

FESTSCHRIFT

ZUM 70. GEBURTSTAG

VON

PROF. DR. DR. h. c. MAX BÜRGER



HERAUSGEGEBEN VON

PROF. DR. JOSEF NÖCKER

OBERARZT DER

MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK LEIPZIG



MIT 110 ABBILDUNGEN

19



55

VEB GEORG THIEME · LEIPZIG

Alle Rechte vorbehalten · Copyright 1955 by VEB Georg Thieme, Leipzig
Veröffentlicht unter der Lizenznummer 211 · Gen. Nr. 490/90/55 des Amtes für Literatur und Verlagswesen der
Deutschen Demokratischen Republik
Auftragsnummer des Verlages 90 · Satz und Druck: VEB Offizin Andersen Nexö in Leipzig III/18/38

Vorwort

Der 70. Geburtstag unseres hochverehrten Lehrers Prof. Dr. Max Bürger gab uns Gelegenheit, rückschauend das wissenschaftliche Werk dieses weit über Deutschlands Grenzen hinaus bekannten Kliniklers zu würdigen. Die leider heute selten gewordene Vielseitigkeit der Ausbildung gab ihm die Möglichkeit, den verschiedensten Gebieten der inneren Medizin und auch ihrer Grenzgebiete entscheidende Impulse zu vermitteln. Das gesamte wissenschaftliche Werk ist von einer bewundernswürdigen Vielfalt, die uns im Zeitalter der Spezialisierung mehr und mehr verloren zu gehen droht. Von dieser Vielfalt der wissenschaftlichen Tätigkeit sollen auch die Arbeiten dieser Festschrift Zeugnis ablegen. Eine Sammlung von heterogenen Arbeiten würde dem umfassenden Lebenswerk von Prof. Bürger nicht gerecht geworden sein. Ich habe daher seine früheren und jetzigen Mitarbeiter gebeten, die speziellen Forschungsrichtungen des Jubilars zu bearbeiten. Wenn auch einige Arbeitsgebiete, auf denen Prof. Bürger bahnbrechende Arbeiten vorgelegt hat, ich denke besonders an das von ihm entdeckte Hormon der Bauchspeicheldrüse, das Glukagon, aus ungünstigen zeitbedingten Gründen heraus keine Berücksichtigung erfahren konnten, so hoffe ich doch, daß die Arbeiten dem Leser ein umfassendes und abgerundetes Bild vom wissenschaftlichen Lebenswerk des Jubilars geben.

Die in dieser Festschrift niedergelegten Arbeiten sind größtenteils als Manuskript gedruckt im Heft 5 des Jahrganges 4 (1954/55) der Wissenschaftlichen Zeitschrift der Karl-Marx-Universität Leipzig erschienen. Einem vielfachen Wunsche Rechnung tragend, hat sich der Verlag VEB Georg Thieme, Leipzig, in dankenswerter Weise um die Herausgabe in Buchform bemüht, um die Arbeiten einem größeren Interessentenkreise zugänglich zu machen. Für die würdige Ausstattung des Buches gilt dem Verlag der Dank aller Mitarbeiter.

Leipzig, September 1955

J. Nöcker

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	V
G. DOMAGK: Nationalpreisträger Prof. Dr. Max Bürger 70 Jahre	1
G. SCHLOMKA: Über Ziele und Wege klinischer Altersforschung	3
N. HENNING, F. WOLF, H. KINZLMEIER: Über die Ausnutzung der Nahrung bei Gesunden und Kranken	31
H. KOHL: Die therapeutische Bedeutung einzelner Aminosäuren	37
J. RECHENBERGER: Eiweiß- und Regenerationsstoffwechsel	43
R. KATZSCHMANN: Die konservative Behandlung der diabetischen Gangrän	47
J. NÖCKER: Die klinische Bedeutung des Kreatins und Kreatinins	59
V. BOHLAU: Arbeitsökonomische Untersuchungen im Altersablauf und bei Grippe- Rekonvaleszenten.	65
G. HEVELKE: Die Wandlungen der chemischen Gefäßstruktur im Altersablauf	71
E. KLEIN: Die physiologische und klinische Bedeutung des Blutjodes	77
KH. TIETZE: Über extrarenale Azotämie und Azoturie	85
W. SCHULZE: Über Alkaptonurie und andere angeborene Störungen des Fermentchemis- mus im Phenylalanin-Tyrosin-Stoffwechsel	95
G. WORATZ: Chemotherapie der Pneumonie	107
K. MATTHES: Moderne Methoden der Kreislaufforschung	111
D. MICHEL: Der Preßdruck	117
F. H. SCHULZ, J. FLORIAN: Erfolge der Transfusionsbehandlung bei chronischen Leukämien	135
W. GROS: Die Bluteiweißkörper	141
W. SIEDE: Virus-Hepatitis	145
K. SEIDEL: Alterswandlungen des Rheumatismus	157
W. H. HAUSS, H. LOSSE: Zur Spätprognose des Myokardinfarktes	163
R. SCHUBERT: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit der Osmotherapie und Onkotherapie	167
W. HIRSCH: Tuberkuloseprobleme in Diagnostik und Therapie	173
K. SEIGE: Die Biomorphose der Chemie des Nervensystems	183
W. RIES: Die Behandlung der Fettsucht	187

Nationalpreisträger Prof. Dr. Max Bürger 70 Jahre

Zum 16. November 1955

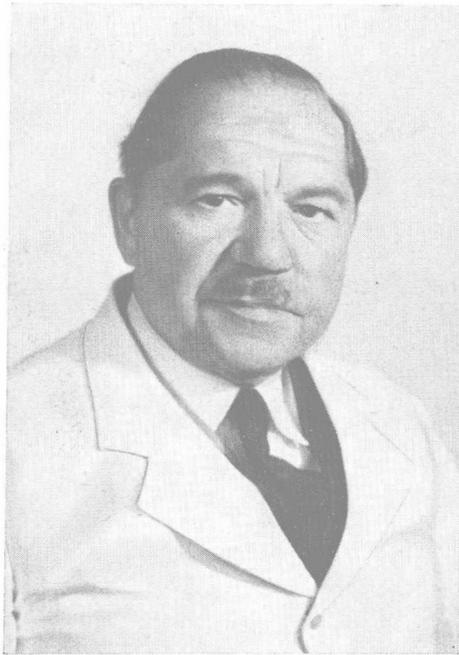
Von

G. DOMAGK

Max Bürger wurde am 16. November 1885 in Hamburg geboren. Er besuchte die Gelehrtenschule des Johanneums in seiner Vaterstadt und bestand dort im Jahre 1904 die Reifeprüfung. Sein Studium der Medizin führte er an den Universitäten Würzburg, Kiel, Berlin und München durch. 1910 legte er in Würzburg sein medizinisches Staatsexamen ab und wurde dann Medizinalpraktikant bei dem Professor der pathologischen Anatomie Simmonds. Von 1911 bis 1914 folgten dann Assistentenjahre bei Professor Ueber, die ihn in sein späteres Spezialgebiet der Inneren Medizin einführen. Das vielseitige Streben Max Bürgers veranlaßte ihn aber, vor der endgültigen Widmung für sein gewähltes Spezialgebiet noch ein Jahr in der Pharmakologie in Würzburg, 1914 in Straßburg bei Prof. Uhlenhuth bakteriologisch und anschließend noch ein Jahr physiologisch-chemisch bei Prof. Hofmeister zu arbeiten. Erst nachdem er sich diese breite und gründliche Allgemeinbildung in der gesamten Medizin verschafft hatte, begann er seine eigentliche klinische Laufbahn bei Prof. Schittenhelm in Königsberg, dem er nach dessen Berufung nach Kiel folgte. Von Alfred Schittenhelm, einem der großen Altmeister der Inneren Medizin, ist Max Bürger geprägt worden. Wie er selbst von ihm in großzügigster Weise in jeder wissenschaftlichen Betätigung gefördert wurde, so hat Max Bürger später auch seine zahlreichen Schüler gefördert. Seinem Lehrer und Förderer Alfred Schittenhelm hat Max Bürger bis zu dessen Tode stets Anhänglichkeit und darüber hinaus hohe Verehrung erwiesen. 1918 konnte sich Max Bürger für Innere Medizin habilitieren, 1920 wurde er Oberarzt und 1922 zum a. o. Professor ernannt. Damals waren in der Schittenhelmschen Klinik in Kiel viele spätere Ordinarien und Chefärzte großer Krankenhäuser und Fachärzte der Inneren Medizin als Assistenten tätig: die Internisten Frey/Bern, Schlecht/Duisburg, Wöhlisch, der dann in Würzburg den physiologischen Lehrstuhl innehatte, der spätere Ordinarius für Innere Medizin Schellong/Münster, der Pharmakologe Wels/Greifswald, ferner Schlomka, Harpuder, E. Miller, W. Erhardt und viele andere.

Die ersten wissenschaftlichen Arbeiten Max Bürgers beschäftigten sich mit pathologisch-anatomischen und physiologisch-chemischen Themen. Eines der Haupt-

themen, das ihn zusammen mit seinem Lehrer Schittenhelm interessierte, waren die als Folge des Hungers nach dem 1. Weltkrieg auftretenden Fälle von Ödemkrankheit. In seiner Habilitationsarbeit hat Max Bürger als erster das Hungerödem als Folge eines Eiweißmangels gedeutet. Später widmete er sich der Kreislauforschung und im Zusammenhang damit auch der Sportmedizin. Viele dieser Arbeiten hatten den Einfluß



des Preßdrucks auf die Kreislaufregulation zum Gegenstand. Eine Frucht dieser Forschungen war die bis heute in der Kreislaufunktions-Diagnostik geübte „Bürgerische Preßdruck-Probe“. Auf physiologisch-chemischem Gebiet interessierte ihn im Zusammenhang mit dem Muskelstoffwechsel der Kreatin- und Kreatinin-Stoffwechsel. Es war eine eigenartige Atmosphäre in dem großen chemischen Laboratorium der Schittenhelmschen Klinik, wenn M. Bürger, Harpuder, Löhr und viele andere ihre Kjeldahl- und Kreatinkolben in großen Serien bisspät in die Nächte hinein kochten, rechneten, Kurven zeichneten und die Versuchsergebnisse miteinander diskutierten. Durch die von M. Bürger geleiteten Untersuchungen wurden wichtige Erkenntnisse auf dem Gebiet der Stoffwechselphysiologie und -pa-

thologie erarbeitet. M. Bürger hat – wie Virchow forderte – immer danach gestrebt, die klinischen und pathologischen Merkmale einer Krankheit zu den physiologisch-chemischen Stoffwechselfvorgängen in Beziehung zu setzen. So gehörten Forschungen nicht nur auf dem Gebiet des Eiweißstoffwechsels, sondern auch des Fett- und Kohlehydrat-Stoffwechsels zu dem Betätigungsfeld Bürgers und seiner Mitarbeiter. Die Bedeutung des Lipoidstoffwechsels für die Xanthomatosen und die Psoriasis erarbeitete er zusammen mit dem ihm befreundeten Dermatologen Grütz. Bei seinen Forschungen auf dem Gebiet der Zuckerkrankheit erkannte er als erster das 2. Hormon der Bauchspeicheldrüse, welches später – kristallisiert dargestellt – als Glukagon bezeichnet wurde. So hat Max Bürger, der unermüdete Arbeiter und Anreger, auf vielen Gebieten fundamentale neue Erkenntnisse erarbeitet und seine Schüler gelehrt, daß man nur durch unermüdeten Fleiß sowie strengste Selbstkritik und den Mut, eigene Fehler zu erkennen und fremde zu geißeln, zu den Erkenntnissen kommen kann, die die Medizin wie

jede andere Wissenschaft zu ihrem Fortschreiten benötigt.

