

Ergebnisse anatomisch-histologischer Untersuchungen an den Kapillaren

Wenn nun beim roten Hochdruck der Partialdruck des Wassers, beim Altersdiabetes der Partialdruck der Glukose, bei der Alterspolyglobulie der Partialdruck des Sauerstoffes im Kapillargebiet zunimmt, so muß nach der Gleichung 2 entweder die Filterfläche F oder die Membranpermeabilität kleiner werden, wenn die Gleichung eine Gleichung bleiben soll. Nachdem nun diese Krankheiten immer nur mit dem Altern auftreten und Gefäßwandveränderungen im Alter häufig sind, ist es naheliegend, zu fragen, ob vielleicht Gefäßwandveränderungen, die mit einer Abnahme der Kapillarmembranpermeabilität für Wasser, für Glukose, für Sauerstoff verknüpft sind, eine kompensatorische Erhöhung des Faktors p_i notwendig machen. An Altersveränderungen der die Größe und Geschwindigkeit des Stoffaustausches im Kapillarsystem bestimmenden Faktoren sind uns bekannt: 1. Die Vergrößerung der Kolloide (Marinesco, Rouzicka, Lumière, M. Bürger (7) und 2. Die Permeabilitätsverminderung der Kapillarmembranen (O. Müller (26), C. Dagliotti, V. Taglioni, Wezler (43), Apérias, Hofmeister, v. Möllendorf, McDougal, F. Weber, Marklund, Th. Lewis, Ribbert-Hamperl (30)). Zu 1. Die Teilchenzunahme der grob-dispersen Phase mit dem Altern betrifft die Kolloide des Blutes und der Gewebe in gleicher Weise. Die hierdurch bedingte Abnahme des Quellungsdruckes der Kolloide ist innerhalb und außerhalb der Kapillarmembranen annähernd gleich. Die Wirkung hebt sich darum auf. Zu 2. Jedoch muß die alternbedingte Permeabilitätsverminderung (Hypoporien) der Kapillarmembranen den Stoffaustausch und Flüssigkeitsstrom durch die Kapillarmembranen behindern. Hierdurch wird der erste und einzige Zweck des Kreislaufs überhaupt gestört.

Eine regelmäßige Erscheinung des physiologischen Alterns ist die Hyperplasie der subendothelialen Grundsubstanz sowie eine Elastikahyperplasie.

Diese Veränderungen sind beim roten Hochdruck im stärksten Maße ausgeprägt (Schürmann (38)). Schon Bartels nahm als Ursache des roten Hochdrucks darum eine Kapillarfibrose an. Eingehend beschreibt auch Kimmelstiel die Kapillarwandveränderungen beim Hochdruck. Vanotti schildert bei dieser Krankheit eine weiße Hülle, die die Kapillarschlinge umgibt und die einer Hyperplasie der Adventitia capillaris entspricht. Weiterhin beschreibt er Endotheldegenerationen und Kapillarnekrösen. O. Müller (26), sowie Tsuji bestätigen diese Befunde Vanottis. Es ist nicht überraschend, wenn derart veränderte Kapillarmembranen eine verminderte Durchlässigkeit für Wasser erkennen lassen. Sie ist nachweisbar an der Verlängerung der Blasenzeit nach der Methode von Gänsslen. Die starken Veränderungen der kleinen Gefäße beim Alters-Diabetes gehen u. a. aus der Häufigkeit der Retinitis diabetica bei dieser Krankheit hervor. Meyer, ein Schüler R. Rössles, beschreibt die Intimaveränderungen beim Diabetes genauer und ist der Ansicht, „daß bei Diabetes mit einer systemartigen Durchlässigkeitsstörung des Endothels zu rechnen ist...“.

Ganz entsprechend liegen die Zusammenhänge bei der Entstehung der Alterspolyglobulie und Polyzythämie: Die Polyzythämie ist eine Erkrankung des höheren Alters (Heilmeyer). Gefäßwandveränderungen insbesondere auch an den Kapillaren sind im höheren Alter eine häufige Erscheinung. Bei der Polyzythämie sind sie in besonders starkem Maße von Reznikoff, Foot und Bethea nachgewiesen worden. Eine solche Kapillarwandveränderung kann eine Permeabilitätsverminderung für einen oder mehrere oder alle permeierenden Stoffe zur Folge haben. Als Ursache der gesteigerten Erythropoese müssen wir nach allem, was wir über erythropoetische Reize wissen, einen inneren Sauerstoffmangel bei der Polyzythämie annehmen. Eine verminderte Permeabilität der Kapillärwände für Sauerstoff muß einen solchen inneren Sauerstoffmangel der Gewebe bedingen, der durch eine Erhöhung der Blutzellzahl und des Hämoglobins mit dem Erfolg einer Steigerung des Sauerstoffpartialdrucks im Kapillarraum kompensiert wird.

Die gemeinschaftliche Ursache der altersbedingten Krankheiten ist also eine Verminderung der Kapillarmembranpermeabilität, die über das physiologische Maß des Alterns hinausgeht. Daß es bei diesem pathologischen Alternsvorgang an den Kapillarwänden einmal zum roten Hochdruck, ein anderes Mal zum Alters-Diabetes, ein drittes Mal zur Polyglobulie kommt, beruht darauf, daß die Permeabilitätsbehinderung der Kapillarmembran sich nur auf eine permeierende Substanz beschränken kann, beim Hochdruck auf das Wasser, beim Diabetes auf Glukose, bei der Polyglobulie auf den Sauerstoff. Diese Ursache der altersbedingten Krankheiten macht nun auch die oben aufgezählten Eigentümlichkeiten dieser Krankheitsgruppe verständlich: Da es sich um einen gesteigerten Alternsvorgang an den Kapillarwänden handelt, können sie erst um das 50. Lebensjahr auftreten. Da die Kapillarwandveränderung dem roten Hochdruck, dem Altersdiabetes und der Polyglobulie gemeinsam zugrunde liegen, wird ihr oft kombiniertes Auftreten an demselben Konstitutionstyp und das familiär gehäufte Auftreten erklärlich. Es wird weiterhin verständlich, daß der Patient mit einer Alterspolyglobulie in späteren Jahren zusätzlich einen roten Hochdruck oder einen Alters-Diabetes entwickeln mag oder daß diese Krankheiten an demselben Patienten in anderer Reihenfolge auftreten. Die Erklärung hierfür besteht darin, daß das pathologische Altern die Per-

meabilität der Kapillarmembran zunächst für eine permeierende Substanz, in späteren Jahren für andere permeierende Substanzen vermindert.

Kompensiert wird diese Permeabilitätsbehinderung der Kapillarmembran durch eine Erhöhung des Partialdruckes des Stoffes im Kapillarblut, dessen Membranpermeation behindert ist: Die Behinderung der Wasserpermeation durch Erhöhung des kapillaren Blutdrucks im Krankheitsbild des roten Hochdrucks, die Permeationsbehinderung der Glukose durch Hyperglukämie im Krankheitsbild des Alters-Diabetes, die Permeationsbehinderung des Sauerstoffs durch Erhöhung der Erythrozyten- und Hämoglobin-Werte im Krankheitsbild der Alters-Polyglobulie und der Polyzythämie vom Typ Vaquez-Osler und Gaisböck. Der Reiz für diese kompensierende Regulation geht von den Geweben aus: Ihr Wassermangel bei einer Permeationsbehinderung der Kapillarmembranen für Wasser, ihr Glukosemangel bei einer Permeationsbehinderung für Glukose, ihr Sauerstoffmangel bei einer Permeationsbehinderung der Membranen für Sauerstoff wirkt als Reiz auf die entsprechenden vegetativen Zentren. Von ihnen wird dann der kompensierende Regulationsmechanismus in Gang gesetzt, den wir als Blutdruck-erhöhung beim roten Hochdruck, als Blutzuckererhöhung beim Alters-Diabetes, als Erythrozyten- und Hämoglobin-Vermehrung bei der Polyzythämie vor uns haben.

Über die Unterschiede zwischen dem physiologischen Altern und den altersbedingten Krankheiten

Bei den altersbedingten Krankheiten werden also aus der Vielzahl der Funktionsveränderungen, die das physiologische Altern mit sich bringt, bestimmte Funktionsstörungen verfrüht und quantitativ übertrieben ausgelöst. Darum lassen sich die physiologischen Alterserscheinungen auch nicht scharf von den altersbedingten Krankheiten trennen. Vielmehr bestehen fließende Übergänge zwischen beiden. Außer diesen allein quantitativen Unterschieden zwischen dem physiologischen und pathologischen Altern besteht aber ein qualitativer Unterschied: Das physiologische Altern der Kapillarwand vermindert ihre Permeabilität für alle permeierenden Stoffe etwa gleich stark und immer in denselben Lebensaltern. Das pathologische Altern bei den altersbedingten Krankheiten betrifft aber selektiv einen oder einige wenige Permeabilitätsmechanismen, so daß nur ein oder einige wenige Stoffe in pathologisch gesteigertem Maße in ihrem Membrandurchtritt behindert sind. Während also die ausgezogenen Kurven in den Abbildungen 1 bis 3 den Anstieg des Blutdrucks, der Erythrozyten- und Hämoglobinwerte und des Blutzuckers bei allen alternden Menschen anzeigen, gibt der gestrichelte Kurventeil in der Abbildung 1 den pathologischen Blutdruckanstieg nur beim Hypertoniker, in Abbildung 3 nur beim Patienten mit Polyglobulie, die gestrichelte Kurve in Abbildung 2 den pathologischen Verlauf der Blutzuckerkurve nur beim Alters-Diabetiker an. Was besagen nun diese Veränderungen der Membranpermeabilität der Kapillaren einerseits beim physiologischen Altern, andererseits bei den Krankhei-

