

XII.

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg.

Über die Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels und des Eiweißumsatzes beim Warmblüter durch operative Eingriffe am Zentralnervensystem.

II. Mitteilung.

Von

H. Freund und E. Grafe.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ war an einem Versuchsmaterial, das 23 Kaninchen und 7 Hunde umfaßte, eine bisher unbekannte Abhängigkeit des Eiweißstoffwechsels vom Nervensystem dargetan worden. Die Durchschneidung des Halsmarkes, die für unsere damaligen Zwecke zur operativen Ausschaltung der Wärmeregulation vorgenommen wurde, hatte gleichzeitig die Folge, daß hungernde Hunde mit durchschnittenem Halsmark im Gegensatz zu normalen Hungerhunden auch bei längeren Hungerperioden Tagesmengen von Stickstoff im Harn ausschieden, die 2—3mal so hoch waren als in der Norm. Die gleichzeitige Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels hatte ergeben, daß bei solchen künstlich poikilothermen Tieren die aus der Eiweißverbrennung stammenden Wärmemengen etwa 20—30% der Gesamtenergieproduktion ausmachten, während bei normalen Hungerhunden das Eiweiß meist nur mit 10—12%, wohl nie über 15%, an der Deckung des Gesamtenergiebedarfs teilnimmt.

In den letzten Jahren (1919—1921) haben wir das Material vermehrt und verfügen jetzt über Versuchsreihen an weiteren 10 Hunden, die nach Durchschneidung des Rückenmarks in verschiedenen Höhen längere Zeit (bis zu 28 Tagen) beobachtet wurden. Es handelte sich dabei zunächst um die weitere Sicherstellung der bereits bekannten

1) Freund und Grafe, Pfügers Archiv 1917, Bd. 168, S. 1.

Erfahrungen über das Verhalten der Wärmeregulation und des Gesamtstoffwechsels solcher Tiere; vor allem aber mußte die Frage nach der Veränderung des Eiweißstoffwechsels wegen ihrer prinzipiellen Bedeutung genauer analysiert werden.

Die Versuchsanordnung deckt sich mit der früher beschriebenen; leider sind wir aus Gründen der Raumersparnis gezwungen, auf eine vollständige Wiedergabe unserer Versuchsprotokolle, die sich über fast 200 Versuchstage erstrecken, zu verzichten. Wir müssen uns damit begnügen, in Tabelle 7 (Anhang) nur ein Beispiel für die Anlage und die Registrierung der Versuche mitzuteilen. Die anderen Tabellen stehen zur Einsicht zur Verfügung.

Im folgenden sollen die Ergebnisse für die einzelnen in Betracht kommenden Punkte getrennt besprochen und an Beispielen belegt werden.

I.

Die früher beschriebenen Störungen der Wärmeregulation durch Durchschneidungen des Rückenmarks und die absolute Höhe, die der Stoffwechsel nach Halsmarkdurchschneidungen hat, finden in den neuen Erfahrungen eine weitere Ergänzung. Wie früher von Freund und Straßmann¹⁾ und Freund und Grafe²⁾ ausgeführt wurde, ist die Art der Regulationsstörung verschieden, je nachdem die Durchschneidungsstelle in das Brustmark, und zwar bis hinauf in das erste Segment gelegt wird, oder in das unterste Halsmark. Die Brustmarkdurchschneidung bedingt leichtere Unterkühlbarkeit bei völlig normaler Widerstandsfähigkeit gegen Überhitzung; sie läßt die Fieberfähigkeit unverändert, und die regulatorische Steigerung des Stoffwechsels bei Außentemperaturen, die gerade noch nicht zur Unterkühlung führen, ist sehr beträchtlich (bis zum Doppelten der Norm). Innerhalb einer bestimmten Gradzahl der Außentemperatur — innerhalb etwa 8—12°C — verhält sich die Körpertemperatur solcher Tiere normal. Es sei vorweggenommen, daß auch die Beteiligung des Eiweißumsatzes am Gesamtstoffwechsel völlig der Norm entspricht. Demgegenüber geht bei der Halsmarkdurchschneidung die Widerstandsfähigkeit nicht nur gegen Unterkühlung, sondern auch gegen Überhitzung verloren. Die Folge ist, daß die Körpertemperatur infolge der Halsmarkdurchschneidung zu einer Funktion der Außentemperatur wird, die so gewählt werden kann, daß das Tier seine Normaltemperatur hat. Die Höhe der Außentemperatur,

1) Freund und Straßmann, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 1.