1929 wurde Max Bürger als Direktor des neuen großen Städtischen Krankenhauses nach Osnabrück berufen. Dort erhielt er 1931 den Ruf als Ordinarius an die Medizinische Universitätspoliklinik in Bonn. Die kommenden Jahre in Bonn gehören zu den fruchtbarsten eigenen Schaffens, zugleich zu den glücklichsten, die er im Kreise seiner ganzen – allerdings auch von Tod und Krieg nicht verschonten – Familie erlebte. In Bonn begann Max Bürger auch seine grundlegenden Arbeiten über Altersveränderungen, die für die Therapie sowie Prognose eine grundlegende Bedeutung erlangt haben. 1937 erhielt Max Bürger die Berufung an eine der bedeutendsten und größten Kliniken der Inneren Medizin in Leipzig. Hier entstand in Fortsetzung seiner in Bonn begonnenen Arbeiten das Werk „Altern und Krankheit“, das uns einen Überblick über das reiche Lebenswerk seines Autors gibt. Bürgers „Pathologische Physiologie“ hat schon vier Auflagen erlebt. Er schrieb ferner eine sehr instruktive „Einführung in die Innere Medizin“ und ein höchst lehrreiches Buch über „Kli-

nische Fehldiagnosen“. Die letzte Frucht von Bürgers Forscherarbeit ist das kürzlich erschienene Werk: *Angiopathia diabetica*, in dem sich bisher ganz unbekannte Aspekte hinsichtlich des Diabetes und der Heilbarkeit der diabetischen Gangrän durch konservative Behandlung eröffnen:

Auf Grund seiner Verdienste wurden Max Bürger zahlreiche ehrende Auszeichnungen zuteil. 1951 leitete er als Präsident den großen Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden. Er ist Nationalpreisträger, Mitglied der Sächsischen Akademie der Wissenschaften und der „Leopoldina“, der Akademie der Naturwissenschaften zu Halle sowie Mitglied der Deutschen Akademie der Wissenschaften in Berlin. Alle seine zahlreichen Schüler, zu denen auch ich mich rechnen darf, verbinden mit dem Dank an unseren verehrten Lehrer ihre herzlichsten Glückwünsche zu seinem 70. Geburtstag. Möchten ihm auch weiterhin soviel körperliches Wohlergehen, geistige Frische und stete Spannkraft verliehen sein, wie wir sie in den Jahren des glücklichen Beisammenseins in Kiel und Bonn stets an ihm kannten und bewunderten.

Über Ziele und Wege klinischer Altersforschung

Von

G. SCHLOMKA

1

Zweifellos haben die praktischen Probleme der zunehmenden Überalterung aller Kulturvölker und die aus dieser folgende Wichtigkeit der sogenannten „Alters“krankheiten wesentlich dazu beigetragen, daß im Laufe der letzten Jahrzehnte die klinische Altersforschung eine steigende Bedeutung gefunden hat. Infolgedessen könnte um so mehr die vielfach und vor allem im angloamerikanischen Sprachgebrauch für diesen neuen Zweig der Pathophysiologie und Nosologie üblich gewordene Bezeichnungsweise als „*Gerontologie*“ oder „*Geriatric*“ den Eindruck erwecken, daß die Aufgaben der klinischen Altersforschung aus denen einer wirksamen Bekämpfung der „Greisenkrankheiten“ und der „Vergreisung“ nicht nur sich herleiten, sondern in solchen sich praktisch erschöpfen. Tatsächlich trifft dies jedoch *keineswegs* zu, und zwar in mehrfacher Hinsicht nicht:

So sind z. B. die im Rahmen einer planmäßigen und ihrer großen Bedeutung sich bewußten klinischen Altersforschung in Deutschland zeitlich wie bedeutungsmäßig wohl an erster Stelle stehenden Bemühungen des Arbeitskreises um BÜRGER von *vornherein* und mit ausdrücklicher Betonung ausgegangen von einem „allgemeinphysiologischen Interesse an dem Problem des Alterns überhaupt“ (BÜRGER und SCHLOMKA [1]) und von der Einsicht, daß „das Problem des Alterns eines der Grundprobleme des Lebens überhaupt darstellt und also von höchster Bedeutung“ sein muß (BÜRGER und SCHLOMKA [2]). Dementsprechend lag dieser Arbeitsrichtung von Anfang an völlig klar des weiteren die Auffassung zugrunde, daß das Altern jedenfalls des vielzelligen Organismus nicht erst mit dem „höheren“ Alter beginnt, sondern wahrscheinlich bereits mit der Geburt. Folgerichtig erstreckten sich deshalb schon die ersten alterschemischen Untersuchungen des BÜRGERschen Arbeitskreises an bestimmten „bradytrophen“ Geweben über den *ganzen* Lebensbereich.

Indessen führt auch die Erforschung der eigentlichen „Alters“- oder Greisenkrankheiten von sich aus – und u. E. sogar zwangsläufig – über eine „Gerontologie“ im engeren Sinn hinaus nicht nur zu einer *allgemeineren* Alterspathologie und „*biorrhethischen Nosologie*“ (BÜRGER [3]). Vielmehr leitet schon die Tatsache, daß wohl keine „Alterskrankheit“ erst in einem bestimmten Stadium erreichter Vergreisung mehr oder minder plötzlich und gewissermaßen als etwas „Zusätzliches“ neu auftritt oder als Todesursache wirksam wird, sondern daß sie wohl alle in *stetigem* Anstieg aus dem eigentlichen Leistungsalter erwachsen oder doch zumindest zu erwachsen scheinen, zu Fragen der allgemeinen Physiologie.

Eine der wichtigsten Erkenntnisse der letzteren ist nun darin gegeben, daß unser Organismus im Laufe des Lebens bereits normalerweise hinsichtlich seiner Strukturen wie Funktionen einem ständigen und fortschreitenden *Wandel* unterliegt. Diese Tatsache ist um so bedeutsamer, als das Ausmaß dieser biorrhethischen Struktur- und Funktionsumstellungen zum Teil recht erheblich und tiefgreifend ist. Infolgedessen bedürfen diese einer entschiedenen Berücksichtigung unter anderem sowohl im Hinblick auf die ärztliche *Normenlehre* im allgemeinen wie namentlich auch bei jeder quantitativen Formulierung von Normricht- wie Normgrenzwerten. Dieser Einsicht ist zwar schon früher *gelegentlich* Rechnung getragen, wie etwa auf morphologisch-strukturellem Gebiet durch RÖSSLE und ROULET [4] oder auf klinisch-funktionellem Gebiet in der bekannten Formel von BENEDICT und HARRIS [5] für die Grundumsatznormwerte. Die in dieser Hinsicht grundlegende Bedeutung einer „biorrhethischen Nosologie“ für viele Fragen gerade der klinischen Praxis ist indessen erst wesentlich später erfaßt worden, und zwar zweifellos weitgehend unter dem Einfluß des BÜRGERschen Arbeitskreises, welcher wohl zuerst von *vornherein* und ganz bewußt in den Rahmen seiner Altersforschungen als einen „Schwerpunkt“ die Klärung des altersbedingten Wandels der strukturellen wie funktionellen „Normen“ des menschlichen Organismus systematisch einbezog (vgl. z. B. bei BÜRGER [3], SCHLOMKA [6], HEINRICH [7]). Anschließend hat dann allerdings auch die eigentliche Physiologie (vor allem durch WEZLER und Mitarbeiter [8] und neuerdings etwa durch FRUCHT [9] oder JOKL [10]) immer zahlreichere und oft recht wesentliche Beiträge zu einer biorrhethisch orientierten bzw. fundierten „Normologie“ geliefert. Trotzdem weist eine solche schon wegen ihrer verhältnismäßigen „Jugend“ noch vielfache und empfindliche Lücken auf. Überdies *schafft* die Altersforschung selbst durch die Aufdeckung bisher nicht vermuteter Altersabhängigkeiten auch auf diesem speziellen Gebiet neue Fragestellungen.