ten des alternden Menschen (Hypoporien) über die Funktion der Kapillarmembran und die Art des Membrandurchtritts dieser Stoffe? Der Durchtritt des Wassers durch die Kapillarmembranen erfolgt zum größeren Teil durch Filtration (F. Volhard (41), Rein (28), Sarre 36)). Mit diesem Filtrationswasser sollen nach herrschender Lehre alle die Stoffe durch die Kapillarwand hindurchtreten, die im Wasser gelöst sind (sofern nicht andere Kräfte entgegenwirken, z. B. elektrische Ladung u. a.). Mit dieser Annahme könnte die Permeabilitätsverminderung des physiologischen Alterns noch in Einklang gebracht werden, denn sie betrifft das Wasser und die im Wasser gelösten Stoffe (soweit sie in dieser Arbeit beschrieben wurden) gleichzeitig und gleich stark. Bei den Krankheiten des alternden Menschen (Hypoporien) fehlt jedoch diese Übereinstimmung, indem entweder allein die Wasserpermeation oder die Glukosepermeation oder die Sauerstoffpermeation pathologisch stark gestört ist. Eine solche selektive Permeationsstörung ist nur dann möglich, wenn für diese Stoffe verschiedene Qualitäten der Kapillarmembranpermeabilität bestehen. Für den Resorptionsvorgang der Nährstoffe aus dem Darm sind solche unterschiedlichen Qualitäten der Membranpermeabilität nachgewiesen: Bei der Darmresorption wird z. B. die Glukose nicht mit dem Filtrationswasser aufgenommen, sondern sie passiert nach Veresterung an Phosphorsäure die Darmwand (E. Abderhalden (1)). Wir kennen also unterschiedliche Qualitäten der Permeabilität biologischer Membranen für das Wasser und der im Wasser gelösten Stoffe: Während das Wasser durch Filtration die Membran durchwandert, kann der Sauerstoff durch Diffusion, die Glukose auf dem Wege der Phosphorylierung die Membranwand durchsetzen (Krogh, Rein (28), E. Abderhalden (1)). Zwar haben wir den Permeationsmechanismus durch die Kapillarwände bisher für weniger kompliziert gehalten, indem wir annahmen, daß sie mit dem Filtrationswasser die Wand durchwandern (O. Rießer (31)). Die selektive Permeabilitätsstörung für Wasser beim roten Hochdruck, für Glukose beim Alters-Diabetes, für Sauerstoff bei der Alters-Polyglobulie zwingt uns aber zu der Folgerung, daß die Stoffwanderung durch die Kapillarmembran verschiedene Mechanismen benutzt, offenbar dieselben wie an den Zellmembranen der Darmwand. Nur unter dieser Voraussetzung können pathologische Membranveränderungen den Durchtrittsmechanismus eines einzelnen Stoffes stören und so zu den beschriebenen Krankheiten des alternden Menschen führen (essentielle Hypertonie, Gegenregulations-Diabetes, Alters-Polyglobulie).

Die Kapillarmembran ist demnach kein lediglich passiv sich verhaltendes Häutchen, dem etwa nur die Aufgabe zufiele, das Blut in seinen Kreislaufbahnen zu halten, sondern darüber hinaus ist sie ein hochaktives Organ mit zahlreichen, differenzierten Funktionen. Und eben wegen dieser hohen Differenzierung und der Vielfalt der Funktionen kann dieses dünne Häutchen auf die verschiedenste Art erkranken. Drei der Erkrankungen werden in dieser Arbeit genauer besprochen, die Permeabilitätsvermindierungen für Wasser, Glukose und Sauerstoff.

Über die Kapillarmembranveränderungen des physiologischen Alterns und ihren Einfluß auf die Regulationen

Bisher wurde das pathologische Altern der Gefäßwände untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß es mit einer Permeabilitätsverminderung (Hypoporie) der Kapillarmembranen für einen oder einige Stoffe verknüpft ist. Klinische Erfahrungen und histologische Untersuchungen lehren aber, daß auch das physiologische Altern nach dem 50. Lebensjahr zu regelmäßigen Intimaverdickungen führt (Th. Lewis, Ribbert-Hampel (30)). Wenn solche physiologischen Altersveränderungen der Kapillarmembranen ebenfalls mit einer Permeabilitätsverminderung einhergehen, dann müssen der Blutdruck, der Blutzucker und die Blutzellzahl bei jedem alternden Menschen ansteigen. In dieser Hinsicht würde sich dann das physiologische Altern vom pathologischen nur quantitativ unterscheiden.

Zur Untersuchung dieser Frage wurden bei jeweils fünf gesunden Menschen in den verschiedenen Lebensaltern der Blutdruck, die Blutzuckerwerte nach Zuckerbelastung sowie die Erythrozyten- und Hämoglobinwerte gemessen. Die Mittelwerte dieser jeweils fünf Messungen wurden zu Kurven in den Abb. 1 bis 3 zusammengesetzt (ausgezogene Linie). Die Blutdruckkurve (Abb. 1) zeigt vom 1. bis zum 70. Lebens-

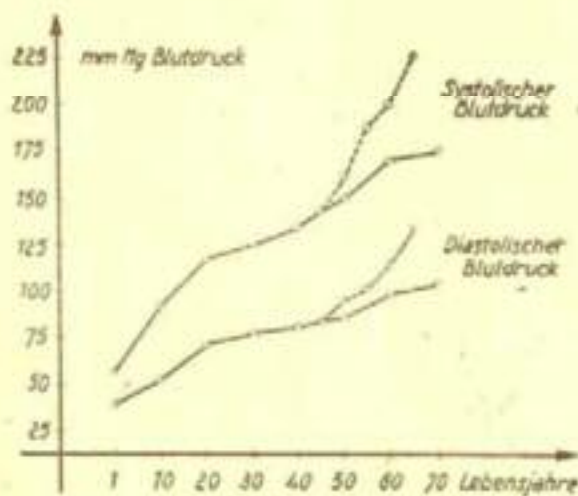


Abb. 1

jahr einen Anstieg der systolischen und diastolischen Werte. Der Anstieg ist aber nicht in allen Lebensaltern gleich: Vom 1. bis zum 20. und vom 50. bis zum 70. Lebensjahr ist der Anstieg steiler, während er zwischen dem 20. und 50. nur gering ist. Nach dem zuvor Gesagten müssen wir also folgern, daß die Permeabilität der Kapillarmembranen für Wasser mit zunehmendem Alter ständig abnimmt, und zwar schneller bis zum 20. Lebensjahr, dann langsamer bis zum 50. und dann wieder schneller bis zum 70. Lebensjahr. Diese Folgerung wird durch Beobachtungen am gesunden und kranken Menschen durchaus gestützt: Im 1. Lebensjahrzehnt ist physiologisch der Hautturgor und Flüssigkeitsgehalt der Gewebe sowie die Strömungsgeschwindigkeit der Lymphe in den Geweben groß, ebenso die Neigung zu exsudativen Reaktionen der Haut,

der Schleimhäute und der serösen Häute auf physiologische und pathologische Reize als Ausdruck hoher Membranpermeabilität. Trotz des niedrigen Blutdrucks im Kindesalter ist die Versorgung der Gewebe und der Zellen mit den Nährstoffen des Blutes eine so günstige, daß nicht nur die Zellfunktionen optimal sind, sondern auch das starke Zellwachstum im Kindesalter ermöglicht wird. Diese Beobachtungen sprechen für eine hohe Kapillarmembranpermeabilität in früher Jugend.

Mit der Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit vom 1. bis 20. Lebensjahr nimmt die Membranpermeabilität ab. Wir erkennen dies daran, daß der Hautturgor abnimmt, die Neigung zu exsudativen Reaktionen bei den meisten Menschen verschwindet (nämlich die exsudative Diathese, der Milchschorf, die Neigung der Kinder zu Katarrhen aller Schleimhäute). Nur bei einigen wenigen bleibt auch nach dem 20. Lebensjahr eine Neigung zu gesteigerter Exsudation von Flüssigkeit aus dem Blut ins Gewebe bestehen oder tritt neu auf, und zwar bei den Menschen, die an allergischen Krankheiten leiden (Urtikaria, Heuschnupfen, Asthma, allergische Durchfälle, allergische Ekzeme u. a.). Es ist nun sehr auffällig und stimmt mit dieser Deutung der Beziehung zwischen Blutdruckhöhe und Kapillarpermeabilität überein, daß gerade die Allergie mit großer Regelmäßigkeit mit einem niedrigen Blutdruck verknüpft ist (siehe Tabellen 1 und 2, Kolumne 2). Die vermehrte Kapillarpermeabilität (Hyperporie) für Wasser ist bei der Allergie offenbar das Primäre. Um dieser Störung entgegenzuwirken, senken die Kreislaufregulationen den Blutdruck. Der Wasserdruck auf der vermehrt durchlässigen Kapillarmembran (z. B. verkürzte Blasenzeit, Tabelle 1, Kolumne 2) wird dadurch gemindert und die Membranstörung kompensiert.

Zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr bleibt der Blutdruck annähernd konstant. Die Steigerung des mittleren Blutdrucks ist nur gering in dieser Zeit. Nach Gleichung 2 darf man also folgern, daß die Membranpermeabilität in diesen Jahren sich nur wenig vermindert. Um das 50. Lebensjahr tritt dann wieder ein deutlicher Knick in der Kurve auf: Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck steigen erneut an. Wenn man diesen Anstieg auf eine entsprechend starke Permeabilitätsabnahme der Kapillaren für Wasser zurückführen will, so sollten entsprechende Veränderungen bemerkbar werden, die in diesem Lebensalter auftreten. Solche Beobachtungen sind bekannt. Um das 50. Lebensjahr beginnt der Hautturgor so stark abzunehmen, daß die welke Haut des alten Menschen entsteht. Aber auch die Allergiker, die noch bis zum 50. Lebensjahr an ihren Erscheinungen erhöhter Kapillarpermeabilität litten, verlieren diese jenseits des 50. Lebensjahres mehr und mehr, die Heftigkeit und die Häufigkeit des Asthmas, der Urtikaria, allergischer Durchfälle u. a. exsudativer Erscheinungen werden geringer. Mit angenäherter Genauigkeit kann man also die Alterskurve des Blutdrucks, wie sie die Abb. 1 zeigt, als die Alterskurve der Kapillarmembranpermeabilität für Wasser bezeichnen.

Eine Abnahme der Membranpermeabilität der Kapillaren mit zunehmendem Alter läßt sich für die Glukose ebenfalls nachweisen. Die Versuche werden in folgender Weise angestellt: Bei je fünf gesunden Menschen im 10., 40. und 70. Lebensjahr wurde zunächst der Nüchternblut-

zucker bestimmt. Sodann wurde eine Zuckerbelastung mit 1 g Glukose pro kg Körpergewicht durchgeführt und der Blutzucker danach alle 30 Minuten bestimmt. Die Mittelwerte dieser Untersuchungen wurden in der Abb. 2 (ausgezogene Kurve) dargestellt. Diese Kurven lehren, daß mit zunehmendem Alter ansteigt 1. der Nüchternblutzucker, 2. die Hyperglukämie nach Blutzuckerbelastung und 3. die Dauer der Hyperglukämie nach Blutzuckerbelastung. Wenn wir nun davon ausgehen, daß das Altern die Kapillarmembranpermeabilität für Glukose vermindert (dies wurde von G. Dagliotti und V. Taglioni erwiesen), so müssen diese mit dem Altern einhergehenden Blutzuckeränderungen als Kompensationen im KH-Stoffwechsel erscheinen. Denn eine Permeabilitätsverminderung der Kapillarmembran für Glukose muß dadurch ausgleichbar sein, daß die Konzentration des Blutzuckers gesteigert und die Dauer der alimentären Hyperglukämie verlängert wird. Einer solchen Regulation zwecks Kompensation vermindert glukosepermeabler Kapillarmembranen entspricht die Altersveränderung der Blutzuckerkurven in der Abb. 2.