2) Freund und Grafe, Ebenda 1912, Bd. 70, S. 135.

die nötig ist, um ein solches künstlich poikilothermes Tier auf normale Körpertemperatur einzustellen, hängt von einer Reihe individueller Faktoren ab (Größe, Behaarung, Ernährungszustand usw.). Die Körpertemperatur ist zu einer Funktion der Außentemperatur geworden und die Fieberfähigkeit geht dabei verloren. Hieraus folgt und ist mehrfach bewiesen, daß solche Tiere auf rein zentral angreifende pyretische Stoffe nicht mehr fiebern können¹⁾; im Gegensatz zu den Folgen der Brustmarkdurchschneidung kann nach Halsmarkdurchschneidung z. B. das Wärmestichfieber und das Fieber nach einer Reihe von Infektionen nicht erzeugt werden. Wohl aber muß bei gleich gehaltener Außentemperatur, die so gewählt ist, daß das künstlich hergestellte Verhältnis von Wärmeabgabe zu der Wärmebildung des Tieres die Körpertemperatur normal läßt, diese immer dann ansteigen, wenn durch rein periphere Einwirkungen der Stoffwechsel gesteigert wird. Solche Temperatursteigerungen, die mit dem eigentlichen Fieber nicht mehr in Parallele zu setzen sind, treten auf nach Fütterung infolge der spezifisch-dynamischen Wärmesteigerung, nach Adrenalin und nach manchen Giften, z. B. Salizylsäure; und ebenso ist die temperatursteigernde Wirkung des Tetrahydronaphthylamins, sowie vielleicht einiger, anscheinend seltenen Infektionen bei solchen künstlich poikilothermen Tieren nur so zu verstehen, daß die Gifte direkt auf die Sympathicusendigungen (Isenschmid) bzw. die Stätten des Stoffwechsels einwirken; nach der Halsmarkdurchschneidung kommen die peripheren Anteile ihres Wirkungskomplexes, die sonst durch die gleichzeitige Wirkung auf das Wärmezentrum überdeckt sind, klar zur Geltung. Die Richtigkeit dieser Auffassung wird dadurch bewiesen, daß die Salizylsäure²⁾, die beim normalen Tier als zentral wirkendes Antipyretikum die Temperatur herabsetzt, beim künstlich poikilothermen Tier durch periphere Stoffwechselsteigerung die Körpertemperatur steigen läßt. Auch an unserem neuen Material zeigt sich, daß das Verhalten der Körpertemperatur bei verschiedener Außentemperatur den Vergleich mit poikilothermen Tieren zuläßt. Nicht ganz so einfach steht es aber mit der Abhängigkeit der Gesamtwärmebildung von der Außentemperatur. Wohl gilt für kleine Tiere, und vor allem für das Kaninchen, voll der Satz, daß wie die Körper-

1) Isenschmid und Krehl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 109. — Freund, Ebenda 1913, Bd. 72, S. 304. — Citron und Leschke, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 14, S. 379. — Freund und Grafe, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 121, S. 36. — Isenschmid, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 85, S. 271.

2) Isenschmid, Ebenda 1913, Bd. 75, S. 10.

wärme, so auch der Stoffwechsel nach oben und nach unten der Außentemperatur folgt, d. h., daß die chemische Gegenregulation gegen Abkühlung nicht mehr nachweisbar ist. Aber unter unserem neuen Material finden sich doch einige beachtenswerte Ausnahmen, die besprochen werden müssen. Während nämlich bei allen Tieren nach der Halsmarkdurchschneidung das Verhalten der Körpertemperatur im Regulationsversuch völlige Poikilothermie, d. h. leichtere Unterkühlbarkeit und leichtere Überhitzbarkeit zeigte, und bei der Mehrzahl auch der Stoffwechsel bei tieferer Außentemperatur niedriger war, als bei höherer, haben wir diesmal an einigen Hunden, wenn auch nicht in allen Versuchen, bei Verminderung der Außentemperatur nicht die zu erwartende und der Regel entsprechende Herabsetzung, sondern eine Steigerung der Verbrennung im Stoffwechselversuch gefunden, obwohl dabei die Körpertemperatur sank.