Diese greifen aber nun ihrerseits über den Bereich der eigentlichen Klinik z. T. weit hinaus. So zeichnet sich z. B. erst andeutungsweise ab die entscheidende Bedeutung der „biorrhethischen Nosologie“ für die *Arbeitsmedizin* und damit für die auch *sozialhygienisch* immer dringender werdenden Fragen nach dem Einfluß *exogener Belastungsfaktoren* auf den Ablauf an sich physiologischer Altersvorgänge: Denn einmal lassen sich wohl allein auf dem Boden einer zureichenden biorrhethischen Nosologie die nur allzusehr mit unklaren Schlagworten belasteten Probleme der Bezie-

hungen zwischen *Alternsinvolution* als einem (allein oder doch zumindest ganz überwiegend endogen bestimmten) biologischen *Rückbildungsgeschehen* einerseits und einem exogen bedingten Alterns-, „*Verschleiß*“ konkreter angehen. Uns selbst ist diese Einsicht besonders klar geworden bei der Durchführung systematischer Untersuchungen über den Einfluß beruflicher Belastungen auf Entwicklung und Ablauf der sogenannten degenerativen Gelenkleiden [11, 12, 13]: So zeigt die in Reihenuntersuchungen ermittelte Häufigkeit von deformierenden Wirbelsäulenveränderungen [12] nicht nur in allen Altersbereichen für die Lastträger eine beträchtliche „Vorverlegung“ des Spondylostenbefalls. Vielmehr weicht deren Alterskurve von der „Normal“kurve von Bankangestellten jedenfalls in den arbeitsmedizinisch interessierenden und deshalb von uns bevorzugt untersuchten Lebensbereichen *möglicherweise* auch in ihrer *Form* ab als Ausdruck einer auch *qualitativen* Abwandlung des Alternsgeschehens an der Wirbelsäule durch exogene Einflüsse: Sollte sich diese Vermutung an Hand weiterer Untersuchungen bestätigen, dann wäre damit jedenfalls für einen konkreten Fall ein bestimmter formulierbarer Unterschied zwischen *normaler* *Alternsinvolution* und einem zumindest im Sinn eines „erhöhten Krankheitspotentials“ (LINDEMANN und KUHLENDahl [14]) als *pathologisch* zu wertenden *Verschleiß* dargetan. Bereits dadurch wäre aber zugleich wahrscheinlich einerseits zur *allgemeinen* Klärung dieses pathophysiologischen wie vor allem arbeitsmedizinisch und sozialhygienisch interessierenden Begriffspaares Wesentliches gewonnen und andererseits für die Bearbeitung diesbezüglich ähnlicher Probleme *methodisch* ein brauchbarer Weg aufgezeigt.

II

Indessen berühren die Fragen des alternsgebundenen „*Verschleißes*“ eng und vielfach sogar zwangsläufig zugleich diejenigen nach dem Altern als eigentlichem *Krankheitsfaktor*, und leiten sie damit über zu denjenigen der „*biorrhethischen Nosologie*“ (BÜRGER [3]) als solcher: Aber auch in ihrem engeren Sinn darf diese keineswegs gleichgesetzt werden mit den Problemen der eigentlichen „*Alterskrankheiten*“. Mindestens ebenso wichtig wie deren Erforschung ist nämlich die Erarbeitung klarer Kenntnisse in bezug auf die praktische Bedeutung des Alternsvorganges als solchem im Sinne eines *Modifikationsfaktors* für *sonstige*, d. h. an sich nicht an bestimmte Lebensphasen gebundene Krankheiten. Denn daß von diesen viele beim jugendlichen Menschen in der Regel „anders“ ablaufen als etwa beim Greis, und daß beim letzteren manche von ihnen durch „*Besonderheiten*“ so „*modifiziert*“ werden können, daß ihre Diagnose dem Unkundigen leicht zu entgehen vermag, ist zwar schon lange bekannt und dementsprechend bereits in Darstellungen der älteren Medizin wiederholt hervorgehoben worden. In der breiten Praxis wird jedoch, wie die tägliche Erfahrung immer wieder lehrt, diesem Gesichtspunkt allzu oft keine Rechnung getragen zum Schaden des älteren Menschen. Der Grund hierfür liegt zweifellos zu einem wesentlichen Teil darin, daß wir einerseits über die krankheitsmodifizierenden Einflüsse des Alterns noch viel zu wenig *Einzelkenntnisse* besitzen. Zum anderen

fehlt uns außerdem zumeist erst recht eine befriedigende *Einsicht* in die Pathophysiologie derartiger Auswirkungen des Alternsfaktors und damit recht eigentlich ein ärztliches *Verständnis* der Alternswandlungen von Krankheiten. In der klaren Erkenntnis der gerade auch praktisch so wichtigen Bedeutung dieses Teilgebietes einer „*biorrhethischen Nosologie*“ ist deshalb wiederum die BÜRGERsche Schule systematisch dem alternsbedingten Wandel im klinischen Ablauf, im Erscheinungsbild und im pathophysiologischen Geschehen krankhafter Vorgänge in zahlreichen Einzeluntersuchungen nachgegangen, deren Ergebnisse einen *eindrucksvollen* Niederschlag gefunden haben in dem Standardwerk BÜRGERs über „*Altern und Krankheit*“ [3].

Mit dem Einfluß dieser pathomorphotischen Alternsmodifikatoren ist indessen verständlicherweise zumindest oft ein solcher verbunden einerseits auf die Bereitschaft, überhaupt in einer bestimmten Art manifest zu erkranken, wie andererseits auf die Mortalität bzw. Letalität. Je mehr das eine oder das andere oder beides der Fall ist, um so mehr wird man dem Alter als solchem für die betreffende Krankheit einen (quantitativ wie qualitativ) *maßgeblichen* Einfluß beimessen und ihm dann den Charakter eines *Determinationsfaktors* zuerkennen müssen.

Eine solche Gegenüberstellung von biorrhethischen Modifikations- im Vergleich zu biorrhethischen Determinationsfaktoren birgt indessen nicht nur im Einzelfall, sondern auch grundsätzlich in sich eine Reihe von Schwierigkeiten und Problemen. Als eines der ersten in dieser Hinsicht stellt sich z. B. die Frage, ob der hier gemeinte Unterschied ein letztlich nur *quantitativer* ist und also mehr dem Bedürfnis einer praktischen Ordnung entspricht, oder ob ihm darüber hinaus als *wesentlich* an den Alternsprozess geknüpfte *qualitative* Änderungen in der Reaktionsart wie Reaktionsbereitschaft des Organismus zuzuordnen sind, etwa im Sinn einer *echten* Krankheits-„*disposition*“ (PIRQUET [15]) oder gar einer „*Allergie des Lebensalters*“ (PIRQUET [15]). Aufs engste verbunden mit dieser Frage ist des weiteren die in bezug auf die *Merkmale*, an Hand deren Alterseinflüsse auf Krankheiten als bloß modifizierend oder als determinierend gedeutet werden können bzw. müssen.

III

Auch aus diesem Bedürfnis stellt deshalb die Herausarbeitung von *Kriterien*, mit deren Hilfe Ausmaß wie Strenge einer etwaigen Altersbindung einer Krankheit zunächst einmal quantitativ erfaßbar werden, eine u. E. bisher wohl in ihrer Notwendigkeit nicht genügend gewürdigte Voraussetzung dar, sowohl für die rein praktische Abgrenzung von Alterskrankheiten wie für deren Verständnis im Rahmen einer biorrhethischen Nosologie. Denn die Grundlage aller derartiger Bemühungen bilden zwar zweifellos Erhebungen über die *Häufigkeitsverhältnisse* der betreffenden Krankheiten in den verschiedenen Lebensaltern. Aber selbst wenn eine solche Statistik noch differenziert wird im Hinblick z. B. auf den Zeitpunkt des Krankheitsbeginnes (also das sogenannte „*Manifestationsalter*“ oder denjenigen des Todes, bleibt sie in bezug auf die Aufgaben der biorrhethischen Nosologie nicht nur unbefriedigend, ja kann sie sogar durchaus in die Irre führen. Denn so

wichtig die Ergebnisse eines derartig begrenzten Vorgehens z. B. versicherungstechnisch wie in sozialhygienisch-praktischer Beziehung sein können, so wenig vermögen sie *an sich* (in der Regel) auszusagen über eine etwaige Altersabhängigkeit im *eigentlichen* Sinn: Wäre nämlich eine Krankheit tatsächlich völlig altersunabhängig, dann müßte trotzdem eine derartige gewissermaßen „Brutto“statistik ein Häufigkeitsverhalten ergeben, das statt der im Rahmen rein „zufälliger“ Abweichungen zu fordernden Gleichmäßigkeit tatsächlich einen *Altersgang* aufweist parallel zu der *zahlenmäßigen Besetzung* der verschiedenen Altersstufen, also zum *Altersaufbau* der zugehörigen Bevölkerung. Wenn dieser nun aber wie etwa für eine moderne, insbesondere großstädtische *stark* „überalterte“ Bevölkerung in bestimmten Bereichen des fortgeschrittenen-

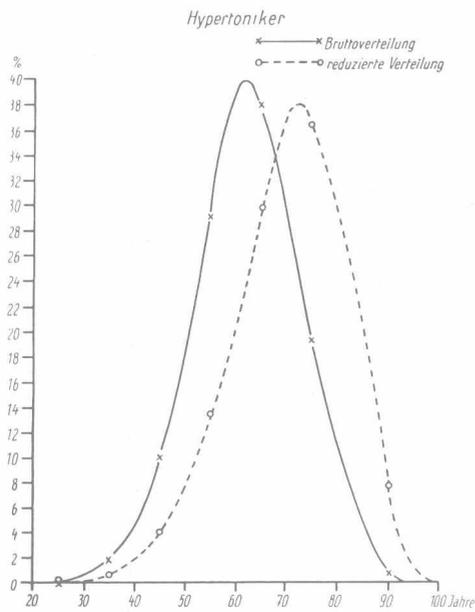


Abb. 1

ren Alters ein verhältnismäßig deutliches *Maximum* besäße, würden notwendig auch die Häufigkeitsverteilungen an sich völlig altersunabhängiger Erkrankungen in dem gleichen Lebensbereich des höheren Alters einen mehr oder minder deutlichen *Gipfel* aufweisen und damit den *unzutreffenden* Eindruck einer unter Umständen ausgesprochenen Altersbindung vermitteln. Umgekehrt könnte dagegen für eine etwa besonders an die allerhöchsten Lebensalter gebundene Krankheit in einer solchen Bruttostatistik der an sich zu fordernde Häufigkeitsgipfel weitgehend verdeckt oder vor allem auf deutlich niedrigere Altersbereiche verschoben werden durch die relativ *starke* Verminderung des Anteiles dieser höchsten Altersgruppen an der untersuchten Bevölkerung. Daß dadurch die Einsicht in die wirklichen altersnosologischen Verhältnisse tatsächlich erheblich beeinträchtigt zu werden vermag, sei wegen der Wichtigkeit dieser Tatsache an einigen Beispielen erläutert: So erscheint für die Altersverteilung der in der Leipziger Medizinischen Universitätsklinik (BÜRGER [3]) im Laufe eines bestimmten Zeitraumes beobachteten Hypertonien der Gipfelwert in der auf den Altersaufbau der zugehörigen Bevölkerung *reduzierten* Häufigkeitsverteilung (in Abb. 1) zwar immer-

hin schon um etwa 11,0 Jahre in die *höheren* Altersbereiche gegenüber demjenigen der Bruttostatistik (Abb. 1) verschoben. Vor allem aber erweisen sich an den reduzierten Werten einerseits die jüngeren und mittleren Alter weniger, das *eigentliche* Greisenalter