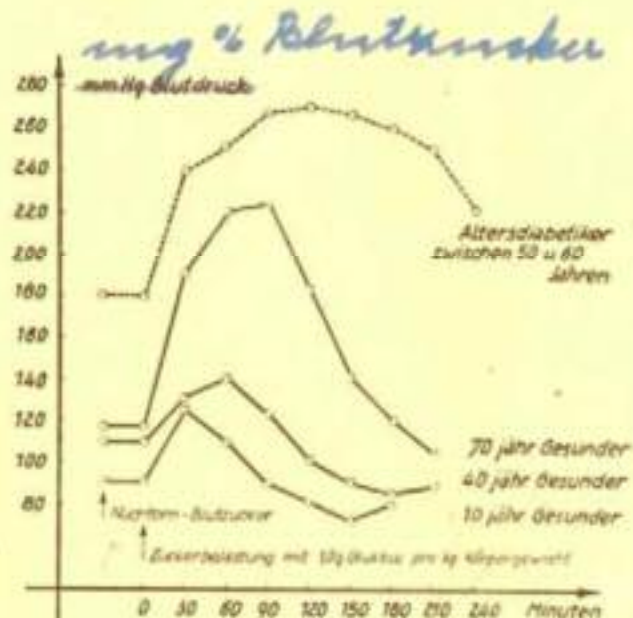


Abb. 2

Einen ähnlichen Verlauf wie die Blutdruckwerte zeigen auch die Werte für Erythrozytenzahl und Hämoglobin mit zunehmendem Alter (Abb. 3): Sobald die prænatal erhöhten Werte des Neugeborenen abgesunken sind, stellen sie sich im 1. Lebensjahr auf 4 500 000 Erythrozyten und 75 % Hämoglobin ein. Sie steigen dann, ähnlich wie die Blutdruckwerte, bis zum 20. Lebensjahr schneller, bis zum 45. langsamer und danach wieder schneller an. Von der Zahl der Erythrozyten und der Menge des Hämoglobins wird (u. a.) die Höhe der Sauerstoffspannung und von dieser wieder der auf den Kapillarwänden lastende Sauerstoffdruck bestimmt. Nachdem die oxydativen Stoffwechselfvorgänge mit zunehmendem Alter abnehmen, kann ein etwaiger Anstieg der Sauerstoffspannung des Kapillarblutes nur erklärt werden mit einer entsprechenden Ab-

nahme der Kapillarmembranpermeabilität (Hypoporie) für Sauerstoff. Parallelen hierfür sind uns bekannt, z. B. als Vermehrung der Erythrocyten und des Hämoglobins bei Menschen, die längere Zeit in großen Höhen leben. Die Ursache dieser Hämopoese ist der Sauerstoffmangel der Zelle. Einen eben solchen Sauerstoffmangel muß aber auch die Permeabilitätsverminderung der Kapillarmembranen für Sauerstoff bedingen.

Die Abnahme der Kapillarmembranpermeabilität für O_2 mit zunehmendem Alter geht nach Max Bürger (7) daraus hervor, daß die Differenz der Sauerstoffspannung der Alveolairluft und des arteriellen Blutes einerseits sowie des Kapillarblutes und der Gewebesäfte andererseits zunimmt.

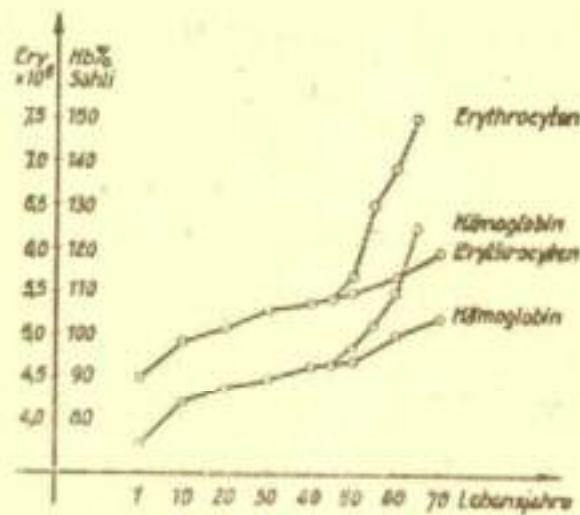


Abb. 3

Sowohl die physiologischen Alterserscheinungen als auch die altersbedingten Krankheiten treten erfahrungsgemäß in dem Lebensalter auf, in dem die Funktion der Sexualorgane mehr und mehr erlischt. Die Sexualhormone fördern die Kapillardurchblutung, steigern die Membranpermeabilität und regen den Zellstoffwechsel an (Ratschow (27), L. Wendt (42)). Der Ausfall der Sexualhormone geht darum u. a. mit einer Verminderung der Membranpermeabilität einher. Die Abnahme der Sexualhormone im Blut und das Auftreten der altersbedingten Krankheiten um das 50. Lebensjahr sind darum sicherlich kein nur zufälliges Zusammentreffen.

Es ergibt sich also:

1. Die Kapillarmembranpermeabilität für zahlreiche Stoffe nimmt mit steigendem Alter ab (Hypoporie).
2. Dennoch laufen alle Zellfunktionen unbehindert weiter. Das ist nur möglich, wenn die Permeabilitätsverminderung durch Regulationen ausgeglichen wird.
3. Wir stellen fest, daß eine solche Kompensation in der Erhöhung des Blutdruckes und der Partialdrucke der im Blut gelösten Stoffe bestehen könnte.

4. Die Untersuchungen ergaben, daß solche Erhöhungen des Blutdrucks und der Partialdrucke der im Blut gelösten Stoffe mit zunehmendem Alter eintreten.
5. Eine andere Erklärung der mit dem Altern einhergehenden Blutdruck- und Partialdrucksteigerungen läßt sich nicht finden. Wir dürfen darum folgern, daß die Drucksteigerungen Kompensationen einer verminderten Membranpermeabilität sind.

In mathematischer Gleichung lautet diese Beziehung zwischen der Membranpermeabilität des Alters und der Jugend folgendermaßen:

$$\text{Gleichung 6.} \quad \frac{s}{s'} \frac{(\text{Alter})}{(\text{Jugend})} = \frac{\frac{n}{i \cdot F \cdot (p_1' - p_2')}}{\frac{1}{i \cdot F \cdot (p_1 - p_2)}} = \frac{p_1 - p_2}{p_1' - p_2'} = \frac{p_1 - p_2}{p_1' - p_2'}$$

Das bedeutet: Bei gleichem $\frac{n}{i}$ (Gewebsbedarf in der Zeiteinheit) und bei gleichem F (Oberfläche aller durchströmten Kapillaren) sind die Permeabilität der Kapillarmembranen für eine Substanz und der Druckunterschied dieser Substanz zu beiden Seiten der Membran zu allen Zeiten des Lebens einander umgekehrt proportional (Kompensationszustand vorausgesetzt).

Über andere, durch verminderte Membranpermeabilität verursachte Krankheiten

Das Altern vermindert nun aber die Permeabilität der Kapillarmembranen nicht nur für die Stoffe, die in dieser Arbeit untersucht wurden (Wasser, Glukose und Sauerstoff), sondern wahrscheinlich für viele andere Stoffe in gleicher Weise. Man darf darum aus der Gleichung 2 folgern, daß es noch eine große Anzahl anderer altersbedingter Krankheiten gibt, die durch die Permeabilitätsverminderung der Membranen für andere Stoffe hervorgerufen werden. Diese in ihrer Pathogenese bisher unbekannteren Krankheiten lassen sich aus der obigen Gleichung voraussagen. Auch altern nicht nur die Kapillarwände, sondern alle Membranen, durch die ein Stoffaustausch stattfindet. Wir müssen darum auch mit altersbedingten Krankheiten an anderen Membranen rechnen: Als Ursache des Glaucoma chronicum simplex hat *Norden* eine Permeabilitätsverminderung der Membran des Glaskörpers nachgewiesen. Die Untersuchungen *Thiels* und seiner Schüler bestätigen diese Pathogenese des Glaukoms.

Aber auch die Permeabilität der Zellmembranen selbst ist veränderlich und mag mit dem Altern abnehmen. Auch pathologische Permeabilitätsveränderungen werden an den Zellmembranen vorkommen. Der direkte Nachweis einer krankhaft verminderten Membranpermeabilität an der lebenden Zelle, etwa der Nerven- oder Muskelzelle stößt zur Zeit noch auf unüberwindbare technische Schwierigkeiten. Wir müssen darum an die Möglichkeit einer solchen Pathogenese den-

ken, um die Krankheitsursache aus ihren Folgen für die Zellfunktion zu schließen. Hier öffnet sich der ärztlichen Forschung noch ein großes und fruchtbares Neuland.

Der Regulationsmechanismus des Wassers, der Glukose, des Sauerstoffs

Der Zweck der Regulation besteht darin, den Bedarf der Zelle an Wasser, an Glukose, an Sauerstoff (und anderen Stoffen) zu decken. Der Impuls zu dieser Regulation geht darum von der wasserbedürftigen, der glukosebedürftigen, der sauerstoffbedürftigen Zelle aus. Die Impulsintensität ist dabei immer von der Zellart am stärksten, deren Bedarf an der betreffenden Substanz am größten ist: Da der Wasserbedarf der Nieren der größte ist, nach Volhard $\frac{1}{2}$ der zirkulierenden Blutmenge, gehen die stärksten Impulse für eine vermehrte Wasserzufuhr zur Zelle (durch Ausschüttung von Renin aus den Nierenepithelien ins Blut mit konsekutiver Blutdrucksteigerung) von der minderdurchbluteten Niere aus. Da der Glukosebedarf der Herzmuskelzellen der größte ist, gehen die stärksten Impulse für eine vermehrte Glukosezufuhr zur Zelle durch Ausschüttung von Glukauxin aus den Herzmuskelzellen ins Blut mit konsekutiver Blutzuckersteigerung (näheres über Glukauxin bei L. Wendt, Arch. Inn. Med. 1949 Heft 3) von der Glukosemangel leidenden Herzmuskelzelle aus. Entsprechendes gilt für den Impuls einer vermehrten Sauerstoffzufuhr zur Zelle. Dies geht aus folgenden Versuchen hervor: Wird eine Nierenarterie gedrosselt oder unterbunden, so steigt der Blutdruck, wird die minderdurchblutete Niere aber exstirpiert, so sinkt der Blutdruck wieder zur Norm. Eine Exstirpation beider Nieren führt nicht zum Bluthochdruck (Volhard, Hartwich). Jede Minderdurchblutung der Nieren, gleichgültig ob durch physiologische, pathologische oder experimentelle Veränderungen ausgelöst, führt zur Blutdrucksteigerung durch Ausschüttung eines Wirkstoffs aus der minderdurchbluteten Niere, den Hessel Renin nannte. Der Impuls zur Steigerung der Wasserfiltration im Kapillargebiet kann also nur entstehen und entsteht nur, wenn Zellen im Organismus vorhanden sind, die Wassermangel leiden (z. B. die in der Blutzufuhr gedrosselte Niere). Werden die Wassermangel leidenden Zellen aus dem Körper entfernt (z. B. durch Exstirpation der gedrosselten Niere) oder durch Aufhebung des Wassermangels (z. B. durch Freigabe der Drosselung), so verschwindet bzw. erlischt der zelluläre Impuls für eine vermehrte Wasserzufuhr zur Zelle, es erlischt die Reninausschüttung aus den Nierenzellen. Die Entfernung beider Nieren erzeugt aber keinen Wassermangel in irgendeiner Zellart des Körpers. Darum kann auch nicht der Impuls für eine Steigerung der Wasserfiltration im Kapillargebiet entstehen, eine Blutdrucksteigerung bleibt also aus.