Das war um so überraschender, weil die prozentual gleiche oder sogar geringere Steigerung der Verbrennungen, wie wir sie durch Adrenalin oder durch Fütterung erhielten, bei den einen Tieren ausreichte, um bei gleich gehaltener Außentemperatur die Körpertemperatur zu erhöhen, während bei einzelnen anderen im Regulationsversuch die Unterkühlung durch entsprechend vermehrte Wärmebildung nicht vermieden werden konnte. Die Deutung ist wohl darin zu suchen, daß die künstlich hervorgerufene Steigerung der Verbrennungen durch Adrenalin oder Fütterung sich auf wenige Stunden konzentriert und in dieser Zeitspanne den Stoffwechsel pro Stunde prozentual sehr viel höher ansteigen läßt, als es bei der Berechnung auf 24 Stunden, wie sie sich aus unseren langfristigen Versuchen ergab, zum Ausdruck kommt.

Daß bei der Halsmarkdurchtrennung in den untersten Segmenten Reste von chemischer Regulation erhalten bleiben, darf an sich nicht wundernehmen, wenn wir überlegen, daß der Schnitt unterhalb oder in der Cervikalanschwellung liegt und daher ein Teil der Oberextremität noch mit dem Zentrum in Verbindung bleibt; bei Abkühlung trat auch in diesen Muskelgruppen häufig sichtbares Kältezittern ein. Als weiterer Weg, der vom Wärmezentrum zur Peripherie leitet, bleibt ferner die Bahn der Vagi¹⁾ erhalten, deren Bedeutung für die chemische Regulation beim Kaninchen früher beschrieben wurde. Möglicherweise ist aber überhaupt die Höhe des Austrittes der in Betracht kommenden Nervenbahnen aus dem Rückenmark individuell variabel. Immerhin bleibt es unverständlich, daß in den oben an-

1) Freund, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 295.

geführten Versuchen eine nicht unbeträchtliche gegenregulatorische Steigerung des Stoffwechsels nicht ausreicht, um die Körpertemperatur normal zu halten. Das einzige, worin möglicherweise ein gewisser Erfolg der chemischen Regulation zum Ausdruck kommt, ist das langsamere Sinken der Körpertemperatur bei Abkühlung; doch ist auch das nicht immer sicher festgestellt.

Ähnliche individuelle Schwankungen zeigt auch die absolute Höhe, die der Stoffwechsel nach der Halsmarkdurchschneidung hat. Wenn wir die Höhe der Wärmebildung vergleichen, die unsere Hunde bei annähernd gleicher Gradzahl der Körpertemperatur und der Außentemperatur im normalen Zustand und nach der Halsmarkdurchschneidung hatten, so zeigen sich dabei auch erhebliche Abweichungen, wie die folgende Zusammenstellung zeigt, die der Haupttabelle 3 entnommen ist.

Tabelle 2.

Übersicht über das Verhalten der Wärmeproduktion nach Halsmarkdurchtrennung.

Versuchstier	Gesamtkalorien		Kalorien pro Kilo		Kalorien aus mehr- verbrannten Eiweiß pro Kilo
	normal	nach Halsmark- durchschneidung	normal	nach Halsmark- durchschneidung	
2. H. F ₂	490	724	37	53	etwa 10
6. Flora	807	732	55	65	» 12
9. Tommy	903	683	54	54	0
10. Strick	661	778	46	66	» 6
12. Ida	489	454	50	57	» 4
13. Bella	548	504	48	48	» 6
14. Hermine	534	865	41	70	» 3
Durchschnitt	633	677	47	59	etwa 6

Im allgemeinen läßt sich darüber sagen, daß entsprechend der Körpergewichtsabnahme die Gesamtkalorienzahl pro Tier tiefer ist als in der Norm, daß aber bei drei Tieren eine Steigerung der Kalorienproduktion sich findet. Bei der Betrachtung der Kalorienproduktion pro Kilo sieht man dagegen fast durchgängig nach der Halsmarkdurchschneidung höhere Werte, im Durchschnitt sind es etwa 25%. Bei dieser Zahl ist zu bedenken, daß in der Regel normalerweise bei sehr lange fortgesetztem Hunger die Wärmeproduktion pro Gewichtseinheit absinkt, so daß tatsächlich auch die Steigerung der Gesamtverbrennungen eine recht erhebliche ist. Die später zu besprechende Steigerung der täglichen Stickstoffausscheidung läßt aber erkennen, daß die Mehrausscheidung des N pro Kilo bei Hals-

markdurchschneidung manchmal ausreicht, um den Kalorienzuwachs als Ausdruck gesteigerter Eiweißverbrennung auffassen zu lassen. Es ist dies allerdings keineswegs die Regel. Ein Zusammenhang zwischen absoluter Höhe der Kalorienproduktion und dem übrigen Verhalten des Regulationsvermögens der einzelnen Tiere findet sich nicht. Daß wir auch im Verhalten der Gesamtkalorienproduktion keine allgemein gültige Regel aufstellen können, spricht noch mehr dafür, daß die ganze Frage des nervösen Mechanismus der chemischen Regulation durch individuelle Besonderheiten — möglicherweise anatomischer Natur — kompliziert wird.

