

Aus der Klinik für allergische Krankheiten, Sahlgrenska Sjukhuset, Gothenburg,
Schweden. Leitender Arzt: Oberarzt H. Arnoldsson.

ZUM WASSERHAUSHALT ALLERGISCHER KRANKER UND SEINE BEEINFLUSSUNG DURCH ANTISTIN

Von

UDO PIPKORN

Der Wasserhaushalt des allergischen Organismus hat sich noch etwas über ein Jahrzehnt zurückliegend lebhafterer Interessenzuwendung erfreut, ist dann jedoch, auf jeden Fall vorläufig, durch die therapeutisch so glückliche Antihistamin- und Steroidhormonära etwas in den Hintergrund gedrängt worden.

Im Jahre 1940 lesen wir in einer Arbeit *Kern's* folgenden Satz: Is there perhaps a defect in water balance in allergy itself? There are as yet very few direct observations on this subject, but they are *highly significant* (Gesperrt vom Verf.)“. Und noch vor *Kern*, in Jahre 1938 gelang es *Cook* und *Stoesser* zu zeigen, dass artifiziell erzeugtes Fieber bei Asthmatikern nur dann von Remissionen der jeweiligen Asthmasymptome gefolgt war, wenn der NaCl-Gehalt der Kost extrem niedrig lag. War letzteres nicht der Fall, so war keine Zustandserleichterung im asthmatischen Geschehen zu erkennen. Die Verff. geben für ihre Beobachtung als Erklärung, dass das NaCl im Gegensatz zum Kalium extracellulär deponiert wird, und eine Vermehrung der interstitiellen Flüssigkeit im Gegensatz zur intracellulären eine Steigerung der Asthmaatmung zu bedingen imstande ist.

Aber, sowohl *Kern* wie auch *Cook* und *Stoesser* betonen in diesen Arbeiten ausdrücklich, dass Verschiebungen im Wasserhaushalt des Organismus, und Verschiebungen im Salzhaushalt nur dann eine verbessernde oder verschlechternde Rolle jeweiliger Krankheitszustände zu spielen imstande sind, wenn ein von den Verf. so bezeichneter *allergischer Faktor* in der betroffenen Persönlichkeit vorhanden ist. Die Frage, was dieser sogenannte allergische Faktor ist, wird von den Autoren mit einem *ignorabimus* beantwortet.

Uns hat sich nun die Frage aufgedrängt, ob nicht zumindest ein Teil der therapeutischen Wirkung der sogenannten Antihistamine eventuell über Veränderungen, Verschiebungen oder noch andere Mechanismen des Wasserhaushaltes zu suchen ist. Zu dem Zweck haben wir uns unter anderem auch einiger Hormonbelastungen bedient, weshalb eingangs einige Daten über die hier hereinspielenden hormonalen Beziehungen zum Wasserhaushalt skizziert werden müssen.

Bei *Dysstrophia adiposo genitalis* beobachtet man im Wassertrinkversuch nach *Volhard* eine starke Wasserretention und nach *Marx* ein auffällig reziprokes Verhalten zwischen Harnmenge und spezifischem Gewicht. Es kommen also kleine Harnmengen mit niedrigem spezifischem Gewicht und grosse mit hohem spezifischem Gewicht vor. *Marx* führt in seiner Monographie sogar eine Reihe Fälle mit einer Sekretionsstarre der Niere mit Fixierung der spez. Gewichte zwischen 1000 und 1002 bei „hypophysären“ Erkrankungen an. In diesen Fällen erwies sich im übrigen die Fähigkeit der Niere die harnpflichtigen Substanzen auszuschcheiden als ungestört. Als weiteres Charakteristikum des Hypophysenkranken wird von *Marx* eine Mehrphasigkeit des Diureseablaufes nach Wasserbelastung mit einer Dissoziation der Mole angegeben, wobei diese Störung weniger zu Beginn des Trinkversuches als vielmehr 1–2 Stunden nach dem Trinken zu beobachten war. Und schliesslich kam es bei einer Reihe von hypophysären Kranken kurz nach dem Trinken anstelle einer deutlichen Abnahme der Hämoglobinwerte, zu einem steilen Anstieg, der bis zu 20 % des Ausgangswertes betragen konnte.

Das Follikelhormon übt eine eigenartige sonst von keinem anderen Hormon beobachtete Wirkung auf den Wasserhaushalt aus. Nach Zufuhr von täglich 4000 E dieses Hormons tritt nach 2–3 Tagen regelmässig eine Verminderung der Diurese mit einer erhöhten Salzausscheidung ein. Von klinischer Seite wurden zur Frage des Follikelhormons von *Thorn* und *Nelson* folgende Beobachtung gemacht, die auch vom Blickpunkt allergischer Fragestellungen von Interesse ist. Von 50 Studentinnen, deren Wasserverhältnisse im Menstruationszyklus geprüft wurden, zeigten nicht weniger als 24 in dieser Zeit eine Wasserretention von wenigstens 2 und einige sogar von 4 Litern in den Tagen der Menstruation.

Die Zufuhr von Testosteron hatte bei der Ratte in einer Dosierung von 0,2–0,3 mg je 300 g Tiergewicht eine Vermehrung von Wasser- und Chloridausscheidung zur Folge (*Kuschinsky* und *Langeecker*).

Der Angriffspunkt des Thyroxins auf den Wasserhaushalt ist nicht oder noch nicht klar. Bekanntlich erklärt *Eppinger* den Effekt über den unter Thyroxinzufuhr statthabenden verstärkten Abbau der Eiweisskörper und einem dadurch zwangsläufigen Freiwerden von Wasser. Jedoch räumt auch *Eppinger* anderen Mechanismen, möglicherweise zentralnervöser Natur einen Angriffspunkt bei der Thyroxindiurese mit ein, was durch die Versuche *Epstein's* mit Luminal oder Chloreton und deren hemmenden Effekt auf die Thyroxindiurese wahrscheinlich gemacht wurde. Bekannt ist, worauf *Eppinger* und *Schaal* hingewiesen haben, dass nach Schilddrüsenentfernung im akuten Trinkversuch die Wasser- und Kochsalzausscheidung stark reduziert ist. Auch die Resorption einer Hautquaddel erfährt dadurch eine Verlängerung. Also kurz, der Wasseraustausch zwischen Gewebe und Blut soll in dem athyreotischen und hypothyreotischen Zustand gestört d.h. die Austauschmöglichkeit vermindert sein. *Brull* hat in seinen Versuchen dazu nun ausserdem noch einen renalen Faktor in der Thyroxindiurese wahrscheinlich machen können, und zwar scheinen seine Versuche für einen Angriffspunkt an den Tubuli contorti zu sprechen.

Die Wirkung der Nebenniere auf den Wasserhaushalt kann auf drei Wegen erfolgen.

1. Durch einen renalen direkten Angriff.
2. Über den Elektrolythaushalt.
3. Durch Einfluss auf den Kochsalzstoffwechsel in Zusammenarbeit mit dem Hypophysenhinterlappen und dadurch bewirkte extrarenale Einwirkung auf die Verteilung der Gewebsflüssigkeit.