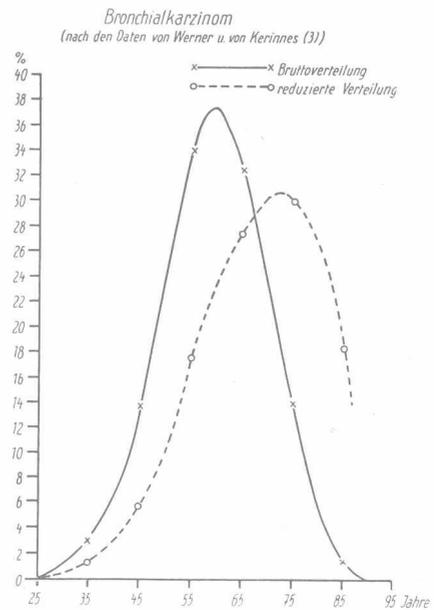


Abb. 2

dagegen noch erheblich stärker vom Hochdruck befallen als in der Bruttoverteilung: In einem *doppelten* Sinn tritt also der *wirkliche* Charakter des Hochdrucks als einer Alters- und Greisenkrankheit erst durch die

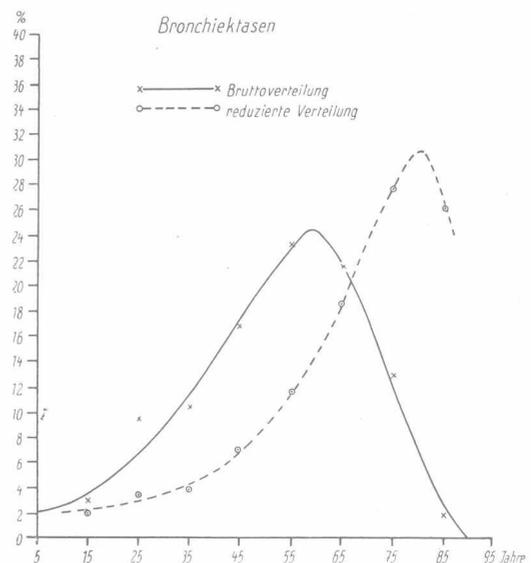


Abb. 3

reduzierten Häufigkeitsverteilungen zutage. Mindestens ebenso deutlich liegen die Verhältnisse aber (in Abb. 2) auch in bezug auf das zweite Beispiel, nämlich auf die Altersverteilung „von“ Bronchialkarzinomen. Noch eindrucksvoller ist indessen Abb. 3 in bezug auf die Häufigkeit von Bronchiektasen, welche sich aus den von BÜRGER [3] gebrachten Daten ergeben: So wenig deshalb an der von Bürger [3] wie von uns [16]

betonten Notwendigkeit einer Berücksichtigung der „Beziehungen zwischen Krankheitshäufigkeit und Altersaufbau der Bevölkerung“ für ein altersnosologisch richtiges Bild gezweifelt werden kann, so ungenügend ist dem aber bisher im allgemeinen von seiten der klinischen Altersforschung Rechnung getragen worden¹. Infolgedessen ergibt sich als eine der *vordringlichen* Aufgaben der klinischen Altersforschung die Schaffung von auf den Altersaufbau der zugehörigen Bevölkerungskollektive, „reduzierten“ Verteilungsstatistiken. Dem gleichen Ziel können indessen auch Erhebungen dienen über die relativen Häufigkeiten bestimmter Krankheiten (oder krankhaften Organveränderungen) *innerhalb* verschiedener Altersbereiche einer Bevölkerung oder eines repräsentativen Kollektivs, wie etwa die Untersuchungen von JUNGHANNS [17] über die *anatomisch* für eine großstädtische Bevölkerung oder die eigenen [11, 12, 13] über die *röntgenologisch* innerhalb bestimmter Berufsgruppen feststellbaren Spondyloshäufigkeiten in den verschiedenen Altersbereichen.

IV

Aber selbst an Hand derartiger wirklich altersbezogener Unterlagen begegnet die Abgrenzung von altersabhängigen Erkrankungen wie deren nosologische Deutung noch grundsätzlichen Schwierigkeiten: In diesem Sinn ist z. B. schon früher aufgefallen, daß auch bei nach dem klinischen Eindruck besonders eindeutigen „Alterskrankheiten“ (im engeren Sinn) die Häufigkeit in den höchsten Altersstufen wieder *absinkt*. Da diese Erscheinung sogar ziemlich regelmäßig statthat, kann sie wohl nicht gut rein zufällig bedingte Folge sein davon, daß in den höchsten Altersbereichen die untersuchten Kollektive meist zahlenmäßig nur verhältnismäßig schwach unterlegt sind. Zudem scheint der Abfall der Häufigkeitsverteilungen jenseits eines bestimmten Alters für die verschiedenen Krankheiten nach einer grundsätzlich *gleichen* Art zu erfolgen (Abb. 1, 2 und 3).

Trotzdem könnte eine solche durch äußere Verhältnisse gewissermaßen in folgender Weise nur vorgetäuscht sein: Einerseits gründen sich nämlich fast alle derartigen Statistiken über Alterskrankheiten wesentlich oder ganz überwiegend auf *Krankenhausbeobachtungen*. Andererseits stellt das aus solchen stammende Material selbstverständlich nur bedingt ein Gesamtrepräsentativ dar. Vor allem besteht diesbezüglich der Einwand, daß diese Einschränkung in besonderem Maße für die höheren Lebensdezennien gilt, da gerade dem alten Menschen vielfach eine besondere Abneigung gegen die Krankenhauseinweisung zu eigen ist. Tatsächlich dürfte indessen diese Tendenz in den doch derartigen Statistiken meist zugrunde liegenden großstädtischen Bevölkerungen jedenfalls in der Jetztzeit so weit geschwunden sein, daß ihr eine *wesentliche* Bedeutung für das auffällige Verhalten der Häufigkeitsverteilungen von Alterskrankheiten wohl kaum mehr beigemessen werden kann; ja vielfach zeigt sich heute schon infolge der mehr und mehr üblich werdenden beruflichen Tätigkeit auch der weiblichen Familien-

¹ indem z. B. selbst PIRQUET [15] seiner „Allergie des Lebensalters“ nur Bruttostatistiken über die Verteilungshäufigkeit des Todes an den verschiedenen malignen Tumoren auf die verschiedenen Lebensalter zugrundegelegt hat.

mitglieder zweifellos im Gegenteil die Neigung, ältere Menschen im Erkrankungsfall besonders früh aus der Familie heraus ins Hospital zu verlegen.

Außerdem aber gibt der Vergleich derartiger reduzierter Häufigkeitsverteilungen nach Art der Abb. 1, 2 und 3 *als solcher* ein u. E. sehr wesentliches Argument gegen den Einwand einer möglicherweise nur durch die besonderen Verhaltensweisen des alten Menschen bedingten Vortäuschung in bezug auf die hier berührten Fragen: Wäre nämlich das Absinken der Häufigkeitszahlen von Alterskrankheiten in den letzten Lebensdezennien auch nur überwiegend Ausdruck einer *ungenügenden Erfassung* des wirklichen Befalls der eigentlich hohen und der höchsten Altersgruppen, dann müßten auf diese Weise erzeugte Gipfel für die *verschiedenen* „Alterskrankheiten“ in einem *gemeinsamen* und verhältnismäßig *engen* Altersbereich liegen. Tatsächlich findet sich jedoch z. B. aus dem Vergleich der Abb. 3 mit Abb. 2 eine Differenz von rund 13,5 Jahren!

Trotzdem kann jedoch die Gipfelbildung in derartigen Kurven noch nicht ohne weiteres als Ausdruck einer eigentlichen Eigenart der Alterskrankheiten bzw. des Alters unterstellt werden. Denn durch die Form dieser Kurven wird zumindest die Vermutung nahegelegt, in dem eigentümlichen Gang dieser Häufigkeitsverteilungen im wesentlichen oder gar lediglich den Widerspiegel zu sehen von *Streuungsverhältnissen* (im statistischen Sinn): Auch die Manifestationszeit einer Alterskrankheit unterliegt nämlich wie jede andere biologische Größe einer gewissen „Zufalls“variabilität. Infolgedessen könnte für die altersbezogenen Häufigkeiten ein Verhalten zu erwarten sein nach Art einer *Verteilungsfunktion* für bloße Streuungsverhältnisse, d. h. von Kurven, die von einem Häufigkeitsgipfel (mehr oder minder symmetrisch) nach *beiden* Seiten, also auch nach derjenigen der höchsten Alter, absinken. Eine derartige Deutung unterstellt damit jedoch dem Gipfelwert bzw. dem bei asymmetrischem Kurvenverlauf mehr oder weniger in seiner Nachbarschaft liegenden „Durchschnitt“ im biologischen Sinn in gewissem Grad eine Art von Richtwertigkeit, d. h. von „Normal“charakter: Einen solchen *Krankheitsvorgängen* zugrunde zu legen, begegnet indessen pathophysiologisch wie klinisch von vornherein erheblichen Bedenken und gedanklichen Schwierigkeiten. Trotzdem kann naturgemäß nicht lediglich deshalb die Möglichkeit des alleinigen oder zumindest überwiegenden Wirksamseins von bloßen Streuungsfaktoren (in dem oben gekennzeichneten Sinn) als Ursache der auffälligen Gipfelbildung in den Häufigkeitsverteilungen von Alterskrankheiten einfach verneint werden. Infolgedessen bedarf diese für die klinische Altersforschung in vieler Hinsicht u. E. grundsätzliche Frage einer eingehenderen Analyse.

Als Beitrag zu einer solchen schien es zunächst zweckmäßig, derartige reduzierte Häufigkeitsverteilungen auf das Vorliegen einer Streuung nach Art der Gaußschen Funktion zu überprüfen. Da die zugehörigen Kurven jedoch auf der einen Seite nur verhältnismäßig wenig entfernt vom Gipfel *abbrechen*, mußte ihre Untersuchung ausgehen von dem vollständig erhaltenen Ast der mittleren und jüngeren Lebensbereiche. Es wurde deshalb zunächst aus den drei vorhandenen Höchstwerten die Abszisse des Gipfelwertes (= *D*) der Kurven

in der üblichen Weise interpoliert. Durch deren Unterstellung als Mittelwert einer symmetrischen Gaußschen Verteilungsfunktion war es dann möglich, aus dem vollständig vorhandenen Kurvenast die Bestimmung der Streuung σ durchzuführen. Mit deren Hilfe konnten schließlich aus den statistischen Tafeln die für die gegebenen Altersintervalle für eine Gaußsche Verteilung zu erwartenden Häufigkeiten entnommen werden.