II.

Neben diesen Beobachtungen, die im wesentlichen die früheren Befunde bestätigen, aber daneben auch gewisse Abweichungen vom Typus kennen gelehrt haben, war die Hauptaufgabe unserer Versuche die weitere Sicherstellung und möglichste Klärung der Veränderungen des Eiweißstoffwechsels nach Halsmarkdurchschneidung. Die früheren Mitteilungen bezogen sich größtenteils auf hungernde Kaninchen, bekanntlich für Untersuchungen des Eiweißstoffwechsels wenig geeignete Tiere. Die Hundeversuche waren nicht zahlreich genug und dadurch beeinträchtigt, daß die Tiere meist schon 5—6 Tage nach der Operation dazu verwandt wurden, um die Wirkung von Infektionen auf den Eiweißstoffwechsel solcher Tiere zu studieren, die ihrer zentralen Wärmeregulation beraubt waren¹⁾. Es hatte sich dabei für Infektionen mit Trypanosomen und mit *Bac. sui pestifer* ergeben, daß die Temperaturkurve unbeeinflusst blieb, und daß keinerlei Anzeichen eines auf direkter Zellschädigung beruhenden toxogenen Eiweißzerfalls nachweisbar waren, während die infizierten normalen Kontrolltiere hohe Temperaturen und sehr hohe Stickstoffmehrausscheidung im Urin zeigten²⁾.

Die Tabelle 3 gibt eine Übersicht über das gesamte vorliegende Material. Die Werte für die Stickstoffausscheidung und die Kalorienproduktion sind Durchschnittszahlen für die einzelnen Versuchsperioden, berechnet aus allen den Versuchstagen, an denen normale Versuchsbedingungen vorlagen. Ausgelassen sind dabei die Tage, an denen wir experimentell auf den Stoffwechsel einzuwirken versuchten (Fütterung, Regulationsversuche, u. a. m.) oder an denen der Zustand der Tiere von der Norm abwich (Zustand der Wunde, der

1) Grafe und Freund, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 121, S. 36.

2) Dieselben, a. a. O.

Tabell
Übersichtstabelle über

Versuchstier	Art des Versuchs	Körper- gewicht in kg	Hungerperiode	Kalorien	
				pro die	pro kg
1. H. F ₁	7. Halssegment durch- schnitten	16,5—14,8	2.—7. Hungertag	914	75
2. H. F ₂	a) Normal	14,0—12,5	3.—8. »	490	37
	b) 7. Halssegment durch- schnitten	15,1—12,0	3.—9. »	724	53
3. H. F ₃	6. Halssegment durch- schnitten	12,5—10,5	3.—7. »	—	—
4. H. F ₅	7. Halssegment durch- schnitten	16,3—14,0	2.—6. »	1095	72
5. H. F ₇	7. Halssegment durch- schnitten	11,6—9,7	2.—9. »	694	66
6. Flora	a) Normal	15,1—14,3	2.—4. »	807	55
	b) 7. Brustsegment durch- schnitten	14,3—12,6	5.—13. »	1060	79
	c) 8. Halssegment durch- schnitten	12,6—9,9	14.—24. »	732	65
7. Tilly	a) Normal	12,6—11,5	3.—8. »	510	42
	b) 2. Brustsegment durch- schnitten	12,3—10,7	3.—7. »	1180	103
8. Lotte	a) Normal	7,6—6,2	3.—8. »	412	60
	b) 2. Brustsegment durch- schnitten	6,3—6,0	4.—7. »	649	106
9. Tommy	a) Normal	18,3—15,0	3.—9. »	903	54
	b) 4. Brustsegment durch- schnitten	18,3—16,3	3.—7. »	1039	62
	c) 2. Brustsegment durch- schnitten	16,2—13,7	8.—14. »	1290	86
	d) 7. Halssegment durch- schnitten	13,7—11,8	15.—27. »	683	54
10. Strick	a) Normal	15,3—13,7	3.—10. »	661	46
	b) 2. Brustsegment durch- schnitten	15,9—14,4	3.—8. »	944	62
	c) 7. Halssegment durch- schnitten	12,7—11,2	12.—16. »	778	66
11. Flock	a) 3. Brustsegment durch- schnitten	15,7—13,0	2.—6. »	741	51
	b) 6. Halssegment durch- schnitten	13,0—13,3	7.—10. »	695	53
12. Ida	a) Normal	10,1—9,4	3. u. 4. »	489	50
	b) 5. Brustsegment durch- schnitten	9,4—8,8	7.—9. »	521	58
	c) 7. Halssegment durch- schnitten	8,8—7,2	11.—16. »	454	57
13. Bella	a) Normal	11,5—11,2	2. u. 3. »	548	48
	b) 7. Halssegment durch- schnitten	11,2—10,1	5.—10. »	504	48
14. Hermine	a) Normal	13,0	3. »	534	41
	b) 7. Halssegment durch- schnitten	12,6—12,3	5.—8. »	865	70
15. Molli	a) 2. Brustsegment durch- schnitten	9,9—9,2	2.—6. »	595	62
	b) 7. Halssegment durch- schnitten	9,2—8,4	8.—14. »	456	53