Bezüglich des renalen Angriffs gibt es die Möglichkeit, dass Rindenhormon für die normale Glomerulusfiltration in Frage kommt oder gar erforderlich ist. Dieser Faktor scheint jedoch von geringerer Bedeutung als die Wirkung auf die tubuläre Wasserabsorption zu sein. So hemmt Nebennierenrindenhormon wenn normalen Tieren in grossen Dosen verabfolgt die tubuläre Wasserabsorption und wirkt dadurch diuretisch. Als wahrscheinliche Ursache für die tubuläre Resorption bei Nebennierenrindeninsuffizienz wird die Vermehrung antidiuretischer Substanzen des Hypophysenhinterlappens angesehen. Man hat diese antidiuretischen Substanzen auch bei adrenaletomierten Katzen vermehrt im Urin nachweisen können, sowie auch im Blutserum von Mb Addisonkranken. Demnach überwiegt das antidiuretische Prinzip des Hinterlappens der Hypophyse bei Nebennierenrindeninsuffizienz gegenüber dem diuretischen der Nebennierenrinde, und folgerichtig entsteht bei Ueberwiegen der Nebennierenrinde ein Diabetes insipidus Syndrom. Die meisten Nebennierensteroidoide haben eine wasserretinierende Wirkung und zwar infolge Kochsalzretention.

Wie die Nebennierenrindenhormone extrarenal im Wasserhaushalt angreifen ist noch wenig geklärt. Ihre Wirkung dürfte jedoch bedeutend sein.

Das im Vorhergehenden Gesagte gilt im wesentlichen die gröbere Wasserhaushaltregulation. Die feinere Regulation erfolgt durch den Hypophysenhinterlappen. Auf eine Injektion von 0,01 E Pitressin sinkt die Harnmenge sofort von 50 auf 10 ccm ab. Dabei ist der tiefste Punkt nach 30 Minuten

und nach abermals 30 Minuten der Ausgangswert wieder erreicht. Der Angriffspunkt des Hypophysenhinterlappenhormons ist in der Niere selbst und zwar an den Tubuli contorti (*Starling* und *Verney*, *Oehme*, *Schäfer*) zu suchen. Hier wird die Antidiurese durch Rückresorption des Wassers bedingt. Dabei ist die Kochsalzausscheidung, was wesentlich ist, erhöht. Es handelt sich also nach Zufuhr von Hypophysenhinterlappenhormon um eine Wasseranreicherung bei gleichzeitigen Kochsalzverlusten.

Dieser kurze Abriss über Beziehungen zwischen hormonalen Verhältnissen und Wasserhaushalt mag als Unterlage für die Diskussion unserer Ergebnisse genügen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

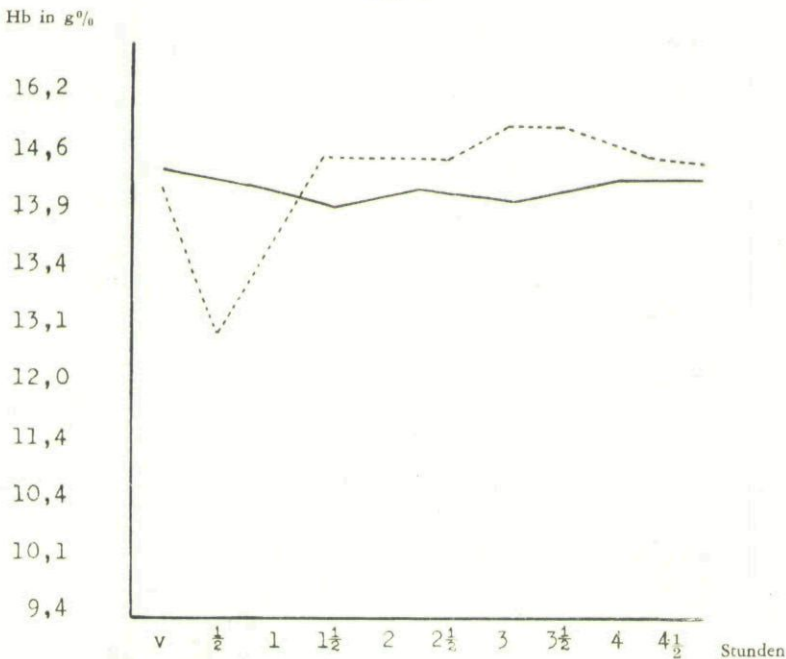
Unsere Fragestellung war folgende:

1. Lassen sich unter bestimmten klinisch experimentellen Bedingungen Anhaltspunkte dafür gewinnen, dass im Rahmen einer allergischen Erkrankung der Wasserhaushalt gestört ist?
2. Lassen sich Anhaltspunkte dafür gewinnen, dass der Wirkungsmechanismus des gewählten Antihistaminkörpers möglicherweise zum Teil über Änderungen des Wasserhaushaltes zu suchen ist?

A. Methodik.

Es ist hier vor auszuschicken, dass eine Prüfung der Wasserverhältnisse unter rein klinischen Bedingungen an klinischem Material, wie wir sie hier durchgeführt haben, natürlich seine Fehlerquellen und Ungenauigkeiten hat, die sich zwar auf ein Mindestmass beschränken aber nicht völlig abstellen lassen, und deren Grösse prozentual auch nicht zufriedenstellend festzulegen ist. Trotzdem hielten wir das Nachgehen der Fragestellung, zumal sie vom Tierversuch

Fig. 1.



Verlauf der Hb-Werte während des Volhard-Trinkversuches ohne und nach i.v. Zufuhr von 200 mg Antistin.

— Hb-Werte ohne Antistin.
 - - - - - Hb-Werte nach Zufuhr von Antistin.

nicht anzugreifen ist, aber doch für wichtig genug und glauben durch ein verhältnismässig grosses Untersuchungsmaterial die Fehlergrenzen so weit wie möglich eingengt zu haben. Aber das ist auch ganz klar, dass es sich in den Ergebnissen vorläufig noch nur um Anhaltspunkte und nicht um apodiktische Ergebnisse handeln kann.

Zur Prüfung der Flüssigkeitsausscheidungsverhältnisse bedienten wir uns des *Volhard'schen* Wasserversuches mit 1.000 ccm Trinkmenge. Eventuelles Vorliegen einer Nierenerkrankung wurde durch entsprechende Untersuchungen – Urinbefund, Reststickstoffbestimmung und da wo nötig Creatinin-clearance – ausgeschaltet.

Im Anschluss an den einfachen Wasserversuch wurde von uns der gleiche Trinkversuch unter der Wirkung von 2 ccm Thyroxin i.m. (Roche) und daran anschliessend mit einigen Tagen Zwischenraum nach Verabfolgung von 3 V. E. Hypophysin durchgeführt. Und daraufhin wurden alle diese Trinkversuche unter gleichzeitiger Gabe von 200 mg Antistin i.v. gewonnen. Zusammengekommen handelt es sich also um 6 Trinkversuche, die wenn irgendmöglich ein und demselben Pat. verabfolgt wurden. Dass das nicht bei allen Patienten möglich war, lässt sich aus verständlichen Gründen leicht einsehen. So konnten bei einem Teil der Pat. nur 4 und bei einem anderen Teil nur 2 der Belastungsproben geprüft werden.