Es muß aber betont werden, daß die Minderdurchblutung der Nieren, die als Ursache des Bluthochdrucks besonders Goldblatt und Houssay in den Vordergrund stellen, nur einer von vielen Sonderfällen ist. Allgemein gesprochen, entsteht immer dann ein Hochdruck, wenn außerhalb der Kapillarmembranen, also in den Geweben und Zellen, Wassermangel auftritt. Dieser ist natürlich oft durch eine Durchblutungsstörung des betreffenden Gewebes bedingt, aber keineswegs immer: Besteht nämlich eine Permeabilitätsstörung der Kapillarmembranen für Wasser, so entsteht ein Wassermangel der Gewebe auch bei gleichbleibender, ja selbst bei vermehrter Durchblutung.

In seiner Arbeit „Über die Pathogenese verschiedener Diabetesformen“ hat der Verfasser den Nachweis erbracht, daß auch der Impuls für die Glukoseregulation von der glukosebedürftigen Zelle ausgeht. Überträgt man nämlich von einem Diabetiker Blut auf einen nüchternen Gesunden, so steigt bei diesem für einige Zeit der Blutzucker. Diese Blutzuckersteigerung ist nicht dem Zuckergehalt des Spenderblutes und auch nicht seinem Adrenalinegehalt,

sondern einem Hormon zuzuschreiben, das aus den Glukosemangel leidenden Zellen des Diabetikers stammt. Der Verfasser nannte es Glukauxin (gebildet aus: Glukose und *auxis* = vermehren).

In den Abbildungen 4—6 werden die Regulationsketten schematisch dargestellt, die die Zelle befähigen, die Sättigung ihres Bedarfs an Wasser, an Glukose, an Sauerstoff (und an allen anderen Stoffen) stets selbst zu veranlassen. In der Abb. 4 wird ein Wassermangel der Nierenzellen, in der Abb. 5 ein Glukosemangel der Herzmuskelzellen, in der Abb. 6 ein Sauerstoffmangel irgendeiner Zellart angenommen. Die Regulationsmechanismen sind dann folgende:

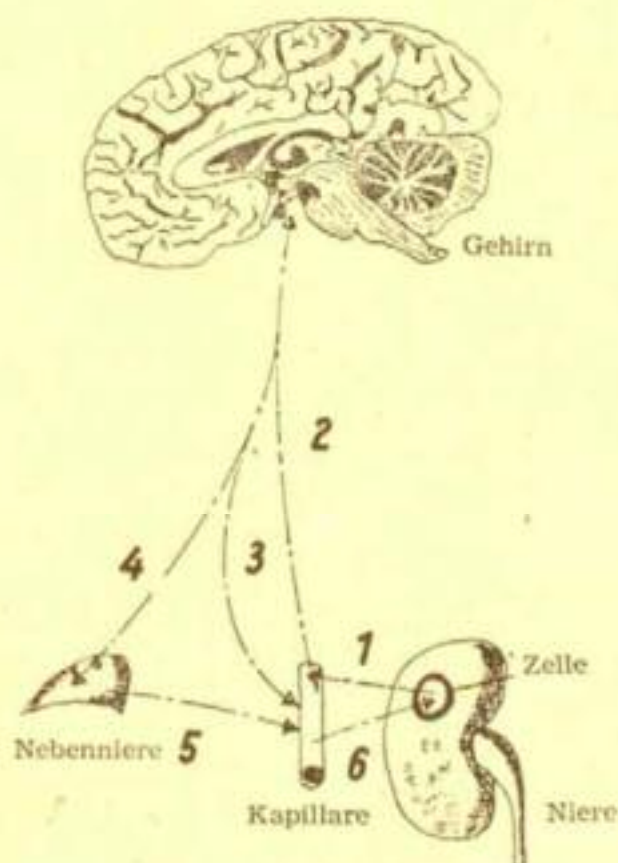


Abb. 4

Die Abb. 4—6 zeigen die Regulationsmechanismen der Gewebeversorgung mit Wasser (Abb. 4), mit Glukose (Abb. 5), mit Sauerstoff (Abb. 6). Der Impuls für diese Regulationen geht von der Zelle aus, die Mangel leidet an Wasser (Abb. 4 Ziffer 1), an Glukose (Abb. 5 Ziffer 1), an Sauerstoff (Abb. 6 Ziffer 1). Der Regulationszweck ist die Stillung des Mangels. Der Wassermangel der Zelle wird gestillt durch Erhöhung des Blutdrucks (Kapillardrucks) (Abb. 4), der Glukosemangel durch Erhöhung des Blutzuckers (Abb. 5), der Sauerstoffmangel durch Erhöhung der Erythrozyten- und Hämoglobinwerte im Blute (Abb. 6).

A. Die Regulation für eine vermehrte Wasserzufuhr zur Zelle (siehe Abb. 4).

1. Der Wassermangel der Nierenzellen (aber auch jeder anderen Zellart) veranlaßt den Austritt einer Kinase (Renin) aus den Zellen in die Gewebe und von hier ins Blut.

2. Das im Blutplasma vorhandene Hypertensinogen wird durch das Renin in Hypertensin verwandelt (Volhard, Goldblatt, Houssay, Page).

Das Hypertensin kommt mit dem Blutstrom an die blutdruckregulierenden Zentren in Hypophyse und Zwischenhirn, die es in sympathikotroper Richtung erregt.

3. Auf den Leitungsbahnen des Sympathikus wird diese zentrale Erregung weitergeleitet, einerseits direkt an die kleinsten Gefäße, andererseits

4. auf dem Umweg über die Nebenniere, die mit Adrenalinausschüttung antwortet, wiederum an die kleinsten Gefäße.

5. Die kleinsten Gefäße reagieren mit Kaliberverengung, die ihrerseits wieder zur Blutdruck- und Kapillardrucksteigerung führt.

6. Dies hat eine Steigerung der Wasserfiltration vom Kapillarraum in den Geweberaum zur Folge. Aus dem vermehrten Wasserzutrom in die Gewebe vermag die Zelle ihren Wassermangel zu befriedigen.

Damit ist das Ziel der Regulation erfüllt. Ist die Ursache des Wassermangels der Zellen, die die Regulation in Gang setzten, eine physiologische (z. B. Körperbelastung), so klingt die blutdruck- und wasserzufuhrsteigernde Regulation ab, wenn die Ursache der Regulation aufhört, zu wirken. Ist aber die auslösende Ursache ein Dauerzustand (z. B. eine Hypoporie der Kapillarmembranen für Wasser), so bleibt die blutdruck- und wasserzufuhrsteigernde Regulation ebenfalls dauernd bestehen (in dem gewählten Beispiel als Krankheitsbild der essentiellen Hypertonie). Der Impuls zu dieser blutdruck- und wasserzufuhrsteigernden Regulation kann von jeder wassermangelleidenden Zelle ausgehen.

So z. B. steigt im Tierversuch der Blutdruck nicht nur bei Drosselung einer Nierenarterie, sondern auch bei Drosselung einer Femoralarterie. Jedoch ist die Impulsintensität der wassermangelleidenden Nierenzellen von allen Körperzellen die stärkste, weil ihr Wasserbedarf der größte ist. Es ist darum kein Zufall, daß das diese Regulation einleitende Hormon, das Renin, zuerst in der Niere nachgewiesen wurde.

B. Die Regulation für eine vermehrte Glukosezufuhr zur Zelle (siehe Abb. 5)

Nehmen wir an, daß aus physiologischen (z. B. Muskelarbeit) oder pathologischen Ursachen (Hypoporie der Kapillarmembranen für Glukose) eine Zellgruppe Glukosemangel leidet. Die an Glukose bedürftigste Zellart ist die Muskulatur, und von allen Muskelzellen sind die funktionell lebenswichtigsten die Herzmuskelzellen. Deswegen werden die von der Glukosemangel leidenden Herzmuskulatur ausgehenden Zuckerzufuhr steigernden Impulse die stärksten sein. Aus diesem Grunde wurde in der Abbildung 5 als Ausgangspunkt der Impulse für eine Blutzuckersteigerung das Herz gewählt. Es sei aber betont, daß dieser Impuls, wenn auch in geringerer Reizstärke, von jeder anderen Glukosemangel leidenden Zellart ausgehen kann. Dieser Glukosemangel setzt dann einen Mechanismus in Gang, der in der Abb. 5 und in den folgenden Punkten 1—7 beschrieben ist.

(Die folgenden Punkte 1—7 beschreiben die Vorgänge, die durch die Pfeile 1—7 in der Abb. 5 angedeutet sind.)

1. Austritt einer Kinase (Glukauxinase) aus den Glukosemangel leidenden Zellen in die Gewebe und von hier ins Blut.

2. Im Blutplasma ist das Glukauxinogen enthalten, das durch die Kinase in Glukauxin verwandelt wird. Dieses kommt mit dem Blutstrom an die kohlehydratregulierenden Zentren in Hypophyse und Zwischenhirn, die es in sympathikotroper Richtung erregt.