3.

die gesamten Versuche.

N-Ausscheidung		Kalorien	Bemerkungen
pro die in g	pro kg in g	aus Eiweiß in %	
10,1	0,65	28	Die Versuchstiere 1—5 sind in unserer früheren Arbeit bereits besprochen worden (Freund und Grafe, a. a. O.).
2,65	0,20	13	
7,84	0,58	25	
11,5	1,0	—	
10,87	0,72	26	
5,73	0,54	21	Nach der Brustmarkdurchschneidung starker Anstieg der Kalorienproduktion, an der das Eiweiß sich in fast dem gleichen Verhältnis beteiligt wie im Normalversuch. Nach der Halsmarkdurchschneidung starke Vermehrung der N-Menge und der Kalorien aus Eiweiß.
3,78	0,26	12	
6,07	0,45	14	
8,40	0,75	29	
3,8	0,31	18	
5,0	0,44	11	Die hohe Brustmarkdurchschneidung führt zu den gleichen Veränderungen wie die tiefere in Versuch 6.
2,43	0,34	15	Das Tier hatte nach der Operation Durchfälle und leicht erhöhte Temperatur ($-39,4^{\circ}$), wodurch sich die leichte Erhöhung der N erklärt.
4,28	0,71	17	
5,49	0,33	15	
6,54	0,38	16	
4,85	0,33	10	
4,20	0,33	16	In der Normalperiode sehr hohe N-Ausscheidung. Nach den beiden Brustmarkdurchschneidungen gehen die Eiweißkalorien allmählich herunter (von 16% auf 9%) und nach der Halsmarkdurchschneidung sprunghaft in die Höhe, trotz der sehr langen Hungerperiode.
3,33	0,23	12	Verhalten wie bei Tier 6; jedoch ist die Gesamtkalorienproduktion nach der Halsmarkdurchschneidung höher als im Normalversuch.
2,68	0,18	7	
5,18	0,44	18	Die Steigerung der N-Ausscheidung und der Eiweißkalorien durch die Halsmarkdurchschneidung ist deutlich.
3,62	0,25	12	
5,92	0,45	22	
2,49	0,25	13	Wie Tier 10.
2,45	0,27	11	
3,25	0,41	19	Wie Tier 11.
3,05	0,27	14	
5,63	0,53	26	
2,88	0,22	13	Trotz der Steigerung der N-Ausscheidung bleibt die prozentuale Beteiligung des Eiweißes an der Kalorienproduktion gleich (vgl. die Wirkung der Brustmarkdurchschneidung bei Tier 6).
4,18	0,34	12	
3,16	0,33	13	Fällt ebenso wie Tier 14 gänzlich aus der Reihe.
2,20	0,25	12	