Tabelle 1

Hypertoniker. $D = 72,5$ Jahre, $\sigma = \pm 12,4$ Jahre

Altersbereich in Jahren	Reduzierte Häufigkeit in Prozenten	
	gefundene %	verteilungsmäßig zu erwartende %
20-30	0,1	$\approx 0,04$
30-40	0,6	0,4
40-50	4,2	2,7
50-60	13,5	12,5
60-70	29,8	26,6
70-80	36,5	31,3
80-100	15,5	26,5

Tabelle 2

Karzinome ♂ (nach SCHINZ und REICH [18]). $D = 90,2$ Jahre
 $\sigma = \pm 17,9$ Jahre

Altersbereich in Jahren	Reduzierte Häufigkeit in Prozenten	
	gefundene %	verteilungsmäßig zu erwartende %
< 10	0,01	—
10-20	0,01	—
20-30	0,04	—
30-40	0,18	0,3
40-50	1,04	1,4
50-60	4,34	4,9
60-70	11,03	11,9
70-80	23,90	21,6
80-90	33,10	29,9
90-100	26,40	30,1

Tabelle 3

Bronchiektasen. $D = 78,4$ Jahre. $\sigma = \pm 18,2$ Jahre

Altersbereich in Jahren	Reduzierte Häufigkeit in Prozenten	
	gefundene %	verteilungsmäßig zu erwartende %
10-20	2,1	0,1
20-30	3,1	1,2
30-40	3,9	2,2
40-50	6,9	5,7
50-60	11,8	13,1
60-70	18,5	22,4
70-80	27,6	28,7
80-90	25,9	27,2

Die auf diese Weise für die reduzierten Altersverteilungen von Hypertonikern, von (männlichen) Karzinomen und von Bronchiektasen durchgeführten Vergleiche (Tab. 1, 2 und 3) ergaben jedoch in keinem der drei Beispiele eine befriedigende Übereinstimmung zwischen den tatsächlichen und den für eine symmetrische Gaußsche Verteilung zu erwartenden Häufigkeiten. Ganz besonders gilt dies einmal in bezug auf die Werte *jenseits* des Häufigkeitsgipfels. Denn durchgehend fallen die berechneten Werte nicht nur wesentlich zu hoch aus (bei den

Hypertonikern z. B. mit 26,5% gegenüber tatsächlich nur 15,5% um 60%); vielmehr ist in den berechneten Kurven der Gipfel überhaupt wesentlich „flacher“ oder wie im Fall der Karzinomhäufigkeiten im Altersbereich des zur Verfügung stehenden bzw. der Verteilung zugrunde liegenden Materials überhaupt noch nicht erkennbar. Andererseits reichen aber die tatsächlichen Häufigkeitsverteilungen wesentlich weiter in die jüngeren Altersbereiche, als im Falle einer bloßen Gaußschen Verteilung zu erwarten wäre.

Von der an sich naheliegenden analogen Überprüfung der Möglichkeit einer Zuordnung der gleichen reduzierten Häufigkeiten zu einer logarithmischen Verteilungsfunktion „zweiter Art“ im Sinne von GEBELEIN und HEITE [19] mußte jedoch abgesehen werden, weil deren Anwendung das Vorliegen des zu überprüfenden Kollektivs in seinem *ganzen* Umfang zu *beiden* Seiten vom dichtesten Wert (D), also vom Gipfel voraussetzt: Demgegenüber brechen ja aber gerade bei den eigentlichen Alterskrankheiten die Verteilungen (infolge Todes) in der Art ab, daß von dem abfallenden Ast *jenseits* des Gipfels meist doch nur ein verhältnismäßig *beschränkter* Anteil der vorgegebenen Verteilungsfunktion „zweiter Art“ gegeben wäre.

Indessen legte es der von diesen Autoren gemachte Hinweis, daß nämlich ihre „Normalverteilung zweiter Art“ für den Fall des Zusammentreffens des „Fluchtpunktes“ F mit dem 0-Punkt der Abszissenskala die einfache Form

$$y = x^{-\ln x}$$

annimmt, nahe, für die gefundenen und z. T. als Verteilungsfunktion vermuteten reduzierten Häufigkeiten eine analoge Beziehung zu suchen. Diese mußte indessen dadurch gekennzeichnet sein, daß einmal der Gipfelwert jeweils bei einem bestimmten Alter ($= t_m$) erreicht wird, und daß zum anderen für diesen das y dem gefundenen Höchstwert ($= y_m$) entspricht. Als diesen beiden Forderungen weitgehend gemäß erwies sich für die bisher darauf überprüften Alterskrankheiten zur Beschreibung des Ganges ihrer reduzierten Häufigkeiten ($= y$)

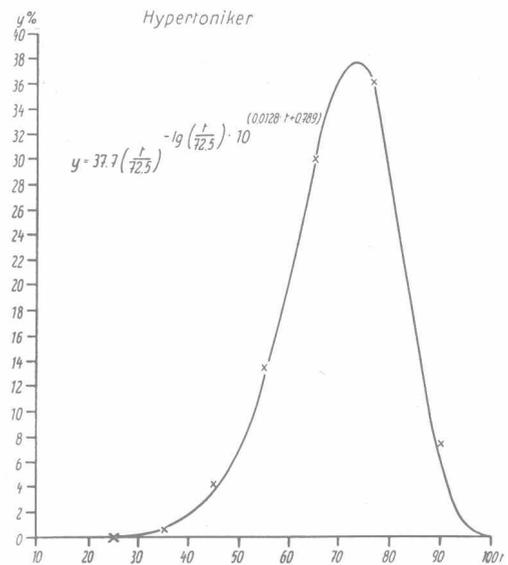


Abb. 4

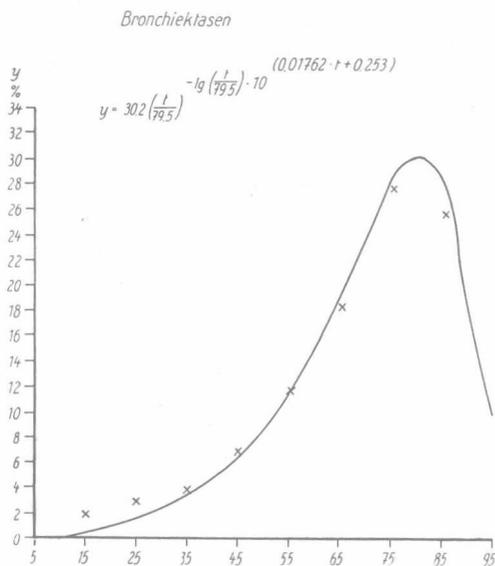
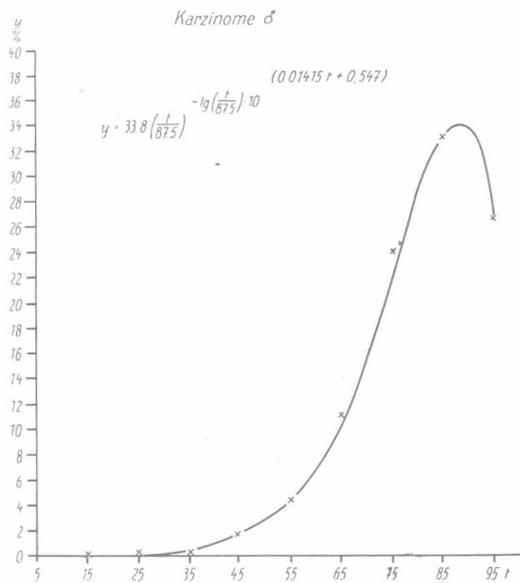
in Abhängigkeit vom Lebensalter ($= t$) dann z. B. eine Funktion von der Form

$$y = C \left(\frac{t}{A} \right)^{-\lg \left(\frac{t}{A} \right) \cdot 10^{(c \cdot t + b)}} \quad (1)$$

in welcher (A) dem (t) des Gipfelwertes, (C) dem diesem zugehörigen Maximal- y ($= y_m$) entspricht, die Parameter (c) und (b) dagegen jeweils aus den Daten des vollständigen Kurvenastes ermittelt werden müssen.

Wie die Abb. 4, 5 und 6 zeigen, ordnen sich jedenfalls für die von uns bisher überprüften Alterskrankheiten deren redu-

zierte Häufigkeiten (x) den nach Gleichung (1) berechneten ohne Zwang zumindest in dem ganz überwiegenden Bereich zu. Dies gilt namentlich auch insofern, als gerade die jenseits des Gipfels abfallenden Werte der Funktion (1) durchaus befriedigend, ja z. T. besonders gut entsprechen. Da nun aber in der letzteren Verteilungsfaktoren im Sinne reiner Variabilitätsmomente doch nur bedingt wirksam sind bzw. vorausgesetzt



werden können², im übrigen aber der Verlauf der zugehörigen Kurven überwiegend eine Funktion des (fortschreitenden) Alters ($= t$) als solchem darstellt, möchten wir in der Häufigkeitsabnahme jenseits des jeweiligen Gipfelalters doch im wesentlichen eine mit dem Alterungsvorgang an sich irgendwie verknüpfte Eigenheit sehen, welche zu einem echten Rückgang der Erkrankungsfrequenz in den höheren und höchsten Altern tendiert.