Bei einem Teil der Patienten wurden unter dem Trinkversuch darüberhinaus die Hämoglobin und der Hämatokritwerte bestimmt, um damit zu versuchen einen Einblick in evtl. Änderungen der Plasmamenge im Wasserversuch und nach Antistinverabfolgung zu bekommen. Anders gesagt, um Auskunft über evtl. Störungen oder Änderungen in den Austauschvorgängen zwischen Blut und Gewebe zu erhalten. Denn die Geschwindigkeit der Abwanderung der zugeführten Flüssigkeit aus der Blutbahn wird bekanntlich im wesentlichen bestimmt durch den Gehalt an Salzen und den Zustand der Endothelien. So fand *Boycott, Price-Jones* u. a. dass z. B. Narkotica und Morphin die Abwanderung infundierter Flüssigkeit verzögern und führen das auf eine Beeinflussung der Permeabilität der Endothelien zurück. *Bauer* und *Aschner* fanden, dass beim Diabetes insipidus und bei Quincke-Ödem-Kranken, eine in die Blutbahn infundierte Kochsalzlösung die Blutbahn rascher verlässt als beim Gesunden.

Was die Erythrocytenmenge und das Hämoglobin angeht, so konnte durch zahlreiche Untersuchungen festgestellt werden (*Siebeck, Rominger, Klein, Nonnenbruch* u. a.) dass das Hämoglobin und die Erythrocytenmenge im strömenden Blut nach Wassertrinken regelmässig und deutlich abnehmen.

Nach *Schoemaker, Kupp, Schmidt* und *Marx* ist der Verlauf der Hämoglobinwerte nach dem Wassertrinken etwa folgender: Sofort nach dem Trinken sinken die Hämoglobin-

werte steil ab um c:a 10–15 % des Nüchternwertes. Der tiefste Punkt dieser initialen Verdünnung liegt etwa bei 20–40 Minuten nach dem Trinken. Danach steigen die Hämoglobinwerte wieder steil an, um zumeist nach 50–80 Minuten den Ausgangswert wieder erreicht zu haben. Darauf sinken die Hämoglobinwerte regelmässig erneut wieder ab. Die Kurve dieser sekundären Verdünnung verläuft häufig flacher und breiter als die initiale. 4–5 Stunden nach dem Trinken ist beim gesunden Menschen der Ausgangswert stets wieder erreicht.

Und dass es sich bei diesen Erythrocyten-Hämoglobinschwankungen wirklich um Änderungen in der Plasmamenge handelt, kannte von einer Reihe Autoren (*Whipple, Smith, Dresel, Leitner, Marx* und *Mohr*) übereinstimmend wahrscheinlich gemacht werden.

Die Bedingungen nun, unter denen die Bestimmung der Hämoglobin- und Erythrocytenzahlen einen Schluss auf die Plasmamenge zulassen sind folgende:

1. Es müssen Änderungen der Hämatopoese auszuschliessen sein. Deshalb nur kurzfristige Versuche.
2. Es muss das Gesamtvolumen der zirkulierenden Erythrocyten unverändert bleiben.
3. Dürfen keine vasomotorischen Störungen der Zirkulation vorliegen.
4. Ist zu betonen, dass die Bestimmungen stets nur über relative Änderung der Plasmamenge unterrichten und keinen Anhalt für ihre absolute Grösse geben.

Und darüberhinaus kann eine Änderung des Erythrocytengehaltes im strömenden Blut wiederum dreierlei Ursachen haben:

1. Kann es sich um eine Verschiebung des Verhältnisses von Plasma zu Erythrocyten innerhalb der Strombahn handeln.
2. Kann sich die Menge der zirkulierenden Erythrocyten ändern.

3. Kann sich die Grösse der zirkulierenden Plasmamenge ändern.

Und hier am Schluss des methodischen Teils noch ein Wort zu der Frage Nervensystem und Wasserhaushalt. In sehr sorgfältigen Untersuchungen konnte *Ellinger* und *Hirts* zeigen, dass es keinesfalls so ist, dass sympathische stets diuretisch und parasympathische stets antidiuretisch wirken. Gerade die Versuche dieser Autoren zeigen, wie man sich vor derartigen Verallgemeinerungen hüten muss, ganz abgesehen davon, dass man mit darartig generellen Feststellungen unseres Erachtens auch nicht viel gewinnt, denn zu der Frage des „wie“ ist damit auch wiederum nichts ausgesagt. Wir wollen darum auf die Frage inwieweit das Nervensystem beteiligt ist an den zu berichtenden Ergebnissen nicht eingehen.

B. Krankenmaterial.

Die Trinkversuche wurden an insgesamt 49 Kranken durchgeführt, von denen 44 an Asthma bronchiale und 4 an Urticaria litten. Die Aufteilung der Asthmakranken nach Dauer der Erkrankung ist aus den Tabellen I, II und III zu ersehen. Die 44 Asthmakranken waren in den Altersgruppen zwischen 14 und 55 Jahren und teilten sich auf in 36 Frauen und 8 Männer.

C. Versuchsergebnisse.

Die Tabelle I gibt die Verhältnisse beim *Volhard'schen* Trinkversuch wieder. Es ist zu erkennen, dass insgesamt 13 Patt. eine Harnmenge nach dem Trinken hatten, die 430 ccm nicht überstieg, also eindeutig niedrig lag. Dabei teilten sich diese 13 Patt. auf in 10 Patt. mit einer Erkrankungsdauer über 5 Jahre und 3 nur mit einer Erkrankungsdauer weniger als 5 Jahre. Weiterhin niedrig im Höchstwert 650 ccm war die Harnausscheidungsmenge bei 12 Vpn. zu bezeichnen. Das

TABELLE I

*Volhard's Wasserversuch mit 1000 ccm Trinkmenge bei 44 Asthma
bronchiale Kranken.*

	Anzahl der Patt. mit Krankheitsdauer in Jahren		Gesamt- anzahl der Patt.
	m.a. 5 J.	w. a. 5 J.	
Wasserausscheidungs- menge bis zu 450 ccm	10	3	13
Wasserausscheidungs- menge bis zu 650 ccm	3	9	12
Wasserausscheidungs- menge bis zu 850 ccm	3	7	10
Wasserausscheidungs- menge über 850 ccm	3	6	9
			44

Zeichnerklärung: m.a. 5 J. = mehr als 5 Jahre Krankheitsdauer.

w.a. 5 J. = weniger als 5 Jahre Krankheitsdauer.

wären also zusammengekommen 25 Patt., deren Ausscheidung als niedrig und davon 13 deren Ausscheidung als pathologisch angesprochen werden kann. In der Ausscheidungs-
menge bis zu 650 ccm ist die Verteilung von mehr als 5 Jahren und weniger als 5 Jahren Erkrankungsdauer nahezu umgekehrt wie in den Werten bis zu 430 ccm. In den weiteren Spalten, bis zu 850 ccm und darüber überwiegt wie zu sehen immer mehr der Erkrankungstyp unter 5 Jahren Krankheitsdauer.