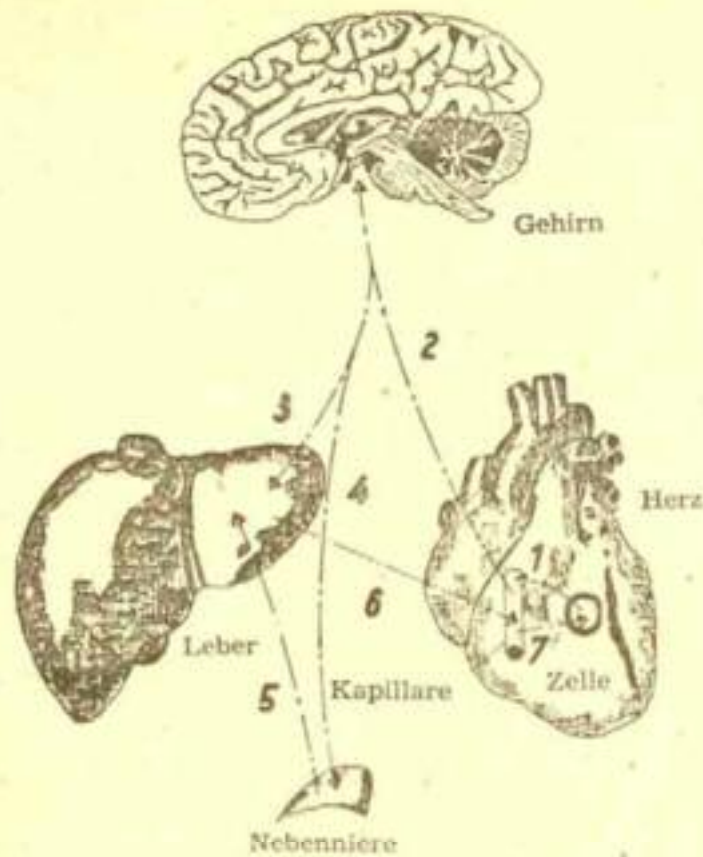


Abb. 5

3. Auf den Leitungsbahnen des Sympathikus wird diese zentrale Erregung weitergeleitet, einerseits direkt nach der Leber, andererseits

4. auf dem Umweg über die Nebenniere, die mit Adrenalinausschüttung antwortet, wiederum nach der Leber.

5. Die Leber reagiert auf die Reize (von 3 und 4) mit Glykogenspaltung und Glukoseausschüttung ins Blut.

6. Dadurch entsteht eine Hyperglukämie.

7. Der erhöhte Partialdruck des Zuckers im Blute steigert den Gewebezucker. Vom erhöhten Gewebezuckerspiegel tritt vermehrt Glukose in die benötigte Zelle.

Damit ist das Ziel der Regulation erfüllt. Ist die Ursache der Hyperglukämie eine vorübergehende, so klingt die Hyperglukämie ab, ist sie eine dauernde (z. B. Glukosehypoporie beim Altersdiabetes), so ist auch die Hyperglukämie permanent, wir sprechen dann von Zuckerkrankheit.

Die Blutdruck- bzw. Blutzuckersteigerung ist nur ein Glied in der Kette dieser Regulationen und nur eines von vielen Mitteln zum Zwecke der Bedarfsdeckung der Muskelzelle. Dabei ist die Wasser- bzw. Kb -Regulation des Gesunden bei Muskelarbeit durchaus die gleiche wie beim Hypertoniker bzw. beim Diabetiker. In jedem Falle wird die Zufuhr des Stoffes gesteigert, an dem die Zelle Mangel leidet.

C. Die Regulation für eine vermehrte Sauerstoffzufuhr zur Zelle ist in der Abb. 6 schematisch angedeutet. Zwar sind die

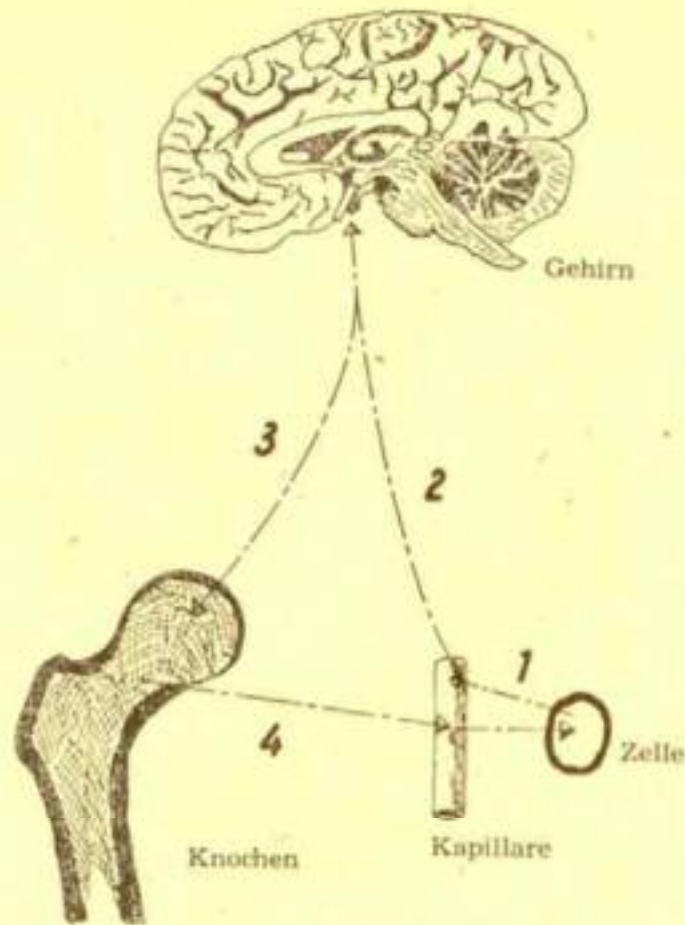


Abb. 6

Glieder dieser Kette im einzelnen experimentell noch nicht erforscht. Es besteht aber kaum ein Zweifel, daß das Regulationsprinzip für Sauerstoff das gleiche ist wie für Wasser und Glukose. Die Regulationen erfüllen also solange ihren Zweck, wie ihr Anfang und ihr Ende, ihr Ursprung und ihr Ziel die Zelle ist und solange die Regulationsmechanismen die Aufgabe erfüllen, zu allen Zeiten und unter allen wechselnden Belastungen des Lebens die Stoffzufuhr zur Zelle ihrem Bedarf stets anzupassen. Solange dieses Ziel quantitativ und qualitativ erreicht wird, ist der Regulationszweck erfüllt.

A. Eufunktion der Regulation: Wird dieses Ziel bei einem mittleren Blutdruck von 100 mm Hg. bei einem mittleren Blutzucker von 100 mg %, bei einer mittleren Ery-Zahl von 5 000 000 im cmm erreicht, so herrscht die Eufunktion des Gesunden.

B. Kompensierende Regulation: Wird dieses Ziel aber erst erreicht, wenn der Blutdruck oder der Blutzucker oder die Blutzahl erhöht ist, so liegt eine Störung vor, die durch die Regulation kompensiert wird. Die Blutdrucksteigerung bei der essentiellen Hypertonie, die Blutzuckersteigerung beim Altersdiabetes, die Steigerung der Blutzellzahl bei der Polyglobulie sind Kompensations Symptome.

C. Dekompensierte Regulation: Wird trotz höchster Steigerung des Kapillardrucks, des Blutzuckers, der Blutzellzahl das Regulationsziel nicht erreicht, so tritt Dekompensation ein: die Verminderung und Verzögerung des

Wasserwechsels läßt den Rest-Stickstoff ansteigen, die Dekompensation im Kohlenstoffwechsel führt zunächst zur Verfettung der parenchymatösen Organe (Herz, Leber u. a.) und schließlich zum Koma; die Dekompensation der Sauerstoffversorgung hat ähnliche Folgen.

D. Krankhafte Störung der Regulation: Ist der Reiz, der die Regulation in Gang setzt, nicht mehr der Bedarf der Zelle, sondern ein anderer Reiz, so ist die Regulation krankhaft gestört. Solche ektopischen Reize, die den Blutdruck oder den Blutzucker oder die Blutzellzahl krankhaft erhöhen oder erniedrigen, können ausgehen von Traumen, Tumoren-Entzündungen oder Degenerationen in Hypophyse oder Zwischenhirn (z. B. Morbus Cushing, Akromegalie u. a.), von einem Nebennierenmarktumor, von einem Inselzelladenom. Auch durch Ausfall eines Gliedes kann die Kette der Regulation krankhaft gestört werden, im Tierversuch z. B. durch Dekapitation und Ausschaltung der vegetativen Zentren, beim Morbus Addison durch Funktionsausfall beider Nebennieren, bei der Peetschen Operation durch Resektion des Sympathikus.

Über die Unterschiede in der Pathogenese des roten und des blassen Hochdrucks

Während Volhard nun glaubt, daß nur die renalen Formen des Hypertonus durch solche humoral gelösten Wirkstoffe hervorgerufen werden, wiesen Hanschmann, Vogt u. a. nach, daß auch in dem Blute von Patienten mit essentieller Hypertonie dieselben pressorischen Wirkstoffe enthalten sind wie im Blute von Patienten mit renaler Hypertonie. Aus den Versuchen von Enger und aus den Tierversuchen von Goldblatt und Houssay geht weiterhin hervor, daß auch die gesunde Niere zur Bildung dieser pressorischen Wirkstoffe befähigt ist. Überblickt man alle diese Einzelergebnisse, so erkennt man, daß das Erscheinen pressorischer Wirkstoffe im Blut (Renin, Nephren, Hypertensin usw.) nichts Krankhaftes ist, sondern daß vielmehr die wasserbedürftige Zelle sich dieser Wirkstoffe bedient, um ihr Bedürfnis zu stillen. Ist der Wassermangel ein physiologischer (z. B. Körperarbeit), so läuft die durch pressorische Wirkstoffe ausgelöste Regulation unter Erscheinungen ab, die wir physiologisch nennen (Blutdrucksteigerung für die Dauer der Körperarbeit). Ist dagegen der Wassermangel ein pathologischer, so erscheint uns dieselbe Regulation, ausgelöst durch dieselben pressorischen Wirkstoffe, unter Symptomen, die wir als krankhaft bezeichnen, z. B. roter Hochdruck oder blasser Hochdruck. Die Regulation auf den Wassermangel ist also in allen Fällen dieselbe und erfolgt mit Hilfe derselben pressorischen Wirkstoffe, nur die Ursache des Wassermangels, die die Regulation in Gang setzt, ist unter verschiedenen Bedingungen verschieden. Diese verschiedenen Ursachen des Wassermangels sind es, die die Regulation einmal als physiologisch, das andere Mal als pathologisch erscheinen lassen. Die Unterscheidung Volhards in renale und extrarenale Hochdruckformen behält durchaus ihre Berechtigung, wenn man mit den Bezeichnungen „renal und extrarenal“ die Lokalisation der stärksten pathologischen Veränderungen meint. Wir unterscheiden auch die Arteriosklerose der Gehirnarterien von der der Koronararterien von der der Arteria dorsalis pedis usw. in verschiedenen klinischen Krankheitsbildern, obwohl ihnen allen die Arteriosklerose als gemeinsame Ursache zugrunde liegt. Ebenso betrachtet der Verfasser den Unterschied zwischen der essentiellen Hypertonie und der malignen Sklerose. Eine Permeabilitätsverminderung für Wasser liegt beiden Krankheitsbildern zugrunde. Während aber im Krankheitsbild der essentiellen Hypertonie die Nieren mehr oder minder von der Hypoporie verschont bleiben (noch verschont bleiben), sind im Krankheits-

bild der malignen Sklerose von der Hypoporie besonders stark die Kapillaren der Niere befallen, insbesondere die Glomerulusschlingen.