Blase usw.). Hier ist besonders hervorzuheben, daß die ersten zwei Tage nach einer Chloroformnarkose abnorm hohe Stickstoffwerte im Urin zeigen und deshalb außer acht gelassen werden müssen. Das ist, wie uns Kontrollen zeigten, auch ohne Operation zu beobachten, wie längst bekannt¹⁾. Morphin-Äthernarkose störte aber die Versuche nicht. Die kleine Auszugstabelle 4 enthält alle aus unseren Versuchen berechneten Durchschnittswerte für die Stickstoffausscheidung pro Kilo und für die Kalorienproduktion aus Eiweiß in Prozenten der Gesamtwärmebildung. Sie zeigt klar, daß die Brustmarkdurchschneidung die prozentuale Beteiligung des Eiweißes an den Gesamtkalorien eher etwas zurückgehen läßt. Bei diesen Tieren ist stets die Wärmebildung durch die Anspannung der chemischen Regulation stark erhöht, aber an diesem erhöhten Stoffverbrauch beteiligt sich das Eiweiß in annähernd dem gleichen Verhältnis wie in der Norm. Das hat beim nervenintakten Tier früher schon Rubner²⁾ festgestellt, und es scheint für eine stärkere Anspannung der chemischen Wärmeregulation charakteristisch zu sein, auch im Hungerzustand. Wenn dabei die Stickstoffausscheidung pro Kilo auch nach Brustmarkdurchschneidung höher ist als vorher, so ist das also nur der Ausdruck dafür, daß der gesamte Stoffwechsel bei diesen Tieren erhöht ist, und daß bei hungernden glykogenfreien Tieren für die Zwecke der Wärmeregulation die beiden noch zur Verfügung stehenden Brennstoffe: Eiweiß und Fett im gleichen Verhältnis herangezogen werden wie in der Norm.

Tabelle 4.

Übersicht über die Höhe des Eiweißumsatzes und dessen Beteiligung am Gesamtstoffwechsel.

Durchschnittliche Werte aus	für N pro Kilo	Für Kalorien aus Eiweiß in % der Gesamtkalorienproduktion
10 Normalversuchen	0,27	13,7
8 Brustmarkdurchschneidungen	0,39	12,4
10 Halsmarkdurchschneidungen	0,54	23
(12) ³⁾ „	(0,50)	(21)
7 Halsmarkdurchschneidungen in den ersten 10 Hungertagen	0,64	25
5 Halsmarkdurchschneidungen vom 10.—28. Hungertage	0,44	19

1) Vgl. Lüwi in Noordens Handbuch der Path. d. Stoffwechs. 1907, Bd. 2.

2) Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung 1902, S. 172.

3) Die eingeklammerten Zahlen enthalten auch Tier 14 und 15 der Tabelle 3, bei denen die Halsmarkdurchschneidung den Eiweißstoffwechsel unbeeinflusst ließ.

Ganz anders ist die Wirkung der Halsmarkdurchschneidung, wir sehen den Wert N pro Kilo auf das Doppelte und dabei den prozentualen Anteil des Eiweißes an der Kalorienproduktion fast ebenso stark ansteigen. Beide Zahlen geben noch nicht das richtige Bild für den Grad der Stoffwechseländerung; denn die Vergleichszahlen unserer Normalversuche entstammen den ersten 10 Hungertagen, die Versuche nach Halsmarkdurchschneidung dagegen oft wesentlich späteren Perioden des Hungerns, wo sicher beim Normaltier die Einschränkung des Eiweißverbrauchs erheblich größer gewesen wäre, als in unseren Vergleichszahlen aus der ersten Hungerzeit. Wenn wir aus unserer Tabelle die sieben Versuche, in denen die Halsmarkdurchschneidung in die erste Dekade des Hungerns fällt, mit den fünf anderen vergleichen, die aus späteren Zeiten der Hungerperiode stammen, so sind die Werte für die ersteren 0,64 g Stickstoff pro Kilo und 25% Kalorien aus Eiweiß gegen 0,44 g Stickstoff pro Kilo und 19% Kalorien aus Eiweiß in der späteren Hungerperiode. Daraus erhellt die Bedeutung des Ernährungszustandes der Tiere für die steigernde Wirkung der Halsmarkdurchschneidung auf den Eiweißabbau, und zugleich wird dadurch der Einwand entkräftet, daß die hohen Stickstoffzahlen etwa der Ausdruck eines prämortalen Eiweißzerfalls sein können. Es hängt offenbar von dem Vorrat an verfügbarem Eiweiß ab, ob die Stoffwechselveränderung sich deutlich ausbilden kann, worüber später mehr zu sagen sein wird.