Trotzdem ist es indessen von vornherein unwahrscheinlich, daß die den Alterskrankheiten zugrunde liegenden

² nämlich in dem Ausdruck $\lg\left(\frac{t}{A}\right)$ wegen dessen Identität mit $\lg t - \lg A$.

oder zugehörigen *strukturellen* Änderungen der lebenden Substanz morphologischer oder chemischer oder physikochemischer Art etwa ihrerseits jenseits einer bestimmten Altersgrenze wieder, wenn auch nur teilweise, eine Rückbildung erfahren könnten. Vielmehr muß wohl vorausgesetzt werden, daß solche strukturellen Alterswandlungen der lebenden Substanz auch nach dem zugehörigen Gipfelalter, wenn auch wahrscheinlich mit verringerter Geschwindigkeit, *fortschreiten*. Dagegen erfahren gerade mit Annäherung an das eigentliche „Alter“ (= Greisenalter) zweifellos Tempo wie Intensität der *Auseinandersetzungen* des Organismus mit den bis dahin bereits entstandenen wie den sich weiterentwickelnden altersbedingten Strukturwandlungen seiner Gewebe im Rahmen der *allgemeinen* Abnahme von Vitalprozessen zweifellos gleichfalls eine fortschreitende *Senkung*. Da nun aber auch die meisten der sogenannten Alterskrankheiten zur eigentlichen „Krankheit“ erst werden durch die *Reaktion* des Organismus auf den durch den (normalen oder einen abwegigen) Altersvorgang gesetzten Substanz-„schaden“, bedeutet zweifellos ganz allgemein die altersmäßig fortschreitende Verminderung auch der nosogenetischen *Reaktivität* bzw. *Reagibilität* einen Faktor, welcher die *Realisation* eines den Strukturwandlungen „zugehörigen“ Krankheitsgeschehens hintan hält oder gar unterbindet. Das Vorhandensein und die etwaige Lage eines Gipfelwertes für eine bestimmte Alterskrankheit stellt sich also bei einer solchen Betrachtungsweise bzw. für derartige Fälle dar als die Funktion bestimmter „Gewichts“verhältnisse zwischen zwei nebeneinander verlaufenden und im Grunde physiologischen Alterungsprozessen: Nämlich des fortschreitenden Strukturwandels lebender Substanzen einerseits und der fortschreitenden Drosselung der biologischen Reaktivität andererseits. In diesem Sinn trüge also der Alterungsprozeß *als solcher* gewissermaßen eine automatische „Schutz“tendenz in sich gegenüber der Auswirkung der ihm wesensmäßig zu eigenen Strukturwandlungen zu einer den Lebensablauf vorzeitig gefährdenden Krankheitsreaktion: So sehr eine solche Deutung auf der einen Seite im ganzheitsmedizinischen Sinn läge, so wenig entspräche sie andererseits indessen der bisherigen Bewertung der im wesentlichen doch nur als lebensfeindlich angesehenen Altersvorgänge.

Tatsächlich läßt sich aber gegenüber diesem Einwand und dem Vorwurf des zu allgemeinen Hypothesencharakters der hier entwickelte Deutungsversuch für die bisher in Betracht gezogenen Alterskrankheiten bestimmter formulieren und z. T. sogar konkret unterlegen.

Vorher sei jedoch zur Vermeidung von Mißverständnissen das hier Gemeinte noch an einem u. E. recht eindeutigen Beispiel erläutert, und zwar an einer Krankheit, welche gewöhnlich wohl kaum als Altersleiden betrachtet wird, nämlich der *Gallensteinkrankheit*: Für diese ist nämlich eine zweifache Tatsachenreihe geläufig: Einerseits nimmt die Zahl der *Steinträger* mit steigendem Alter zu und findet sich kein Hinweis darauf, daß etwa im höheren Alter eine weitere Steinbildung überhaupt nicht mehr stattfindet oder eine Auflösung von solchen in nennenswertem Maße erfolgte; andererseits erkrankt von den *Steinträgern* erwiesenermaßen nur ein nicht einmal besonders großer Teil

an einer *Steinkrankheit*: Wenn nun jenseits des 65. bis 70. Lebensjahres (im Durchschnitt) die reduzierte Häufigkeit von Steinkrankheiten (Abb. 7) abnimmt, dann setzt das also für diese Lebensperiode einen recht beträchtlichen Rückgang des *Erkrankungsquotienten* unter den Steinträgern voraus. Ganz unzweideutig sinkt also jenseits des Altersbereiches zwischen 65 und 70 Jahren in diesem Fall die Bereitschaft des Organismus, mit einer Krankheit zu *reagieren*, ab, obwohl das zugehörige Struktursubstrat fortbesteht bzw. sogar mit den Jahren noch zunehmend sich entwickelt. Diese Folgerung ist u. E. unausweichlich, trotzdem wir bisher wenig konkrete Kenntnisse darüber besitzen, in welcher Art im *einzelnen* diese altersbedingte Abnahme der nosogenetischen Reaktivität gegenüber dem Zustand des Steinträgertums sich vollzieht.

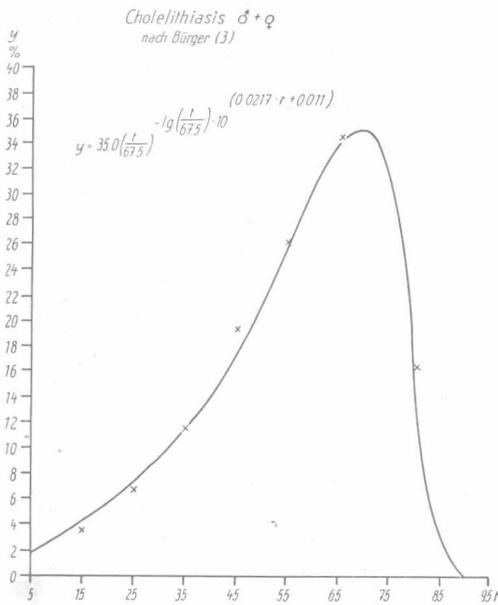


Abb. 7

In dieser Hinsicht günstiger liegen dann jedoch die Verhältnisse unter den bisher in Betracht gezogenen eigentlichen Alterskrankheiten z. B. für die Abnahme der reduzierten Erkrankungshäufigkeit am „*Hochdruck*“ jenseits des für diesen anscheinend bis zu einem gewissen Grade charakteristischen Gipfalteres von 70 bis 75 Jahren: In verhältnismäßig einfacher Art stellt sich nämlich unter sonst gleichen Bedingungen aus den in der modernen Kreislaufdiagnostik benutzten Formeln die Höhe des systolischen Drucks (= P_s) dar in Abhängigkeit von einer Konstanten (c), dem Minutenvolumen (V), dem peripheren Widerstand (w), dem elastischen Widerstand (E) und der Diastolendauer (D) [20] als

$$P_s = c \cdot V \cdot (w + E \cdot D) \quad (2)$$

und der diastolische Druck (= P_d) als

$$P_d = c \cdot V \cdot w. \quad (3)$$

Infolgedessen müssen beide Druckgrößen bei gegebenen Widerstandsverhältnissen (w wie E) und gegebener Diastolendauer (D) dann abnehmen, wenn das *Minutenvolumen* sinkt: Ganz zweifellos ist dies aber einerseits normalerweise deutlich mit steigendem Alter der Fall. Andererseits besteht kein Anlaß, eine solche *Ten-*

denz zur altersmäßigen Herabminderung des Minutenvolumens etwa für Menschen mit (quantitativ oder qualitativ) abnorm ausgeprägten und die Kreislaufwiderstände abnorm erhöhenden strukturellen altersbedingten Gefäßveränderungen zu verneinen. Infolgedessen bedeutet wohl auch für den Hypertoniker bzw. Hypertonieanwärter die mit fortschreitendem Alter in der Regel in Anpassung an die allgemeine Herabsetzung der Oxydationsgrößen sich vollziehende Abnahme des Minutenvolumens einen in dem oben erörterten Sinn konkreter faßbaren Vorgang, welcher der *Manifestation* der pathologischen Wandlungen bestimmter Gefäßstrukturen zu einer Hochdruckkrankheit mit steigendem Alter verstärkt *entgegenwirkt*.

Dies gilt um so mehr, als außerdem die relative, d. h. auf das Schlagintervall bezogene Systolendauer mit dem Alter [21] ansteigt und dementsprechend in Gleichung (2) die Diastolenlänge (D) durchschnittlich *abnimmt*. Überdies werden die in Richtung einer Erhöhung des elastischen Widerstandes (E) wirkenden strukturellen Alterswandlungen der Gefäßwände des Windkesselbereiches mit steigendem Alter *weitgehend aufgehoben* durch die gleichzeitig aus dem altersmäßigen Elastizitätsverlust der Gefäßwandelemente resultierende *Dehnungserweiterung* des alternden Windkessels. Wie von uns bereits 1939 [20] dargelegt wurde, stellt nämlich der in der Gleichung (2) enthaltene Ausdruck (E) als *Volumelastizitätsmodul* des zentralen Windkessels eine Größe dar, welche bestimmt wird von dem Verhalten des eigentlichen Wandelastizitätsmoduls (e) der Gefäße einerseits zu dem Volumen (v) des wirksamen Windkessels andererseits, und kann deshalb in vereinfachender Näherung gesetzt werden

$$E = e/v. \quad (4)$$

„Daraus ergibt sich aber, daß eine Zunahme von (e), d. h. etwa eine arteriosklerotische *Wandverhärtung* des Windkessels der großen Gefäße in ihrer Auswirkung auf die gesamte Windkesselfunktion ausgeglichen, ja überkompensiert werden kann durch eine Zunahme des Windkesselvolumens (v)“ [20].

Eine solche war zwar sowohl auf Grund der bekannten Alterszunahme des Aortenquerschnittes wie der von WEZLER und BÖGER [22] nachgewiesenen Vergrößerung der wirksamen Länge des Windkessels bereits zu erwarten. Sie wurde jedoch in späteren Untersuchungen der gleichen Autoren durch Messung in dem Sinn tatsächlich nachgewiesen, daß durch sie der altersmäßige Anstieg des elastischen Widerstandes des Windkessels schon im normalen Durchschnitt gewissermaßen so weit „kompensiert“ wird, daß er jedenfalls vom 5. Lebensdezennium ab kaum mehr ansteigt (Tab. 4).

Tabelle 4

(nach BÖGER und WEZLER [23])

Altersbereich in Jahren	Wandelastizitätsmodul (e) der Aorta in $10^3 \frac{\text{Dyn}}{\text{cm}^2}$	Windkesselvolumen der Aorta in cm^3	Elast. Widerstd. (E) des aortal. Windkessels in $10^3 \frac{\text{Dyn}}{\text{cm}^5}$
16-25	272	176	1,54
26-30	302	217	1,39
31-38	620	262	2,37
46-48	840	345	2,44
64-67	1185	474	2,50

Bei den *Bronchiectasen* wiederum wird die klinische Manifestation in den höheren Altern zumindest schon symptomatisch zurückgedrängt durch die steigende Häufigkeit der gleichzeitigen „Emphysebronchitis“. Hinzu kommt indessen noch, daß auch das früher diagnostisch so hoch bewertete Zeichen der „maulvollen Expektoration“, wie z. B. auch BÜRGER [3] hervorhebt, „im Greisenalter aber selten beobachtet wird“. Außerdem wird in diesen Jahren überhaupt die Entleerung etwaiger Bronchialsekrete als *Sputum*, wie z. B. gleichfalls BÜRGER ausdrücklich betont, im allgemeinen unvollständiger. Zudem nimmt ganz allgemein die Neigung oder die Fähigkeit zu entzündlichen Reaktionen sicher ab. Schon aus diesen Gründen scheint es in dem oben dargelegten Sinn auch für den speziellen Fall der Bronchiectasen verständlich, wenn rein klinisch deren Häufigkeit als Krankheitssyndrom nach Erreichen eines Maximums (etwa bei 80 Jahren) abnimmt, obwohl im Gegensatz hierzu gleichzeitig „im Sektionsmaterial häufiger krankhafte Bronchienverengungen nachgewiesen werden“ (BÜRGER [3]).