Der unterschiedliche Befall der verschiedenen Organe bei den Permeabilitätsstörungen der Kapillarmembranen ist genau so verständlich wie der unterschiedliche Befall der verschiedenen Organe durch die Arteriosklerose. Wenn aber bei einer allgemeinen Permeabilitätsverminderung der Kapillarmembranen für Wasser bei dem einen Patienten die Nierenkapillaren kaum, bei dem andern ganz besonders stark betroffen sind, so ergeben sich aus diesem unterschiedlichen Befall die Krankheitsbilder der essentiellen Hypertonie und malignen Sklerose mit Notwendigkeit: Sind die Nierenkapillaren weniger stark von der Hypoporie befallen, so wird der Wassermangel der Gewebe (wobei die Nieren nicht betroffen sind) durch Steigerung des Blut- und Kapillardrucks und erhöhte Wasserfiltration in die Gewebe kompensiert. Es entsteht das Krankheitsbild der essentiellen Hypertonie. Erfahrungsgemäß sind alle Kompensationen funktionell nicht so optimal wie die Funktion des gesunden Normalen. Deswegen ist auch trotz der kompensierenden Hypertension die Wasserfiltration durch die Kapillarmembranen nicht so günstig wie bei Gesunden. Wir erkennen diese verlangsamte Wasserpermeation z. B. an der verlängerten Cantharidenblasenzelt. Der Patient mit essentieller Hypertonie ist darum weniger leistungsfähig als ein Gesunder. Immerhin ist diese Einschränkung der Leistungsfähigkeit beim Patienten mit essentieller Hypertonie nur gering, eben weil der kompensierende Hochdruck die Permeationsstörung weitgehend behebt. Sind jedoch bei einem anderen Patienten die Kapillarmembranen der Nieren durch die Permeabilitätsstörung für Wasser besonders stark befallen (es besteht dann das Krankheitsbild der malignen Sklerose), so müssen notwendigerweise zu den Symptomen der essentiellen Hypertonie zwei besondere Erscheinungen hinzutreten: 1. Da die Nieren besonders wasserbedürftig sind (sie verbrauchen jeweils $\frac{1}{5}$ der strömenden Blutmenge), ist bei Auftreten eines Wassermangels der Nierenzellen die Ausschüttung von Renin ins Blut besonders groß. Dies hat eine besonders starke Blutdrucksteigerung (sowohl des systolischen als auch des diastolischen Druckes) und eine besonders starke Engstellung der kleinsten Gefäße zur Folge. So entsteht der blasser Hochdruck mit seinen besonders hohen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten. 2. Die lebenswichtige Nierenfunktion der Schlackenausscheidung ist nun aber an die Funktion der Wasserausscheidung gebunden. Ist die Wasserausscheidung verzögert, so kommt es auch leicht zu einer Schlackenretention. Nimmt diese stärkere Grade an, so entwickelt sich die *Uraemie*.

Die Unterschiede der malignen Sklerose gegenüber der essentiellen Hypertonie sind also durchaus erklärt, wenn man einen unterschiedlichen Befall der verschiedenen Kapillargebiete durch die Hypoporie annimmt. Mit dieser Annahme stehen die Befunde Volhards und Fahrs in Einklang, die bei der malignen Sklerose eine Nierenbeteiligung nachwiesen, bei der essentiellen Hypertonie nicht. Bei den Patienten beider Krankheiten sind pressorische Wirkstoffe im Blute nachgewiesen worden. Dies stützt die Ansicht des Verfassers, daß beiden Krankheitsformen eine Permeabilitätsverminderung der Kapillarmembranen für Wasser zugrunde liegt. Dadurch wird auch der nicht seltene Übergang der essentiellen Hypertonie in die maligne Sklerose verständlich, indem die Hypoporie zunächst extrarenale Kapillargebiete ergreift, um dann später auch auf die Nierenkapillaren überzugreifen. Die Unterscheidung Volhards in einen roten und einen blassen Hochdruck gewinnt durch diese Feststellungen noch größere klinische Bedeutung als zuvor.

Eine solche Auffassung von den Regulationen, ihrer Eu-Funktion, ihrer Kompensationsbreite, ihrer Dekompensation und ihrer krankhaften Störung und Unterbrechung muß sich nun maßgeblich in der Behandlung des Kranken auswirken: Die kompensierte Regulation werde ich therapeutisch nicht zu verändern suchen. Nur die Ursache, die die Kompensation notwendig machte,

werde ich zu beseitigen trachten; nicht also die Senkung eines Hypertonus, sondern die Wasserversorgung der Zellen bei normalem Blutdruck ist anzustreben. Dasselbe gilt sinngemäß für den kohlehydrat-kompensierten Diabetes und für den sauerstoff-kompensierten Vaquez-Osler und Gaixböck. Im Stadium der Regulationsdekompensation ist wie zuvor die Eu-Funktion und, wenn dies nicht möglich, die Kompensation anzustreben. Nicht also zu senken ist der Blutdruck bzw. der Blutzucker bei der malignen Sklerose und der Kimmelstiel-Wilsonschen Erkrankung, sondern der Bedarf der Zellen an Wasser bzw. Glukose muß gedeckt oder gesenkt werden. Solche müssen die Ziele der Therapie sein. Besteht aber ein ektopisches Reizbildungszentrum in der Kette der Regulation, d. h. Reizentstehung außerhalb der bedarfsregulierenden Zelle, so ist das ektopische Reizbildungszentrum therapeutisch zu beseitigen: Entfernung eines Hypophysentumors, eines Inseladenoms, eines Nebennierenmarktumors u. a. Ist aber die Kette der Regulation durch Ausfall eines Gliedes unterbrochen, so muß eine Substitutionstherapie die Lücke zu schließen bemüht sein, d. h. Insulintherapie beim Insulinmangeldiabetes, Nebennierentransplantation bei der Addison'schen Erkrankung u. a. Damit ist ein pathogenetisches Einteilungsprinzip der Regulationen, ihrer Veränderungen und ihrer Störungen gegeben. Es kann dem therapeutischen Streben des Arztes als Richtschnur dienen.

Richtlinien für die Therapie der altersbedingten Permeabilitätskrankheiten (Hypoporien)

Für die Therapie ergibt sich aus dieser Pathogenese der altersbedingten Krankheiten folgendes: Der essentiell Bluthochdruckkranke ist nicht bluthochdruckkrank, nicht krank in bezug auf seinen erhöhten Blutdruck. Er ist darum auch nicht behandlungsbedürftig an oder wegen seines erhöhten Blutdruckes. Krankhaft vermindert ist seine Kapillarwandpermeabilität für Wasser. Das ist die Krankheit und allein sie ist behandlungsbedürftig. Gelänge es uns, die Kapillarwandpermeabilität wieder zur normalisieren, so würde der Blutdruck von selbst auf die normalen Werte des Gesunden absinken. Solange wir dies nicht können, ist die Blutdruckerhöhung das einzige und beste, weil natürliche Heilmittel. Dasselbe gilt für die Blutzuckererhöhung beim Gegenregulations- oder Altersdiabetes und die Steigerung der Ery- und Hb-Werte bei der Alters-Polyglobule.

Nun können wir die Ursachen dieser altersbedingten Krankheiten z. Zt. noch nicht bekämpfen, weil wir die Methoden noch nicht kennen, die Membranpermeabilität zu verbessern (große Joddosen, Thyroxin, Kalium, (Gordon und Otto (13)), Sexualhormone, Histamin und verwandte Körper, Rutinon Ultrarot-Bestrahlung (Goldfeld (12)), werden hierfür im Vordergrund stehen). Andererseits sind die Folgen dieser Krankheiten oft irreparabel, z. B. die Herzhypertrophie, die Schrumpfnieren, Blutungen in lebenswichtige Organe. Um diesen irreparablen, oft unmittelbar lebensbedrohenden Komplikationen vorzubeugen, müssen wir darum in das Krankheitsgeschehen gerade da allzu oft mit „therapeutischen“ Absichten störend eingreifen, wo es sich um die Kompensation des Krankhaften handelt. Wir provozieren also in unserem therapeutischen Streben die Dekompensation, die der Organismus in Selbsthilfe bis dahin kompensiert erhielt. Da die Bedeutung des Wassers, der Glukose und des Sauerstoffs für den Zellstoffwechsel von außerordentlicher Bedeutung sind, halten die Regulationen des vegetativen Systems an dem Kompensationszustand, der als Blutdrucksteigerung beim genuinen Hypertonus, als Blutzuckererhöhung beim Alters-Diabetes, als Vermehrung von Erythrozyten und Hämoglobin bei der Alters-Polyglobule in Erscheinung tritt, mit großer Zähigkeit fest. Unsere Therapie bleibt darum meistens erfolglos, soweit sie

das Kompensationssymptom angreift, man muß wohl sagen: glücklicherweise erfolglos. Eine unmittelbare und drastische Bekämpfung des Kompensationssymptoms bei den alternsbedingten Krankheiten (Hypoporien) ist nur dann gerechtfertigt, wenn als Folge der Kompensation eine lebensbedrohende Komplikation befürchtet werden muß. Auch muß man nach den in dieser Arbeit vortragenen Vorstellungen Bedenken gegen alle solche Methoden erheben, die durch operativen Eingriff in die vegetativen Regulationen den Blutdruck zu senken versuchen.