Die Zusammenstellung unserer Versuche gibt des weiteren eine klare Antwort auf die Frage, an welcher Stelle die in Betracht kommenden Nervenbahnen durchtrennt werden müssen. Wir sehen die Veränderung des Eiweißstoffwechsels stets nach der Durchschneidung des 7. Halssegments auftreten und bei Tier 6 (Flora) sogar nach Durchschneidung des 8. Halssegments. Dagegen fehlt sie völlig bei den Tieren 7, 8, 9, 10 und 15, bei denen die Brustmarkdurchschneidung am 2. Brustsegment zu liegen kam. Auch hier ist also wie für das Regulationsvermögen der Tiere die kritische Durchschneidungsstelle diejenige, welche das ganze Brustmark, also wohl hauptsächlich die spinalen Sympathikuszentren, von höher gelegenen Zentren abtrennt. Wir sehen auch hier keinen allmählichen Übergang von der Norm zum Typus der Halsmarkdurchschneidung, sondern das Verhalten ändert sich sprunghaft, wenn die Durchschneidungsstelle vom 2. Dorsalsegment ins 8. Cervikalsegment gelegt wird. Da die gleiche Lokalisation des Schnittes sowohl die Wirkung auf den Eiweißumsatz hervorruft, als auch die chemische Regulation ausschaltet, so liegt die Annahme nahe, daß beide Wirkungen mit-

einander verknüpft sind. Durchaus im gleichen Sinne sprechen Versuche Freunds¹⁾, der bei Kaninchen mit gleichmäßig gehaltener Stickstoffausscheidung immer an den Tagen einen Anstieg des Harnstickstoffes um 30—70% fand, an denen er die Wärmeregulationszentren der Tiere durch Morphinum und Antipyrin chemisch ausgeschaltet hatte. Während in unserer früheren Mitteilung auf Grund der Versuche an Kaninchen, deren Wärmeregulation durch die Kombination von Brustmark- und Vagusdurchschneidung ausgeschaltet war, die Frage noch offen bleiben mußte, ob der Stickstoffwechsel nach operativen Eingriffen am Nervensystem nur dann verändert ist, wenn die Eingriffe gleichzeitig das Wärmeregulationsvermögen aufheben, müssen wir ein solches Verhalten auf Grund des heute vorliegenden Materials als die Regel betrachten.

Nur die zwei Versuche, 14 und 15, fallen ganz aus der Reihe. Tier 14 war leicht überhitzbar, zeigte sich aber gegen Abkühlung erheblich widerstandsfähiger als unsere anderen Tiere. Leider ist mit Rücksicht auf die Durchführung der Stoffwechselversuche bei diesem Tier keine scharfe Prüfung des Regulationsvermögens vorgenommen worden. Es ist aber recht wahrscheinlich, daß es noch erheblich gegenregulierte, da es sich bei der Zimmertemperatur innerhalb der halben Stunde, die zum Verbinden und Katheterisieren notwendig war, nur um wenige Teilstriche abkühlte. Auch die ungewöhnlich starke Erhöhung des Gesamtstoffwechsels spricht dafür (vgl. Tabelle 3). Es zeigt also in seinem Verhalten die Symptome, wie wir sie sonst nach der Brustmarkdurchschneidung kennen, dabei ergab aber die Obduktion, daß die Schnittstelle am 7. Halssegment lag. Tier 15 bedurfte zur Einstellung seiner normalen Körpertemperatur sehr hoher Grade der Außentemperatur (etwa 29° C). Aus seinem Protokoll verdient Erwähnung, daß es etwa 3 Wochen, bevor wir es in den Versuch nahmen, Junge geworfen hatte. Die Obduktion ergab noch an Ovarien und Uterus neben einer starken Zystenbildung die Anzeichen des Partus. Ob damit das abweichende Verhalten des Tieres in Zusammenhang steht, ist natürlich in keiner Weise geklärt. Jedenfalls glauben wir vorläufig mit Rücksicht auf die Befunde an den anderen Tieren mit Halsmarkdurchschneidung die beiden letzten Versuche der Tabelle 3 als Ausnahme ansehen zu können. Auch hier muß die Frage offen bleiben, ob nicht etwa individuelle Abweichungen im anatomischen Verlauf der Nervenbahnen dabei eine Rolle spielen; diese Annahme hat zum mindesten vieles für sich.

1) Freund, Arch. f. exp. Pharm. u. Pathol. 1920, Bd. 7, 88, S. 216.

Es wäre nun von hohem Interesse gewesen, zu prüfen, ob sich nach Halsmarkdurchschneidung das Eiweißminimum bei überreichlicher Kohlehydraternährung gegen die Norm erhöhte. Wegen der Schwierigkeit der Fütterung der Tiere haben wir uns damit begnügen müssen, die Wirkung einmaliger Darreichung von 100—150 g Traubenzucker auf die Stickstoffausscheidung zu prüfen. Die folgende Tabelle zeigt, daß dabei der Eiweißabbau eingeschränkt werden kann.

Tabelle 5.