In der Tabelle II sind die Versuchsergebnisse des Trinkversuches unter Verabreichung von 200 mg Antistin i.v. aufgezeichnet. Die gegenüber den Werten in der einfachen Wasserbelastung geänderten Ausscheidungsmengen sind in Prozentzahlen angegeben. Der Wassertrinkversuch unter i.v. Zufuhr von Antistin wurde insgesamt bei 36 von 44 *Volhard* Trinkversuchen ausgeführt und dabei ergab sich eine Vermehrung der Wasserausscheidung, die, wie die Tabelle II zeigt, zwischen 10 und über 50 % lag in 32 von den 36 Vpn. In 4 Fällen war die Ausscheidungs-
menge geringer nach Antistinzufuhr als im *Volhard*-Versuch ohne das Antihistaminicum. Von den 32 Fällen lag die Ausscheidungs-
menge bei 11 um 20 % vermehrt. Das ist etwa das doppelte wie in den übrigen Spalten. Dabei ist bemerkenswert, dass die höheren

TABELLE II

Folhard's Wasserversuch mit 1000 ccm Trinkmenge und i.v. Verabreichung von 200 mg Antasten bei 36 Asthma bronchiale Kranken.

	Anzahl der Patt. mit Krankheitsdauer in Jahren		Gesamt- anzahl der Patt.
	m. a. 5 J.	w. a. 5 J.	
Ausscheidung vermehrt bis zu 10 %	—	5	5
Ausscheidung vermehrt bis zu 20 %	3	8	11
Ausscheidung vermehrt bis zu 40 %	5	—	5
Ausscheidung vermehrt bis zu 50 %	4	2	6
Ausscheidung vermehrt über 50 %	5	—	5
Ausscheidung vermindert	4	—	4

36

Zeichnerklärung: m. a. 5 J. = wie Tabelle I.

w. a. 5 J. = wie Tabelle I.

Ausscheidungswerte mehr bei den Fällen mit chronischer Erkrankung und die niedrigeren mehr bei denen mit einer Erkrankungsdauer unter 5 Jahren haben.

Den Thyroxinwasserversuch, also den Trinkversuch unter i.m. Gabe von 2 ccm Thyroxin (Roche) gelang es in 29 von den 44 Patienten durchzuführen. Dass Ergebnis ist in der Tabelle II zur Darstellung gebracht. Die Aufstellung zeigt recht deutlich, dass es zu keinem Thyroxineffekt oder sogar zu einer Hemmung der Ausscheidung nach Thyroxininjektion in etwa 16 Fällen gekommen ist, von denen 12 auf Erkrankungsdauer über 5 Jahre fällt. Die höheren Ausscheidungswerte gruppieren sich dann um die Fälle mit Erkrankungsdauer weniger als 5 Jahre.

Und in der Tabelle I ist die Ausscheidungsmenge unter Thyroxin und gleichzeitiger Gabe von 200 mg Antistin i.v. dargestellt. Es wurde an insgesamt 18 Patienten geprüft. Wir sehen das eigenartige Verhalten, dass die unter Thyroxin verzeichneten niedrigen Ausscheidungsmengen vermehrt nach Antistin, wobei die Ausscheidungsmenge variierte zwischen

TABELLE III

Volhard's Wasserversuch mit 1000 ccm Trinkmenge und i.m. Verabreichung von 2 ccm Thyroxin.

	Anzahl der Patt. mit Krankheitsdauer in Jahren		Gesamt- anzahl der Patt.
	m. a. 5 J.	w. a. 5 J.	
Wasserausscheidungs- menge bis zu 450 ccm ...	6	1	7
Wasserausscheidungs- menge bis zu 650 ccm ...	6	3	9
Wasserausscheidungs- menge bis zu 850 ccm ...	2	5	7
Wasserausscheidungs- menge über 850 ccm	1	5	6

29

Zeichnerklärung: m. a. 5 J. = wie Tabelle I.
w. a. 5 J. = wie Tabelle I.

20–50 %, und die hohen Ausscheidungsmengen vermindert waren etwa um die gleiche Menge.

Und der Hypophysinwasserversuch wurde insgesamt in 10 Fällen verwandt. In sämtlichen Fällen kam es zu einer starken Ausscheidungsherabminderung der Ausscheidungsmenge. Davon waren in 6 Fällen nach Antistininapplikation die Ausscheidungsmengen noch weiter herabgesetzt und in 4 Fällen um 100–200 ccm erhöht.

Und damit kommen wir zu den spezifischen Gewichten.

In den spez. Gewichtskurven beim einfachen Volhard-Wasserversuch waren verwertbare Abweichungen von dem von Marx als normal angegebenen Verlauf nicht zu erkennen.

Unter Antistinzufuhr liess sich im ersten Teil der spezifischen Gewichtskurve also bis zur 90. Minute auch keine sichere Abweichung erkennen. Dagegen war der Anstieg der spezifischen Gewichte verzögert. In 28 der 44 Patienten war der Wert 1010 nach 4 Stunden, ja nach 4½ Stunden noch nicht wieder erreicht. Länger konnten wir die Versuche nicht ausdehnen. Die zweite Hälfte der Kurve verläuft also flacher.

Und zu den Hämoglobin- und Hämatokritwerten. Um kurz den zum besseren Vergleich von den genannten Autoren beschriebenen normalen Verlauf der Hämoglobinwerte noch

TABELLE IV

Volhard's Wasserversuch mit 1000 ccm Trinkmenge, i.m. Verabreichung von 2 ccm Thyroxin i.m. und 200 mg Antasten i.v.

	Anzahl der Patt. gegenüber dem Thyroxinwasser Versuch		Gesamt- anzahl der Patt.
	Vermindert	Ver mehrt	
Bei Wasserausscheidung bis zu 450 ccm	—	4	4
Bei Wasserausscheidung bis zu 650 ccm	1	5	6
Bei Wasserausscheidung bis zu 850 ccm	2	1	3
Bei Wasserausscheidung über 850 ccm	5	—	5
			18

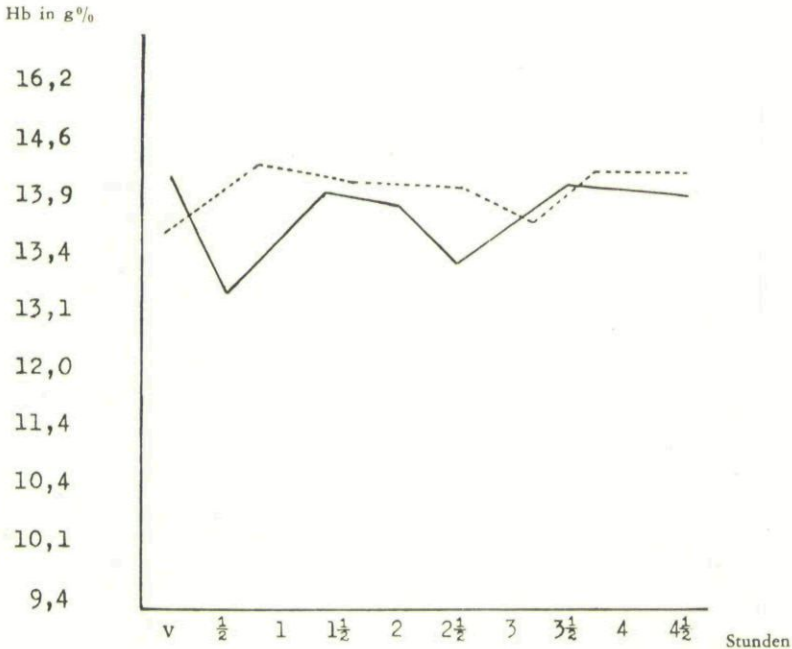
einmal zu skizzieren: Sofort nach dem Trinken kommt es zum Abfall der Hämoglobinwerte um 10–15 % des Nüchternwertes, mit dem tiefsten Punkt bei 20–40 Minuten nach dem Trinken. Danach steiler Anstieg der Werte um nach 50–80 Minuten wieder auf dem Niveau des Hämoglobinausgangswert angekommen zu sein. Danach ein zweiter Abfall, geringer im Ausmass als der erste mit endgültigem Erreichen des Ausgangswertes nach 4–5 Stunden.