Zunächst beschränkte man sich darauf, durch eine Denervation der Nieren und Nebennieren (Brüning, Danielopolu, Pende, Pieri) eine Blutdrucksenkung beim Bluthochdruckkranken zu erzielen. In der weiteren Entwicklung dieser Methode wurde die Sympathektomie weiter und weiter ausgedehnt (Übersichtsreferat bei Henry Müller (25) sowie Zenker (50)). Grimson (15) entfernt sämtliche Thorakalganglien einschließlich des Ganglion stellatum und die oberen Lumbalganglien einschließlich des Ganglion coeliacum. Die meisten Autoren beschränkten die Indikation zur Operation auf solche Patienten unter 50 Jahren, deren systolischer Blutdruck nicht über 250 mm Hg beträgt und die noch keine kardialen oder renalen Insuffizienzerscheinungen aufweisen. Der Erfolg der Operation soll bei etwa 20 % der Operierten in einer starken, besonders orthostatischen Hypotension bestehen. Die systolischen Werte sinken oft unter 90 mm Hg herab, es besteht oft Kollapsgefahr (H. Müller (25)). Erhöhung des Fußendes des Bettes, Bandagieren der Beine und des Abdomens sowie fortlaufende Medikation sympathikotroper Mittel ist oft nötig (Lord und Hinton (23)). Dieser Zustand kann Monate andauern und kann sich dann zu einem normalen Blutdruck oder aber im Laufe der Monate oder Jahre zu dem hypertensiven Wert heben, der vor der Operation bestand. Überblickt man also die Ergebnisse, so muß man anerkennen, daß bei einer nicht geringen Zahl von Patienten durch diese Operation der Blutdruck dauerhaft zu dem Wert gesenkt werden kann, der beim Gesunden besteht. (Man sage aber nicht, der Blutdruck werde zur Norm gesenkt.) Übereinstimmend wird weiterhin berichtet, daß die subjektiven Beschwerden des Hochdruckkranken, insbesondere die Kopfschmerzen, durch die Operation behoben würden. Den Verfasser würde aber viel mehr interessieren, wie die Arbeitsfähigkeit durch die Operation beeinflusst wird. Denn die Blutdruckerhöhung bei der essentiellen Hypertonie hat den „Zweck“, die verminderte Membranpermeabilität für Wasser durch Erhöhung des Filtrationsdruckes zu kompensieren. Der Gewinn dieser Kompensation ist die Aufrechterhaltung einer oft nur wenig verminderten Leistungsfähigkeit des Patienten. Dafür muß der Patient allerdings oft den Preis mehr oder minder starker Beschwerden bezahlen, z. B. Kopfschmerzen und die Gefahr der Gefäßruptur in Kauf nehmen, z. B. die Apoplexie. Der Maßstab für die Gesundheit eines Menschen ist aber nicht nur sein Wohlbefinden, sondern ganz besonders seine Leistungsfähigkeit im Kampf ums Dasein.

Wenn bei Erkrankungen die Regulationen des Organismus kompensatorisch ein Opfer bringen müssen, so opfern sie die Beschwerdefreiheit, um die Leistungsfähigkeit zu erhalten, denn das Ziel der Regulation ist die Aufrechterhaltung der Funktion um jeden Preis. Nur selten dürfte es gerechtfertigt sein, dieses Naturgesetz durch ärztlichen Eingriff umzukehren. Allerdings muß zugegeben werden, daß noch keineswegs feststeht, wodurch die operative Sympathektomie den Bluthochdruck senkt. Es ist nicht wahrscheinlich, aber nicht unmöglich, daß durch diesen Eingriff die Kapillarmembranpermeabilität verbessert wird. Würde dies zutreffen, so wäre die Operation eine Kausal-Therapie, und die kompensatorische Blutdrucksteigerung würde verschwinden, weil sie entbehrlich wäre. Wahrscheinlicher aber ist es, daß die Operation nur die kompensatorische Regulation vernichtet, die Krankheitsursache aber unbeeinflusst läßt. Auch dann könnte die Operation von

Nutzen sein, indem sie dem Patienten die Beschwerden und die Gefahren nimmt, die die unmittelbare Folge der Blutdrucksteigerung sind, z. B. Kopfschmerzen und die Gefahr der Apoplexie. Der Nachteil der Operation müßte dann in einer Verminderung der Leistungsfähigkeit des Patienten bestehen. Der Verfasser hatte noch keine Gelegenheit, derartig operierte Patienten vor und nach der Operation auf ihre Leistungsfähigkeit zu prüfen und kann darum zu dem Problem nicht Stellung nehmen. Auf die operative Behandlung des roten Hochdrucks wurde an dieser Stelle nur eingegangen, um zu zeigen, daß die Beseitigung des Bluthochdrucks und einiger subjektiver Beschwerden noch kein Beweis dafür sind, daß die Krankheit des Patienten gebessert oder gar behoben wurde.

A. Die Therapie des Bluthochdrucks

Die Ursache des Bluthochdrucks bei der essentiellen Hypertonie und der malignen Sklerose ist die verminderte Kapillarmembranpermeabilität für Wasser. Der kompensatorische Zweck der Blutdrucksteigerung besteht darin, die Hypoporie der Kapillarmembranen durch Erhöhung des Filtrationsdruckes im Kapillarraum auszugleichen. Solange dieser Ausgleich gelingt, wäre eine Behandlung des Bluthochdrucks überflüssig, ja sogar falsch, wenn er nicht früher oder später Gefahren mit sich bringen würde. Diese Gefahren bringt 1. der Bluthochdruck selbst, der durch zu große Belastung des Herzens zur Kreislaufinsuffizienz führen kann, 2. die zunehmende Gefäßwandbrüchigkeit, die bei bestehendem Bluthochdruck Gefäßrupturen in verschiedenen Stromgebieten zur Folge haben kann und 3. bei der malignen Sklerose, die durch Retention harnpflichtiger Stoffe in Urämie enden kann.

Ob eine Besserung der Hypoporie für Wasser möglich ist, muß die weitere Erfahrung lehren. Solange wir dieses Ziel nicht erreichen, müssen wir bemüht sein, bei den Hypoporien die Wasserversorgung der Gewebe unter möglichst geringer Blutdrucksteigerung zu ermöglichen. Dem Filtrationsdruck, der das Wasser aus den Kapillaren in die Gewebe treibt, wirken entgegen 1. die Kapillarmembran und 2. der kolloidosmotische Druck des Blutes. Der Widerstand, den die Kapillarmembran der Wasserfiltration entgegengesetzt, ist bei beschriebenen Bluthochdruckkrankheiten erhöht und kann therapeutisch nicht gesenkt werden. Veränderlich und zwar auch therapeutisch veränderlich ist jedoch der kolloidosmotische Druck des Blutes. Je stärker das Blut eindickt durch Wasserentzug, um so größer wird der Widerstand, den der kolloidosmotische Druck der Wasserfiltration in die Gewebe entgegengesetzt; je stärker aber das Blut verdünnt wird durch Wasserangebot, um so geringer wird das überschüssige Wasser durch den Quellungsdruck der Kolloide gebunden und um so leichter fließt es in die Gewebe ab. Durch Trockenkost erschwere ich also die Filtrationsarbeit der Kapillaren und behindere ich die Wasserversorgung der Gewebe. Durch reichliche Flüssigkeitszufuhr dagegen erleichtere ich die Filtrationsarbeit der Kapillaren und fördere ich die Wasserversorgung der Gewebe. Weiterhin behindere ich die Wasserfiltration in die Gewebe durch alle solche Maßnahmen, die den onkotischen oder osmotischen Druck des Blutes steigern, ich fördere die Wasserfiltration, indem ich den osmotischen und onkotischen Druck des Blutes senke. Der onkotische Druck würde durch Vermehrung der Blutkolloide, vor allem der Albumine, der osmotische durch Erhöhung des Blut-salzgehaltes erhöht werden. Verminderung der Blutkolloide und der Blut-salze würde den onkotischen und osmotischen Druck entsprechend senken. Darum muß der Bluthochdruckkranke mit einer Hypoporie der Kapillarmembranen für Wasser reichlich Flüssigkeit, aber wenig Salz und wenig Eiweiß zu sich nehmen. Eine noch stärkere Verminderung der Blutkolloide kann man durch Aderlässe erreichen, die man von

Zeit zu Zeit wiederholen muß, je nachdem, wie das Blutbild es gestattet. Entgegen anders lautenden Veröffentlichungen hat der Verfasser beobachtet, daß reichliche Flüssigkeitszufuhr weder den Blutdruck steigert noch das Herz belastet. Es gibt keine Herzhypertrophie durch vieles Trinken, selbst nicht einmal bei den extremsten Fällen von Diabetes insipidus. Wohl aber kann man durch reichliche Flüssigkeitszufuhr bei kochsalz- und eiweißarmer Kost und von Zeit zu Zeit wiederholten Aderlässen den Blutdruck erheblich senken und dabei dennoch die Wasserversorgung der Gewebe erhalten, und darauf kommt es an. Das Ziel der Therapie ist nicht die Normalisierung des Blutdrucks, sondern die optimale Wasserversorgung der Gewebe bei möglichst „normalem“ Blutdruck. Dies wird am besten durch die geschilderten Maßnahmen erreicht.

Hat man dagegen einen hypotonischen Allergiker mit krankhaft erhöhter Kapillarmembranpermeabilität für Wasser zu behandeln, so wird man sinngemäß eine eiweiß- und kochsalzreiche Trockenkost verordnen, die eine Erhöhung des onkotischen und osmotischen Druckes des Blutes anstrebt und dadurch die gesteigerte und beschleunigte Wasserfiltration in die Gewebe hemmt.

Der malignen Sklerose liegt eine Hypoporie für Wasser zugrunde, die besonders die Kapillarschlingen der Glomerulie betrifft. Da die Nieren solcher Patienten oft schon eine verminderte Konzentrationsfähigkeit haben, muß eine Trockenkost früher oder später zur Schlackenretention führen, denn diese können nur in Wasser gelöst ausgeschieden werden. Die eigentliche Gefahr der malignen Sklerose besteht aber gerade in der Entwicklung einer Urämie durch Vergiftung des Körpers mit harnpflichtigen Schlacken, nicht in der Ödemkrankheit. Darum muß auch bei dieser Krankheit dem Patienten reichlich Wasser angeboten werden.