Indessen läßt sich auch in bezug auf den Gipfel für die reduzierte Häufigkeit von Karzinomen (Abb. 2 und 5) die oben entwickelte allgemeinere Deutung konkreter umreißen und zum Teil quantitativ unterlegen: Nach dem derzeitigen Wissensstand muß nämlich der Anstieg der Krebskurve mit dem Alter zusammenfassend „darauf zurückgeführt werden, daß mit zunehmendem Alter immer häufiger das Ende von Latenzperioden zahlreicher Krebsnoxen der früheren Lebenszeit bis zurück in die Jugend erlebt und dadurch die Wahrscheinlichkeit, am Krebs zu erkranken, im Alter schnell gesteigert wird“ (BAUER [24]). Dementsprechend ist also die Krebszunahme mit dem Alter dem Zusammenwirken einer mit dem letzteren als solchem sich ausbildenden höheren Neigung zu Mutationsvorgängen mit der Anlaufzeit bzw. der summativen Wirkung im bisherigen Ablauf des Lebens angesamelter kanzerogener Faktoren zuzuschreiben.

Diese letzteren sind nun zwar z. T. wohl sicher *endogener*, stoffwechselfähiger Art, zu einem wesentlichen Teil aber (abgesehen von etwaigen speziellen beruflichen Kanzerogenen oder solchen aus besonderen Zivilisationsitten – oder -unsitten fließenden) zwar *exogener*, aber unvermeidbarer Natur. Infolgedessen darf sowohl gewissen Erfahrungen an sogenannten Berufskrebsen des Menschen wie auch Versuchen, in welchen Tieren exogen bestimmte Kanzerogene in bestimmter Art zugeführt wurden, eine grundsätzliche Bedeutung auch für Detailfragen des Krebsproblems in bezug auf den Menschen beigemessen werden.

In diesem Sinn haben z. B. die experimentellen Untersuchungen von DRUCKREY und KÜPFMÜLLER [25] an 700 Ratten mit dem Kanzerogen „Buttergelb“ zu Ergebnissen geführt, welche gerade auch im Hinblick auf die hier erörterten Probleme von besonderer Bedeutung erscheinen: Werden nämlich die von diesen Forschern gewonnenen Versuchsdaten nach dem Prinzip der „Treffertheorie“ analysiert, dann nötigen sie einmal zu folgendem Schluß: Wenn die Anzahl der für Kanzerogene spezifisch sensiblen Rezeptoren einer Zelle (welche wir heute bereits in die Mitochondrien lokalisieren können) im Zustand der kanzerösen Entartung durch das untersuchte Kanzerogen mit n_K bezeichnet wird und die Anzahl der Faktoren ähnlicher

Art, welche zwar von dem Kanzerogen noch nicht betroffen sind, deren Betroffenwerden aber an sich letal wäre mit n_L , so ergibt sich nach DRUCKREY und KÜPFMÜLLER [25] für die Wahrscheinlichkeit (W_K) des Entstehens einer Krebszelle ein *Maximum* ($= W_{Km}$) zu

$$W_{Km} = \frac{n_K^{n_K} \cdot n_L^{n_L}}{(n_K + n_L)^{n_K + n_L}}, \quad (5)$$

und zwar zu einer ganz bestimmten Zeit ($= t_{\max}$) (der kontinuierlich und gleichmäßig fort dauernden Kanzerogenaufnahme) von der Größe

$$t_{\max} = \frac{1}{K \cdot C} \cdot \ln \left(1 + \frac{n_K}{n_L} \right). \quad (6)$$

Danach ist also „die Bildung der Krebszellen auf einen bestimmten Zeitabschnitt beschränkt. Vorher reicht die Wahrscheinlichkeit der Besetzung der n_K -Rezeptoren nicht aus, während es nachher nicht mehr wahrscheinlich genug ist, daß die n_L -Rezeptoren³ unverändert bleiben.“

Infolgedessen sahen schon DRUCKREY und KÜPFMÜLLER [25] in dieser auf dem Boden der „Treffertheorie“ gewonnenen Deutung ihrer Versuchsergebnisse unter anderem einen „Grund dafür, daß bei manchen Geschwulstarten die Häufigkeit des Vorkommens mit dem Alter nicht kontinuierlich zunimmt“. Da nun aber bisher kein Anhalt dafür vorliegt, mit dem Alter als solchem eine Erhöhung des Quotienten n_K/n_L vorauszusetzen, wäre, über die von den Autoren selbst in bezug auf einige spezielle Geschwulstformen gezogene Folgerung hinausgehend, ganz allgemein die Gipfelbildung in der reduzierten Altershäufigkeitsverteilung von Karzinomen überhaupt als ein an die Zeitverhältnisse des Lebensablaufes und damit an den Alternsvorgang selbst gebundenes Phänomen wenigstens grundsätzlich verständlich.

Für dessen echten Alternscharakter sprechen aber noch andere Folgerungen, welche DRUCKREY und KÜPFMÜLLER [25] aus ihren Untersuchungen gezogen und ausdrücklich erörtert haben: Die Analyse der Beziehungen zwischen zeitlicher Entwicklung des experimentellen Karzinoms und der Größe der verabfolgten Gesamtdosis an Kanzerogen nötigt nämlich zu der Annahme, daß die „Geschwindigkeit der Krebsentstehung von der Menge der spezifischen Rezeptoren pro Tier, d. h. von der relativen Größe des Organs genauso abhängt wie von der Größe der (kontinuierlich verabfolgten) Einzeldosis des krebserregenden Stoffes“.

Dadurch wird nun aber nicht nur, wie die Autoren wohl mit vollem Recht folgern, die experimentell wie klinisch gemachte, sonst aber nicht recht verständliche Erfahrung erklärlich, daß nämlich bei *bestimmten* Krebsarten die Erkrankungshäufigkeit nur bis zu einem gewissen Alter zunimmt, dann aber mit der folgenden *Alternsinvolution* des betreffenden Organs wieder seltener wird. Vielmehr muß im Rahmen eines derartigen Verhaltens auch die *allgemeine Alternsinvolution* mehr oder minder *aller* Organparenchyme ganz *generell* in der Richtung auf eine Herabminderung der Erkrankungshäufigkeit an Krebs überhaupt jenseits eines bestimmten Alters

³ deren (kanzeröse) Veränderung doch als letal vorausgesetzt wurde.

wirksam werden. Im Rahmen der auf Grund ihrer experimentellen Befunde entwickelten Vorstellungen von DRUCKREY und KÜPFMÜLLER [25] wäre damit im Alterungsprozeß als solchem ein zweiter Faktor bestimmter unmeßbar und (theoretisch) sogar quantitativ formulierbar, welcher entsprechend der von uns aus allgemeineren Überlegungen versuchten Deutung der im Laufe des Lebens summativ steigenden Anreicherung endogener wie exogener Kanzerogene *entgegen* gerichtet ist: Auch dieser muß deren Manifestation in einer wirklichen *Krebskrankheit* nicht nur eindämmen, sondern unter Umständen sogar von einem bestimmten Alter ab unter die in den vorangehenden jüngeren Altersbereichen erreichte Häufigkeit senken und vermag damit eine Gipfelbildung der zugehörigen Häufigkeitsverteilung herbeizuführen oder zumindest zu begünstigen.

Indessen ist u. E. mit einem weiteren und wahrscheinlich noch bedeutsameren alternsphysiologischen Vorgang zu rechnen, welcher ebenfalls die sonstige Alterszunahme der Erkrankungshäufigkeit bzw. Erkrankungswahrscheinlichkeit herabmindern muß: Voraussetzung dafür, daß kanzerogene Substanzen bzw. die Besetzung spezifischer Rezeptoren durch solche aus der kanzerösen Zelle die Entwicklung eines *Krebses* auf dem Wege der Zellproliferation (BUTENANDT [26]) auszulösen vermögen, ist doch unter anderem, daß die betroffene Zelle noch über ein gewisses, wenn auch bis dahin im physiologischen Lebensverhalten lediglich potentiell bewahrtes Mindestmaß an Fähigkeit zur „Eigenreproduktion“ verfügen muß. Denn eine Zelle, welche sich infolge irgendwelcher von der Kanzerogeneinwirkung unabhängiger Änderungen ihrer Struktur grundsätzlich nicht mehr zu teilen vermag, kann auch bei völliger „Besetzung“ ihrer spezifischen Mitochondrienfaktoren durch Kanzerogene nicht mehr zum Krebs führen, geht vielmehr höchstens an den Folgen dieser inneren Entartung zugrunde. Infolgedessen ist also einerseits „eine Wirkung von Karzinogenen nicht zu erwarten, wenn kein Wachstum vorhanden ist“ (BAUER [24]). Da andererseits nach BAUER [24] eine kanzerisierte Zelle „erst dann zum Kanzer wird, wenn sie zur Zellteilung gezwungen wird“, kann nicht nur „das Tempo der Zellteilungen und damit das Wachstum (der krebssig gewordenen Zellen) ein sehr langsames sein, so daß also längere Zeiten (zwischen Erreichen der hinreichenden Gesamtdosis des Kanzerogens und Manifestwerden des Krebses) resultieren“ (BAUER [24]). Vielmehr muß damit zugleich jede irgendwie bedingte Senkung der (aktuellen wie potentiellen) Zellteilungsrate eines kanzerisierten Gewebes die Rate der manifest werdenden Krebse vermindern.