Die Bestimmungen wurden von uns in 8 der Asthma bronchiale Fälle durchgeführt. Dabei erwies sich, um das gleich vorauszuschieken, der Hämatokrit in allen diesen Fällen konstant.

Die Ergebnisse sind unübersichtlich. Es kamen die verschiedensten Kurven-verläufe zum Nachweis. Einen sofortigen Abfall des Hämoglobin um 10–15 % sahen wir nur in einem einzigen unserer Fälle. In den anderen überstieg der Abfall des Hb-Wertes nicht 5 %, dabei betrug der zweite Abfall etwa den gleichen Prozentsatz.

Und nach Antistinzufuhr traten die verschiedensten Kurvenverläufe auf, von denen zwei hier wieder gegeben werden mögen. Es mag dabei erwähnt werden, dass die Hb-Werte mit der Photometermethode bestimmt wurden. Also einen Schluss können wir aus diesen Ergebnissen nicht ziehen. Es wird Aufgabe eines noch grösseren Materials sein, die Frage abzuklären.

Fig. 2.



Verlauf der Hb-Werte während des Volhard-Trinkversuches ohne und nach i.v. Zufuhr von 200 mg Antistin.

—— Hb-Werte ohne Antistin.
 - - - - - Hb-Werte nach Zufuhr von Antistin.

4 Fälle von Urticaria.

Die Ausscheidungswerte dieser 4 Versuchspersonen im Volhard-Trinkversuch lag sämtlich im Bereich von 850 ccm und darüber, war also normal. Und nach Antistinzufuhr in der oben angegebenen Dosierung kam es in allen 4 Fällen zu einer Flüssigkeitsmehrausscheidung um 20–30 %.

Der Thyroxin-Wasserversuch unter i.m. Zuführung von 2 ccm Thyroxin wurde von diesen 4 Vpn nur in 2 Fällen durchgeführt und fiel normal aus. Es kam zu einer Mehrausscheidung um 200 in dem einen und 250 ccm in dem anderen Falle.

Nach Antistin waren hier die Werte etwa um den gleichen Betrag vermindert.

Der Hypophysinversuch konnte ebenfalls in nur 2 Fällen angesetzt werden und ergab in diesen Fällen eine Erhöhung des Ausscheidungswertes, also eine Verminderung der Hypophysinwirkung, mit einer Grössenordnung um 300 ccm.

Wie weit tatsächlich hier vom Asthma abweichende Verhältnisse vorliegen kan anhand dieses kleinen Urticaria-Materials nicht entschieden werden. Die Mitteilung der Ergebnisse mag als Anreiz für Weiterarbeit dienen.

D. Diskussion.

Vorerst zur Beantwortung unserer 2 vorn gestellten Fragen.

Ad 1. In dem vorliegenden Material von insgesamt 48 Patienten (44 Fälle mit Asthma bronchiale und 4 Fälle mit Urticaria) lag im Volhard-Wasserversuch eine auffallend niedrige Flüssigkeitsausscheidungs menge in 25 Fällen vor, wobei sich diese 25 Kranken ausschliesslich aus der Gruppe mit Asthma bronchiale rekrutierten. Innerhalb dieser Gruppe war ein deutliches Uebergewicht bei den Kranken mit einer Erkrankungsdauer über 5 Jahre zu verzeichnen (Tabelle I).

Ad 2. Von an 36 bei den 44 genannten Patt. durchgeführten Volhard-Trinkversuchen kam es nach Antistinverabreichung zu einer Wassermehrausscheidung in der Grössenordnung von 10–50 % in 32 Fällen. Davon betrug die Mehrausscheidung um 20 % in 11 Fällen. Bei den höheren Ausscheidungswerten war ein Uebergewicht bei den Fällen mit einer Erkrankungsdauer über 5 Jahre zu erkennen (Tabelle II).

Das zur Beantwortung der Fragen.

Als weiteres bemerkenswertes Resultat hat sich ergeben, dass von 29 angestellten Thyroxinrinkversuchen (Versuchsanordnung siehe vorn) 16 eine herabgesetzte Ausscheidungs menge nach Injektion von 2 ccm Thyroxin hatten. Davon entfielen 12 auf Fälle mit einer Erkrankungsdauer über 5 Jah-

ren. Diese herabgesetzte mit grosser Wahrscheinlichkeit thyroxinbedingte Ausscheidungsmenge besserte sich nach Antistinzufuhr und entsprach dann etwa der Ausscheidungsmenge vor der Thyroxinverabreichung. Und die erhöhten Wasserausscheidungswerte nach Thyroxin verminderten sich nach Antistin.

Bei Durchsicht dieser Werte drängt sich natürlich sofort die Frage auf, ob der Antistinbedingte Effekt auf den Wasserhaushalt in den genannten Fällen auch von einer Änderung des jeweiligen Krankheitszustandes begleitet war. Dazu bedarf es hier noch einmal des Hinweises, dass keiner der genannten Versuche im akuten Asthmazustand durchgeführt wurde. Aber auch in den Fällen, in denen chronische oder subchronische asthmatische Atemnot-beschwerden vorlagen, konnten wir in keinem einzigen Falle eine Verbesserung des Zustandes verzeichnen. Auch in den Urticariafällen, — es handelte sich in zwei Fällen ebenfalls um mehrmonatige Dauer der Erkrankung — war keine Änderung der Symptome vorhanden.

Ist da möglicherweise die Störung im Wasserhaushalt ohne Bedeutung für das jeweilige allergische Krankheitsbild und ist seine Änderung oder wie man vielleicht zu sagen gewillt sein mag seine Regulierung, gleichfalls bedeutungslos?

Nun, die Frage dürfte heute noch nicht zu beantworten sein.

Klar vor sich haben muss man da, dass man mit einer einmaligen, kurzdauernden Änderung möglicherweise Regulierung der Wasserausscheidungsverhältnisse an dem pathogenetischen Vorgang der zu der vorn genannten Störung führt, kaum etwas geändert haben dürfte. Ausserdem kommt hinzu, dass eine Wasserretention nicht gleichbedeutend ist mit Accentuierung, und umgekehrt, Wasserausscheidung mit Besserung des allergischen Symptombildes, was die therapeutischen Versuche mit ATH und Cortison — die im Grossteil der Fälle zur Wasserretention gleichzeitig aber oft zum entscheidenden Nachlassen der Asthmabeschwerden führen —, beweisen.