Für die Behandlung des Altersdiabetes als einer Hypoporie der Kapillarmembranen für Glukose gilt sinngemäß dasselbe, was über die Behandlung des Bluthochdrucks gesagt wurde: Die Diät soll kohlehydratreich sein, damit der Partialdruck der Glukose erreicht werden kann, von dem aus eine ausreichende Versorgung der Gewebe mit Zucker trotz Hypoporie der Kapillarmembranen möglich ist. Kann dieser Glukosepartialdruck im Blute nicht erreicht werden (entweder infolge zu starker Hypoporie oder zu kohlehydratarmer Kost), so sind die Regulationen gezwungen, den Fettstoffwechsel vermehrt in Funktion zu setzen. Er bringt die Gefahr der Azidose (Koma) und im längeren Verlauf die Entwicklung der Arteriosklerose mit sich. Die wichtigste Therapie für Patienten mit Hypoporien (essentielle Hypertonie, Altersdiabetes, Alterspolyglobulie) ist darum eine KH-reiche, fettarme Kost, unterstützt durch perorale und intravenöse Dextropur-Vitamine B Gaben, die lange Zeit (am besten lebenslanglich) fortgesetzt werden müssen. 1

Nach diesen Grundsätzen behandelt der Verfasser seine Patienten seit mehreren Jahren. Der Bluthochdruckkranke erhält reichlich zu trinken, der Alters-Diabetiker reichlich Kohlehydrate in der Nahrung. Diese Behandlung strebt nicht die Blutdrucksenkung beim roten Hochdruck, nicht die Blutzuckersenkung beim Gegenregulations-Diabetes an. Solange der Verfasser die Senkung des Blutdrucks, des Blutzuckers, der Ery- und Hb-Werte auf die Normwerte des Gesunden als therapeutisches Ziel bei seinen Kranken verfolgte, beim genuinen Hypertonus durch Flüssigkeitsbeschränkung, beim Alters-Diabetiker durch Kohlehydratbeschränkung in der Nahrung, erreichte er nur bei extremem Entzug von Wasser bzw. Kohlehydrat eine Senkung der betreffenden Werte. Dem Patienten brachte diese Blutdruck- bzw. Blutzuckersenkung jedoch nur Nachteile oder gar Schaden: Er wird matt, müde, deprimiert, quälend

der Durst tritt auf, er wird leistungsunfähig, beim Hypertoniker können trotz salz- und fleischfreier Kost die Schlackensubstanzen im Blute zunehmen, beim Diabetiker Azetonkörper auftreten. Es sind dies die ersten Dekompensationssymptome der behinderten Membranpermeabilität. Die Dekompensation wird ausgelöst durch den Flüssigkeitsentzug beim Hypertoniker, den KH-Entzug beim Alters-Diabetiker in der Nahrung. Gibt man aber dem Hypertoniker ausreichend zu trinken, dem Diabetiker ausreichend KH in der Nahrung, so stellen sich Blutdruck und Blutzucker bei diesen Kranken wieder auf den Wert, der für ihre veränderte Membranpermeabilität normal ist. Es verschwinden dann die Mattigkeit, die Unlust, die nervöse Reizbarkeit, der Durst; Lebensfreude und Leistungsfähigkeit in den Grenzen des Möglichen kehren zurück. Zwar ist der Patient deswegen nicht gesund. Er bedarf der Schonung und ärztlicher Behandlung. Beim Hypertoniker muß die Herzkraft erhalten werden, damit sie den erhöhten Widerständen im Kreislauf gewachsen ist. Solange wir aber das ursächlich Krankhafte beim genuinen Hypertonus, die verminderte Kapillarwandpermeabilität für Wasser, nicht beheben können, muß uns die kompensatorische Blutdruckerhöhung willkommen sein.

Zusammenfassung

Die Blutdruckerhöhung bei einer essentiellen Hypertonie, die Blutzuckererhöhung beim Alters- oder Gegenregulations-Diabetes, die Erythrozyten- und Hämoglobinvermehrung bei der Polyglobulie (Vaquez-Osler und Gaisböck) werden als kompensatorische Regulationen zur Behebung einer Permeabilitätsverminderung der Kapillarmembranen gedeutet. Bei der essentiellen Hypertonie besteht eine Permeabilitätsverminderung für Wasser, beim Alters-Diabetes eine Permeabilitätsverminderung für Glukose, bei der Polyglobulie eine Permeabilitätsverminderung für Sauerstoff. Kompensiert wird diese Permeabilitätsverminderung der Kapillarmembran durch eine Erhöhung des Partialdruckes des Stoffes im Kapillarblut, dessen Membranpermeation behindert ist: Die Behinderung der Wasserpermeation durch Erhöhung des kapillaren Blutdrucks im Krankheitsbild des roten Hochdrucks, die Permeationsbehinderung der Glukose durch Hyperglukämie im Krankheitsbild des Altersdiabetes, die Permeationsbehinderung des Sauerstoffs durch Erhöhung der Erythrozyten- und Hämoglobinwerte im Krankheitsbild der Alterspolyglobulie und der Polyzythämie vom Typ Vaquez-Osler und Gaisböck.

Für diese Pathogenese werden mehrere Beweise angeführt:

1. Aus experimentellen Ergebnissen geht hervor, daß
 - a) der Kapillardruck bei der essentiellen Hypertonie gegenüber dem des Gesunden erhöht ist und
 - b) die Differenz zwischen Blutzucker und Gewebezucker beim Alters-Diabetes größer ist als 1 gegenüber dem Insulinmangel-Diabetes und Gesunden, bei denen diese Differenz kleiner als 1 ist.
2. Die anatomisch-histologischen Veränderungen der Kapillarmembranen, die beschrieben werden, sind das morphologische Substrat dieser Permeabilitätsstörung.

3. Die kapillar-mikroskopischen Untersuchungen ergaben, daß der Gefäßspasmus, der den zur Blutdrucksteigerung führenden erhöhten Strömungswiderstand bedingt, nicht in der Arteriole, sondern in der Venole, also jenseits des arteriellen Kapillarschenkels sitzt. Hieraus folgt bei Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks ein erhöhter Kapillardruck.

Sodann werden die Veränderungen der Regulationen des physiologischen Alterns untersucht und mit den aufgezählten Krankheiten verglichen. Danach sind die essentielle Hypertonie, der Alters-Diabetes und die Alters-Polyglobulie pathologische Übertreibungen des physiologischen Alterns. Die Folgerungen für die Therapie der genannten Krankheiten und die bisher gesammelten therapeutischen Erfahrungen werden beschrieben.

Schrifttum

1. Abderhalden, E., Lehrbuch der physiologischen Chemie (Basel 1946).
- 2. Alwens, W., Dtsch. Arch. klin. Med. 98, 137 (1909).
- 4. Barát und Hetény, Dtsch. Arch. klin. Med. 141, H. 5 u. 6.
- 5. von Borbély, Münch. med. Wschr. 21, 886 (1930).
- 6. Buday, L. und Feledi, Z. klin. Med. 116, 79 (1931).
- 7. Bürger, M., Altern und Krankheit (Leipzig 1947); Bürger u. Klotzbücher: Z. ges. Inn. Med. 1947, 43.
- 8. Colombi und Confalonieri, Pol. cardiol. (milano) 1, 5 (1940).
- 9. Danielli, J. F., J. Physiol. 98, 109 (1940).
- 10. Frischknecht, W., Cardiologia 9, 76 (1945).
- 11. Gänsslen, M., Münch. med. Wschr. 1922, I, 263; 1923, II, 1015; 1924, I, 196.
- 12. Goldfeld, A., Ber. Physiol usw. 125, 8 (1941).
- 13. Gordon, H. und Maria Otto, Magy. orv. Arch. 41, 309 u. 365 (1940).
- 14. Gukelberger und Schwander, Z. exper. Med. 110, 104 (1942).
- 15. Grimson, Surg. Clin. N. Amer. 26 (1946).
- 16. Hecht, A. F., Jb. Kinderhk. 113 (1907).
- 17. Heilmeyer, Handb. d. inn. Med., Band: Blutkrankh. (Berlin 1942).
- 18. Holmgren, J. und Lyttkens, Acta med. scand. 575 (1933).
- 19. Huf, E., Klin. Wschr. 1940, II, (1297).
- 20. Jung, Ch., C. R. Soc. Physique Genève 57, 67 (1940); 57, 96 (1940); 57, 98 (1940); Arch. Sci. Physiques etc. 22, 141 (1940); Schweiz. med. Wschr. 1941, I, 282.
- 21. Landis, Eugène M., Ann. Rev. Physiol. 2, 125—150 (1940).
- 22. Leede, C., Münch. med. Wschr. 6, 293 (1911).
- 23. Lord und Hinton, J. Med. 237 (1947).
- 24. Malméjac, J., Ann. Physiol. 15, 621 (1939).
- Meyer: demnächst in Virchows Arch. — 25. Müller, Henry, Ärztl. Forschg. 2, Heft 17, 89 (1948).
- 26. Müller, Ottfried: Die feinsten Blutgefäße des Menschen (Stuttgart Band I 1937, Bd. II 1939).
- 27. Ratschow, M.: Die peripheren Durchblutungsstörungen 3. Aufl. (Dresden und Leipzig 1946); Die Sexualhormone als Heilmittel innerer Krankheiten. (Stuttgart 1942).
- 28. Rein, H., Physiologie des Menschen. (Berlin 1943).
- 29. Reznikoff, Foot u. Bethea, Amer. J. med. Sci. 189, 753 (1935).
- 30. Ribbert-Hamperl, Lehrb. d. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie (Berlin 1939).
- 31. Riesser, O., Persönliche Mitteilung an den Verfasser.
- 32. Rössle, R., Wachstum und Altern. (München 1923); Persönl. Mitteilung an den Verfasser; Virchows Archiv 291, 1 (1933).
- 33. Rumpel, Th., Münch. med. Wschr. 27, 1404 (1909).
- 34. Ruska, H., Arch. exper. Path. 177, 42 (1935).
- 35. Sack, G., Klin. Wschr. 44, 1539 (1933).
- 36. Sarre, H., Klin. Wschr. 1938, 1716; Pflügers Arch. 239, 377 (1938).
- 37. Sarre, H. u. Sostmann, H.: Klin. Wschr. 1, 8 (1942).
- 38. Schürmann, P. und H. E. MacMahon, Virchows Arch. 291, 47 (1933).
- 39. Storti, Renzo, Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 14, 293 (Dresden 1941).
- 40. Thiel, R., Gegenwartsprobleme der Augenheilkunde (Leipzig 1937).
- 41. Volhard, F., Die

doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten, Handbuch der Inneren Medizin, Band 3, 2 III. (Berlin 1918); Die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten, Handbuch der inneren Medizin, Band 6 (Berlin 1931); Schweiz. med. Wschr. 1948, 1189. — 42. Wendt, L., Monatsbl. Augenheilkunde 111, 65 (1946). — 43. Wezler, K., Z. Altersforsch. 3, 199 (1942). — 44. Wezler, K. und R. Knebel, Z. Biol. 94, 302 (1937); 98, 99 (1937); 99, 33 (1939). — 45. Wezler, K. und K. Greven, Z. exper. Med. 105, 540 (1939). — 46. Wezler, K. u. R. Thauer, Arch. exper. Path. 201, 105 (1943). — 47. Wezler, K., Pers. Mitteilung an den Verfasser. — 48. Wezler, K., Wien. Arch. In. Med. 37, 226 (1943). — 49. Wezler, K., Z. Altersforsch. 4, 1 (1942). — 50. Zenker, Chirurg, 1948.

Anschritt des Verfassers:

Doz. Dr. Lothar Wendt, Frankfurt am Main, ~~Mainbachweg-116~~

Schubertstr. 3