Das Ausmaß der wahrscheinlichen Bedeutung dieser nicht nur für die biorrhheutische Nosologie und für die Geriatrie wichtigen Erkenntnisse und der ihnen zugrunde liegenden Tatsachen läßt sich nun über diese mehr allgemeinen Formulierungen hinaus durch bestimmte Ergebnisse der Erforschung der krebsigen Zellabartung immerhin nahestehenden *Mutabilität* recht eindrucksvoll zahlenmäßig dartun:

So fand z. B. STUBBE [27, 28, 29], daß ähnlich wie bei anderen Pflanzen oder Tieren bei *Antirrhinum majus* L. allein durch das Altern im Pollen wie im ruhenden Samenkorn Veränderungen vor sich gehen, welche als solche die Mutabilität erheblich *steigern* (Tab. 5 und 6):

Tabelle 5

Pollen frisch aufgeblühter Blüten. *Antirrhinum majus* L.
(nach STUBBE [28])

Pollenalter in Wochen	Prozentsatz der Genmutationen F_2
0 ⁴	0,80%
4	3,13%
8	5,13%
10	7,67%

Tabelle 6

Antirrhinum majus L. (nach STUBBE [29])

Samenalter in Jahren	Prozentsatz der Genmutationen F_2
10	14,03
9	6,05
8	4,06
7	5,25
6	2,96
5	1,50

Mutanten können aus diesen gealterten Pollen oder Samen jedoch selbstverständlich nur dann entstehen, wenn es (nach Befruchtung) zur Keimung durch Zellteilung kommt. Ohne die letztere unterbleibt also die *Realisation* der altersbedingten Erhöhung der Mutationsneigung. Bei dieser Aussage handelt es sich nun aber nicht um die bloße Herausstellung einer gewissermaßen theoretischen Selbstverständlichkeit. Vielmehr nimmt bei einem derartigen Samen die Keimfähigkeit als solche offenbar als Ausdruck eines wiederum echt alternsphysiologischen Vorganges ab, welcher *neben* dem gleichzeitig zur Erhöhung der Mutationsrate führenden statthat: Bezogen auf das Ausgangsmaterial erfährt infolgedessen zwar die Realisation der Mutationsrate mit steigendem Alter eine gewisse Einschränkung. Solange indessen in Abhängigkeit vom Samenalter dessen Keimungsrate langsamer absinkt, als gleichzeitig die Mutationsrate steigt, muß die Zahl der Mutanten in der Filialgeneration noch anwachsen. Von dem Augenblick jedoch, in welchem die Geschwindigkeit

des Absinkens der Keimungsrate $\left(dl = - \frac{d_K}{dt} \right)$ diejenige des zugehörigen Ansteigens der Mutationsrate $\left(= \frac{d_M}{dt} \right)$ übertrifft, (also $- \frac{d_K}{dt} > \frac{d_M}{dt}$ wird),

muß einerseits das Verhältnis von realisierten Mutanten zu den nicht realisierten rasch abnehmen und dem Wert Null zustreben (vgl. Abb. 9), die Häufigkeitskurve der ersteren dementsprechend von einem erreichten Gipfelwert absinken und gleichfalls dem Nullwert sich verhältnismäßig rasch selbst dann nähern, wenn an sich die Mutationsrate als in der gleichen Weise weiter *ansteigend* (wie etwa in Abb. 8) vorausgesetzt wird.

Wenn nun zwar Mutation und Kanzerisierung von Zellen einerseits nicht ohne weiteres gleichgesetzt werden dürfen, so bestehen doch andererseits zwischen diesen

⁴ Pollen frisch aufgeblühter Blüten.
Antirrhinum majus L. (nach STUBBE [28]).

beiden Arten von Umstellungsvorgängen in der inneren Zelldynamik so weitgehende Gemeinsamkeiten, daß die durchsichtigeren Verhältnisse etwa in den Untersuchungen von STUBBE zweifellos zur Abschätzung der wirklichen Bedeutung der hier erörterten Vorgänge herangezogen werden dürfen, und zwar in folgendem Sinn: Zweifellos nimmt, wie besonders auch die Erfahrungen in bezug auf die Entzündungsbereitschaft lehren, die *proliferative Fähigkeit* wohl aller oder doch zumindest der großen Mehrzahl der Zellen des alternden Organismus *fortschreitend* ab: In diesem *altersphysiologischen Rückgang* ist damit aber im Hinblick auf das

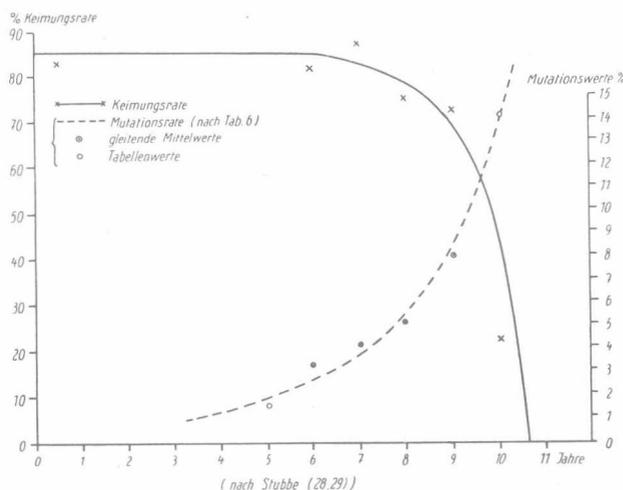


Abb. 8

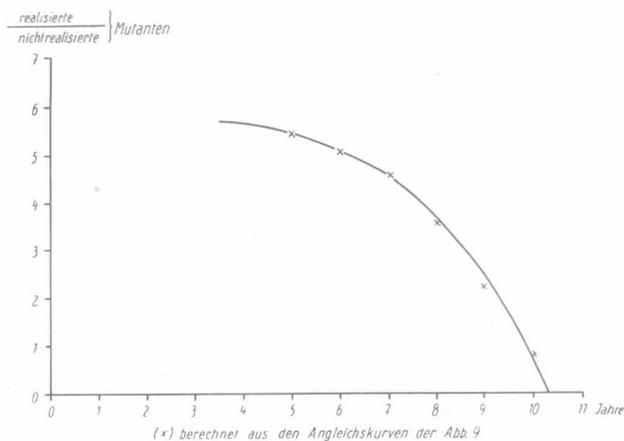


Abb. 9

vorstehend Dargelegte ein weiterer, dem Altersprozeß *als solchem* zugehöriger *Hemmungsfaktor* gegeben, welcher nicht nur zweifellos zu der so auffälligen Gipfelbildung der reduzierten Häufigkeitszahlen für die vielfach doch geradezu als Alterskrankheit κατ' ἐξοχήν angesehene Krebserkrankung wesentlich beiträgt, sondern der gleichzeitig auch dieses Phänomen einer ganzheitlichen Betrachtung der Altersvorgänge einfügt. Einer solchen, noch vorwiegend theoretischen Deutung entsprechen nun aber auch *klinische* Hinweise konkreter Art: So sollte den hier entwickelten Gedanken zufolge zu erwarten sein, daß gerade auffallend jugendlich wirkende Menschen bzw. solche mit einer für ihr Alter übernormal erhaltenen (sوماتischen) Vitalität besonders zur späteren Krebserkrankung neigen. Tatsächlich hat nun nicht nur die eigene klinische Er-

fahrung wiederholt Eindrücke dieser Art geweckt. Vielmehr sind solche offensichtlich auch anderen, und zwar besonders auch am Krebsproblem interessierten und zugleich kritisch eingestellten Beobachtern gekommen. Denn so ist auch nach AULER [30] „unter den Krebskranken am zahlreichsten die Gruppe, die bis zu ihrer Erkrankung an einem bösartigen Gewächs niemals krank waren. Sie waren niemals „anfällig“, haben meist schwere Arbeit verrichtet und sind „meist überkräftige Menschen“. In Übereinstimmung damit vertritt auch J. BAUER [31] z. T. unter Berufung auf Untersuchungen von FRAENKEL [32] die Ansicht, daß „vorwiegend die kräftig gebauten, vorher stets gesunden Individuen“ dem Karzinom später zum Opfer zu fallen pflegen. Dabei sollen ihm insbesondere eigene Untersuchungen „immer wieder die auffällige Langlebigkeit der Eltern von Krebskranken bestätigt“ haben.

Sollten diese Angaben sich als zutreffend erweisen lassen, so würden gerade sie dafür sprechen, daß an Krebs Erkrankte zumindest auffallend häufig aus anlagemäßigen Ursachen ihre Vitalität *überdurchschnittlich lange* bewahrt haben, und daß mit dieser zugleich die reproduktive Fähigkeit bzw. Tendenz ihrer Gewebe verhältnismäßig wenig mit dem Alter abgesunken ist. Infolgedessen hätte die Realisation der summativ im Laufe des Lebens auch bei solchen Menschen stattgefundenen Anreicherung von Karzinogenen nicht die durchschnittlich-normale Altershemmung, vielmehr eine in bezug auf diese *relative Begünstigung* erfahren.

Da jedoch diese klinischen Eindrücke u. W. bisher nicht statistisch unterlegt wurden, darf ihnen trotz ihrer Äußerung von verschiedenen Seiten zwar vorerst nur eine beschränkte Bedeutung beigemessen werden. Es gibt indessen noch weitere klinische Argumente, die ihnen schon jetzt doch ein größeres Gewicht zu verleihen scheinen: Nach den vorstehend entwickelten Anschauungen sollte nämlich in der Regel der Krebs des wirklich alten Menschen – unter sonst gleichen Bedingungen – gewissermaßen verzögert und damit im ganzen wohl auch klinisch weniger bösartig ablaufen. Tatsächlich ist dementsprechend schon früher von SCHLESINGER [33] auf Grund von Erfahrungen an immerhin 1800 Greisenautopsien für den „Krebs vieler Organe im hohen Senium ein weniger bösartiger Verlauf als bei jüngeren Kranken“ angegeben worden. In Übereinstimmung damit hebt neuerdings wiederum BÜRGER [3] als erstaunliche Erfahrungstatsache hervor, „wie lange von vielen *alten* Krebskranken ihr Leiden bei sorgfältiger Pflege ertragen werden kann“. Solche klinischen Eindrücke wiegen dabei um so schwerer, als doch selbstverständlich die *allgemeine* Resistenz mit fortschreitendem Alter auch gegenüber dem malignen Tumor und seinen etwaigen Zerfalls- oder Stoffwechselprodukten nachläßt, also infolgedessen schon deshalb die Krebserkrankung des Greises „eigentlich“ rascher ablaufen sollte. In diesem Sinn belegt dann auch eine rein statistisch zunächst scheinbar nur negative Feststellung wie die von VOIGT [34], daß sich nämlich in der Lebensdauer von nicht operativ behandelten an Magenkarzinom Erkrankten zwischen dem 5. und dem 8. Dezennium „kein Unterschied“ nachweisen ließ, u. E. bereits *positiv* für die höheren Altersstufen eine zumindest relativ *geringere* Bösartigkeit von Tumoren. Zu der gleichen Folgerung nötigt aber vor allem die offenbar bestehende Altersabhängigkeit der Neigung