Und trotzdem wird man kaum umhin können, die aufge-

zeigten gestörten Wasserverhältnisse irgendwie mit dem pathogenetischen Vorgang des Asthmas in Verbindung – wie diese auch sein mag – zu bringen. Wie diese beiden gekoppelt sind, ist vorläufig nicht diskutabel, aber einige Gesichtspunkte über den möglichen pathogenetischen Vorgang der Wasserausscheidungsstörung sollen aufgezeigt werden. Im übrigen liegt auch diese Verhältnisse betreffend eine Studie von *Sheldon*, *Howes* und *Stuart* vor, leider nur mit einem Krankmaterial von 5 Kranken, in der die Autoren fanden, dass es im Asthmaanfall zu einer vermehrten Ausscheidung von Wasser und Salzen kommt, um danach einer deutlichen Verminderung der Aussonderung dieser Substanzen Platz zu machen.

Hat man diese aufgezeigte Flüssigkeitsausscheidungsstörung vor sich, so fordert die Frage naturgemäss Beantwortung, wo der Sitz dieser Störung zu vermuten ist.

Nach den so eingehenden und schönen Arbeiten *Koella's* aus dem *Hess'schen* Institut sind für die Regulierung des Wasserhaushaltes folgende Faktoren von Bedeutung:

1. peripher autonome Potenzen der Niere,
2. extrarenale peripher-regulatorische Einrichtungen,
und
3. regulierende Apparate höherer Stufen.

Eine Änderung der autonomen Potenzen der Niere im allergischen hier zur Diskussion stehenden Geschehen, wenn man absieht von den Prozessen, die sich speziell am Nierengewebe abspielen und heutzutage mit mehr oder weniger zureichenden Beweismaterial in den Kreis allergischen Geschehens von verschiedener Seite einbezogen werden, liegt, zumindest vorläufig noch, nicht viel Grund vor. Einschlägige Arbeiten darüber konnten uns nicht habhaft werden.

Und in die Gruppe der extrarenalen peripher regulatorischen Einrichtungen wäre wohl im Rahmen der hier vorliegenden Erkrankungen in erster Linie an den Stress zu denken. Hier konnte *Wolf* und *Pfeifer* zeigen, dass Stresssituationen von einer Veränderung in der Nierendurchblutung, in der

Glomerulusfiltration und in der Filtrationsfraktion gefolgt sein können. Nach Versuchen an 11 Vpn von *Hinkle, Edwards* und *Wolf* führen Reize in der Form der Lebensbedrohung zu einer spontanen Diurese von 200–500 % Mehrausscheidung samt einem Fall des spez. Gewichtes und Absinken der Chlorid-Konzentration.

In Studien an adrenalektomierten Tieren fanden *Rigler, Swingle, Gaunt* u. a., dass adrenalektomierte Tiere das Vermögen, normal Wasser auszuschcheiden verloren haben, wenn ihnen grössere Mengen Wasser zugeführt werden. Ein Zusammenhang dieses Unvermögens mit der adrenalen Dysfunktion wird als sicher angenommen. Das *wie* dieses Steuerungsmechanismus ist noch nicht klar, auch ist nicht geklärt, ob es nur corticale oder eine Kombination von corticaler und medullärer Dysfunktion ist. Es scheint nach *Stein* und *Wertheimer* auch das Nebennierenmark eine wesentliche Rolle in dem Ausscheidungsprozess zu spielen. Von obigen Autoren wird im Sinne einer Hypothese diskutiert, dass DOCA die Verteilung von extrazellulärem und intrazellulärem Wasser regelt und so eine intrazelluläre Hydratation verhindert, ohne dass z. B. bei Wasserzufuhr das Wasser ausgeschieden würde. Für die Ausscheidung des Wassers durch die Niere sorgt dann das Adrenalin, entweder durch vermehrte Glomerulusfiltration oder verminderte Tubularrückabsorption.

Wichtig ist also in unserem Zusammenhang, dass Stresssituationen mit einer Diurese einhergehen sollen und suprarenale Dysfunktion (cortical + medullär) Ausscheidungsschwierigkeit oder gar Retention bedingen. Wichtig sind diese beiden genau entgegengesetzten Verhältnisse darum, weil bekanntlich sowohl Stress als auch suprarenale Dysfunktion im Rahmen der Allergie-Pathogenese besonders in letzter Zeit diskutiert werden.

Anhand unserer Versuche können wir dazu so viel sagen, dass wir auf die Angabe einer spontanen Diurese im Asthmaanfall in einem grossen Material nur in sehr vereinzelt Fällen gestossen sind. Das Umgekehrte dagegen, eine mengenmässig auffallend sparsame Urinierung sehr häufig auf Be-

fragen geklagt wurde. Diese Tatsache würde also mehr in Richtung einer adrenalen Dysfunktion sprechen.

Und bei Wasserbelastung ist wie *Rigler* und Mitarbeiter auch tierexperimentell sehr schön herausarbeiten konnten, der adrenal gestörte Organismus nicht imstande eine Mehrausscheidung zu bewerkstelligen. Auch diese Tatsache hat ein Teil unserer Asthmapatienten, wie aus den Tabellen zu ersehen, ad okulo demonstrieren können.

Folgt man diesem Gedankengang, so bedarf es hier der Erwähnung, dass ein Teil der Asthmapatienten unter der Wasserbelastung über eine Verschlechterung, d. h. Zunahme der asthmatischen Beschwerden klagte. Intrazelluläre Hydratation?

Als zweiter extrarenaler peripherer Faktor spielen die Gewebe die wesentlichste Rolle. Zu einem erheblichen Teil dürfte sich dieser Gewebsfaktor mit dem suprarenalen Steuerungsmechanismus, dessen corticaler Anteil, wie beschrieben, seinen Einfluss auf dem Gewebswege dokumentiert, decken. Inwieweit mit Asthma primäre Veränderungen im Gewebswasserhaushalt einhergehen, ist soweit wir es überblicken können nicht bekannt.

Und bei den regulierenden Apparaten höherer Stufen sind die Hypophyse, insbesondere der Hypophysenhinterlappen und ein im vorderen Hypothalamus liegendes Substrat, dem *Koella* die Funktion zuspricht, die einzelnen Regulationsinstrumente des Wasserhaushaltes gegeneinander abzustimmen und zu regulieren, zu nennen.

Was den Wasserhaushalt angeht, so konnte *Marx* bei der *Dystrophia adiposo genitalis*, wie auch bei anderen hypophysären Erkrankungen im Volhard Trinkversuch eine Wasserretention beobachten, die im übrigen, wie bereits erwähnt mit einer Sekretionstarre einherging. Das gleiche wurde von *Schreier* beim Syndrom von *Laurence-Moon-Biedle* beobachtet.

Für den sog. paradoxen Thyroxineffekt, das heisst anstelle einer Mehr- eine Minderausscheidung nach Zufuhr von Thyroxin, wird von Feuchtinger, Heinsen u. a. eine Störung

im hypophysär-hypothalamischen Gebiet verantwortlich gemacht, wobei an funktionelle Störungen irgendwelcher Art dabei gedacht wird. Doch hier sind die Verhältnisse noch recht unklar und hypothetisch, was bei der methodischen Schwierigkeit vorläufig auch noch nicht viel anders sein kann.

Fassen wir zusammen, so haben wir ausser einer Retention von zugeführter Flüssigkeit und einer gegenüber der normal beschriebenen als flacher anzusehenden spez. Gewichtskurve keine Abweichungen von der Norm gesehen. Also keine Mehrphasigkeit im Diureseablauf, keine Sekretionsstarre und keine abweichenden Veränderungen in den unter dem Wasserversuch aufgeschriebenen Hb-Kurven.

Hieran anschliessend wäre nun die Frage nach dem Angriffspunkt des Antistins in diesem Geschehen zu beantworten.

Zum Angriffspunkt an der Niere ist nicht viel, immerhin doch einiges bekannt geworden. Von *Logan* wurde berichtet, dass von 71 Kindern, denen Benadryl in einer Dosierung von 12 mg/kilo Körpergewicht verabreicht wurde, in 12 Fällen eine Hämaturie auftrat, die nach Absetzen des Präparates schnell wieder verschwand. *Rives, Ward* und *Hicks* beschreiben ein 16 Monate altes Kind, das fälschlicherweise 100 mg Benadryl als Eingangsdosis bekommen hatte, das in tetanischen Krämpfen zugrunde ging und bei der Sekretion eine *upper nephron nephrosis* zeigte mit Degeneration und Zerstörung der Zellen im Teil der proximal convoluted tubules.

Wie weit es sich in diesen Fällen um eine spezifische Affinität des Benadryl handelt oder handeln kann, wird in den Arbeiten nicht diskutiert und kann von uns nicht entschieden werden. Immerhin kommt man nicht umhin festzuhalten, dass ein Antihistaminkörper, wenn auch in grosser Dosierung, ganz bestimmte Nierenveränderungen zu setzen imstande ist, und offenbar seinen Angriffspunkt an den Tubuli contorti hat. Dass der Ausfall des Volhard-Trinkversuches auf diese Weise beeinflusst werden kann, ist natürlich möglich. Ein Beweis, dass es so ist, wäre zu erbringen.

Was evtl. Beziehungen zwischen peripher-regulatorischen Einrichtungen und Antihistaminkörpern betrifft, so ist im

wesentlichen an den Austausch zwischen Blutgefässen und Geweben zu denken, d. h. Einflussnahme auf die Permeabilität der Gefäss- oder Zellwände.

Hierüber gibt es eine Reihe Arbeiten. *Last* und *Loeb* glauben aus ihren experimentellen Versuchen den Schluss ziehen zu können, dass Benadryl und Neoantergan der lokalen Zunahme der Kapillar-Permeabilität, die durch Histamin erzeugt wurde, entgegenwirkte. *Halpern* und *Schmitterlöf* beobachteten, dass ein mit Phosgen oder Chlorpikrin erzeugtes Lungenödem mit Phenergan verhindert werden konnte. Amerikanische Autoren konnten unter gleichen Versuchsbedingungen den ödemverhindernden Effekt nicht feststellen. Weiterhin konnten *Halpern* und *Hamburger* mit Phenergan das Auftreten von orthostatischer Albuminurie inhibieren. Und kürzlich wiesen *Friedberg* und *Küchenmeister* anhand von schönen Experimenten darauf hin, dass unter Antihistaminzufuhr das Auftreten von Narkohämolyse einer Erythrocytensuspension nicht mehr nachweisbar ist.

Wie weit man vermuten kann, dass Histamin in allen diesen Versuchen irgend wie beteiligt ist, also ein Antihistamin-effekt das entscheidende ist, wird nicht gesagt. Lediglich von den letzt genannten Autoren wird angeführt, dass dem Histamin in den Erythrocytenversuchen keine Rolle zukommt. Für einen Antipermeabilitätseffekt scheinen also alle diese Versuche zu sprechen.

Zu dieser Auffassung passen jedoch *Broman's* Versuche schlecht, dann er konnte an experimentell toxisch geschädigten Hirngefällen mit Antihistaminen keinerlei Antipermeabilitätseffekt nachweisen. Dabei ist allerdings ein besonderes Verhalten der Hirngefässe nicht völlig von der Hand zu weisen.

Ueber Einwirkungen von Antihistaminen auf das Adrenalsystem ist man vorläufig, so weit wir das überblicken können, über Vermutungen nicht hinausgekommen.

Und schliesslich von Einwirkung der Antihistamine oder des Antistins auf zentrale Mechanismen des Wasserhaushaltes ist nichts bekannt. Auch ist vorläufig nichts bekannt über Beziehungen zwischen Thyroxin- und Antihistamin-

fekt, die aus vorgelegten Versuchen augenscheinlich zu sein scheinen.

Abschliessend können wir nur sagen, dass ein Effekt des Antistins auf den Wasserhaushalt, im besonderen hier auf den allergischen Organismus, vorhanden ist. Und dass der bei einem gewissen Prozentsatz des hier vorliegenden Krankmaterials gestörte Wasserhaushalt eine Regulierung erfährt, die nur auf den unmittelbaren Effekt des Antihistamins zurückgeführt werden kann. Wodurch die Störung des Wasserhaushaltes bei dem Teil der untersuchten Allergiker bedingt ist, ist unbekannt, und ebenso unbekannt vorläufig, wodurch, oder auf welchem Wege die Regulierung durch das Antistin geschieht.

E. Zusammenfassung.

An insgesamt 48 Patienten mit Aufteilung in 44 Asthma bronchiale- und 4 Urticaria-Kranken wurde der Volhard-Wasserversuch mit 1000 ccm Flüssigkeit durchgeführt. Bei 13 der Asthmapatt. lag die mit dem Urin ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge bei 430 ccm und darunter, also niedrig. 10 von diesen 13 hatten eine Erkrankungsdauer von 5 Jahren und darüber. Weitere 12 Fälle hatten unter der gleichen Versuchsbedingung eine Harnmenge bis zu 650 ccm. Und der Rest der Versuchspersonen lag mit seinen Ausscheidungsmengen innerhalb der normalen Spielbreite. Nach Zufuhr von 200 mg Antistin i. v. nahmen die Ausscheidungsmenge in 32 von 36 Vpn um 10–50 % zu, wobei sich die höheren Ausscheidungswerte um Erkrankungsdauer über 5 Jahre konzentrierte.

Weiterhin wurde der Volhard-Wasserversuch unter vorheriger i.m. Zufuhr von 2 ccm Thyroxin bei 29 Asthmapatt. durchgeführt und zeigte dabei in 16 Fällen eine gegenüber dem einfachen Wasserversuch herabgesetzte Flüssigkeitsausscheidung. In den übrigen Fällen war der Thyroxinwasserversuch als normal anzusprechen. Nach Antistin kam es in den genannten 16 Fällen zu einer Mehrausscheidung um 10–20 %

und in den restlichen Fällen zu einer Flüssigkeitsausscheidungsherabsetzung um etwa den gleichen Betrag.

Und als drittes kam der Volhard-Wasserversuch nach Zufuhr von 3V.E. Hypophysin zur Durchführung und fiel normal aus. Durch Antistin kam es zu einer Verstärkung der Hypophysinwirkung.

Die Ergebnisse bei 4 Urticaria-Patienten waren abweichend von denen bei den Asthmapatienten, insofern, als kein abnormaler Volhard-Versuch zur Beobachtung kam und auch der Thyroxinrinkversuch normal ausfiel. Die Ausscheidungs-minderung durch Antistin war hier die gleiche wie bei den Asthmapatt.

Eine Diskussion über die mögliche Pathogenese der Ausscheidungsstörung und über den möglichen Angriffspunkt des Antistins im Wasserhaushalt wird angeschlossen.

SUMMARY

At 48 patients suffering from asthma bronchiale and 4 patients suffering from urticaria the water metabolism was examined. Method: The patient had to drink 1000 ml tea and had to pass urine each half hour. Result: 13 cases showed a urine quantity of 430 ml and less. 10 of these 13 suffered from asthma more than 5 years. Further 12 of the cases passed a urine quantity up to 650 ml. Thus 25 patients had small urine quantities in the drink experiment. Then the same examination was made after the patient got 200 mg antistin intravenous. In 32 cases of 36 the urine quantity increased between 10 and 50 % and the higher percent rates were especially concentrated to the cases with longer duration of their disease. In the next step the drink examination was carried out after i.m. injection of 2 ml thyroxin. This was done in 29 cases. In 16 cases the urine quantity was decreased and the rest showed a normal increase. After 200 mg antistin i.v. the decreased urine quantities increased and the rest decreased. The author draws the conclusion that antistin has

a thyroxin antagonistic effect. And the last investigation was the drink examination after i.m. injection of 3 units hypophysin. The results were normal. After antistin application the hypophysin effect was increased in a great deal of the patients.

The possible pathogenic mechanism of the related results is discussed.

LITERATURVERZEICHNIS

1. *Bauer, J. u. Aschner, B.*: Wien. klin. Wchnschr. 1919, II, 1204.
2. *Bentz, W. u. Marx, H.*: Archiv f. exp. Pharm. u. Pathol. 175, 169, 1934.
3. *Boycott, A. u. Jones, Price*: J. of Path. 25, 335, 1922.
4. *Broman, T.*: Int. Arch. of Allergy a. Applied Immun. 1, 299, 1950.
5. *Brull, B.*: Quarterly J. of exp. physiology 30, 195, 1940.
- Arch. int. de Physiol. 51, 330, 1941.
6. *Böttner, H. u. Quecke, K.*: Arch. f. inn. Med. 1, 220-226, 1949.
7. *Cawack, Mc., Elias, H., Boyd, L.*: J. of Lab. a. Clin. Medicine 31, 560, 1946.
8. *Dresel, K. u. Leitner, Z.*: Klin. Wchnschr. II, 1362, 1928.
9. *Ellinger, P. u. Hirt, A.*: Arch. exp. Path. 106, 135, 1925.
10. *Ellinger, P.*: Handb. der Physiol. Bd 4, s. 340, Springer 1929.
11. *Eppinger, H.*: Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems, Springer, Berlin, 1917.
12. *Epstein, A.*: Arch. Verdgskrkh. 44, 31, 1928.
13. *Feuchtinger, H.*: Nervenarzt 16, 428, 1943.
14. *Friedberg, V.*: Ärtzl. Forsch. 11, 29, 1951.
15. *Gagel, O. und Klaes, H.*: Klin. Wchnschr. 295, 1950.
16. *Gaunt, R., Birbie, J., Eversole, J.*: Physiol. Rev. 29, 281, 1949.
17. *Haas, T. A.*: Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 204, 167, 1947.
18. *Halpern, B. und Hamburger, J.*: Canad. M.A.J. 59, 332, 1948.
19. *Halpern, B. und Schmitterlöw*: Persönliche Mitteilung.
20. *Hays, H. und Mathieson, D.*: Endocrinology 37, 147, 1945.
21. *Heinsen, H. A.*: Dtsch. Archiv. klin. Med. 9, 28, 1949.
- Klin. Wchnschr. 126, 1943.
- Dtsch. med. Wchnschr. 29/30, 2, 1949.
22. *Hinkle, L., Edwards, E. und Wolf, St.*: The J. of Clin. invest. 30, 809, 1951.
23. *Hoffmann, H.*: Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 201, 529, 1943.
24. *Kern, R. A.*: Americ. J. of Med. Science 199, 778, 1940.
- Trans. Assoc. Am. Physiol. 49, 23, 1934.
25. *Klein und Nonnenbruch, W.*: Z. Klin. Med. 112, 568, 1930.
26. *Koella, W.*: Helvet. Physiol. Acta C₁₂-C₁₃, 7 Heft. 1949.
- Schweiz. med. Wchnschr. 33/34, 785, 1951.

27. *Kuntz, A.*: Int. Arch. of Allergy a. Appl. Immunology.
28. *Kupp*: Zitiert nach H. Marx.
29. *Kuschinsky, G. und Langeecker, H.*: Archiv. f. exp. Pharm. und Pathol.
30. *Logan, G. B.*: Annals of Allergy 2, 105, 1947.
31. *Marx, H.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 153, 358, 1926.
 – Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen, Berlin, Verlag J. Springer, 1935.
32. *Marx, H. und Mohr*: Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen, Berlin, Verlag J. Springer, 1935.
33. *Nonnenbruch, W.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 189, 56, 1942.
 – Neue Dtsch. klin. Erg. Bd. 1, 728, 1933.
34. *Oemhe, C.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 127, 261, 1918.
 – Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 89, 301, 1921.
35. *Rives, H., Ward, B., Hicks, M.*: J.A.M.A. 12, 1022, 1949.
36. *Rominger*: Zitiert nach H. Marx.
37. *Rowntree, L. S.*: The volume of the blood and plasma Saunders, Philadelphia, 1929.
38. *Schaal, G.*: Biochem. Z. 132, 295, 1922.
39. *Scheidhauer, E.*: Monatschrift f. Kinderheilkunde 98, 262, 1950.
40. *Schmidt, W.*: Z. f. exper. Med. 58, 276, 1928.
41. *Schreier, K.*: Monatschrift f. Kinderheilkunde 98, 255, 1950.
42. *Schäfer u. Herring*: Philos. trans. roy. Soc. London 199, 1, 1908.
43. *Sheldon, J., Howes, H., Stuart, G.*: The J. of Allergy 11, 1, 1939.
44. *Shoemaker*: Zitiert nach H. Marx.
45. *Siebeck, R.*: Zitiert nach H. Marx.
46. *Smith, H. W.*: Amer. J. Physiol. 51, 221, 1920. 53, 323, 1920. 87, 200, 1928.
47. *Starling, E. H. und Verney, E. B.*: Proc. roy. Soc. B. 97, 321, 1925.
48. *Stein, L. und Wertheimer, E.*: J. Endocrinol. 3, 356, 1944.
49. *Stoesser, V. und Cook, M.*: The J. of Allergy 11, 65, 1939.
50. *Swingle*: Zitiert nach H. Marx.
51. *Thorn, W. und Nelson, K. R.*: Endocrinology 22, 155, 1938.
52. *Wolf, St., Pfeifer, I. B., Riply, H. S., Winter, O. und Wolff, H.*: Ann. Int. Med. 29, 1056, 1948.
53. *Whipple, C. und Mitarbeiter*: J. Physiol. 61, 139, 149, 1922.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.