Wirkung von Zuckerfütterung auf die N-Ausscheidung und den prozentualen Anteil der Kalorien aus Eiweiß an der Gesamtkalorienproduktion nach Halsmarkdurchschneidung.

Ver- suchs- tier	Art des Versuchs	Hunger- tag	Tag nach Halsmark- durch- schneidung	Urin- menge	N pro die	N pro Kilo	Kalo- rien pro die	Kalo- rien pro Kilo	Kalorien aus Eiweiß in %
Tommy	Durchschnittszahlen der Hungertage	—	—	etwa 700	4,22	0,33	683	54	16
	Durchschnitt aus 2 Versuchstagen mit 150 g Zucker	22. und 23.	7. und 8.	900	3,38	0,30	730	65	12
Flora	Durchschnittszahlen der Hungertage	—	—	etwa 600	8,40	0,75	732	65	29
	Durchschnitt aus 2 Tagen mit 100 und 150 g Zucker	19. und 22.	5. und 8.	etwa 500	5,41	0,52	708	69	19

Eine sehr eigenartige Möglichkeit, den Eiweißverbrauch zu vermindern, fanden wir ferner in der subkutanen Einspritzung von Suprarenin. Während im intakten Hungertier Adrenalin zu einer beträchtlichen Erhöhung der Eiweißausscheidung führt, wie bekannt (Eppinger, Falta und Rüdinger u. a.¹⁾) und wie auch durch eigene Versuche bestätigt, bewirkt es nach Halsmarkdurchschneidung eher ein Absinken der abnorm hohen Harnstickstoffwerte, wie die folgenden Versuche zeigen.

Die Deutung dieser paradoxen Wirkung, die mit der ganzen Frage des nervösen Mechanismus des Eiweißstoffwechsels nahe verknüpft ist, ist recht schwierig. Die Versuche am normalen Hungertier, dessen Eiweißverbrauch gesteigert wird, sprechen dagegen, daß die Einschränkung des Eiweißabbaues nach der Halsmarkdurch-

1) Literatur b. Riedl, Innere Sekretion 1913 Bd. 1, S. 492.

Tabelle 6.

Einfluß des Suparenin auf die N-Ausscheidung hungernder Hunde
nach Halsmarkdurchschneidung.

Versuchstier	Art des Versuchs	Urinmenge	N pro die
6. Flora	1. Vortag (Hunger)	610	8,86
	2. > > 	930	9,09
	1 mg Suparenin subkutan (Hunger)	475	5,73
	1. Nachttag (Hunger)	470	7,25
	2. > (100 g Zucker)	470	4,07
12. Ida	1. Vortag (Hunger)	430	1,90
	2. > > 	494	1,79
	1 mg Suparenin subkutan (Hunger)	310	1,44
	1. Nachttag	516	1,64
	2. > 	330	2,18

schneldung mit der Blutzuckererhöhung erklärt werden darf; diese würde auch in den späteren Stadien des Hungers kaum nennenswert sein. Auch läßt sich eine vermehrte Zuckerverbrennung in unseren Versuchen ausschließen, da die respiratorischen Quotienten nicht nennenswert anstiegen (vgl. Tabelle 1). Eine Veränderung der Blutverteilung und damit sekundäre Einflüsse auf Wärmeabgabe und Stoffwechsel ist bei der Flüchtigkeit der Gefäßwirkung des Adrenalins und vor allem bei subkutaner Anwendung nicht sehr wahrscheinlich und jedenfalls nur sehr vorübergehend. Es bleibt daher kaum eine andere Deutung übrig, als daß beim intakten Tier die Steigerung des Eiweißabbaues durch Adrenalin von einem zentralen Angriffspunkt aus erfolgt. Solche zentralen Wirkungen des Adrenalins kennen wir vom Atemzentrum und vom Wärmeeentrum. Die Halsmarkdurchschneidung würde den Weg vom Zentrum zur Peripherie versperren und damit müßte diese Wirkung ausbleiben. Wieso es trotz der durch Adrenalin beim poikilothermen Tier hervorgerufenen Steigerung der Gesamtwärmebildung, die zu dem oben beschriebenen Temperaturanstieg infolge peripherer Stoffwechselsteigerung führt, zu einem Absinken des Harnstickstoffes kommt, bleibt vorderhand unerklärt, zumal unsere Versuche zu wenig zahlreich sind und aus äußeren Gründen nicht fortgeführt werden können.

Aus unseren Versuchen ergibt sich die notwendige Annahme, daß der Eiweißstoffwechsel in einer Abhängigkeit vom Zentralnervensystem steht. Ein zentraler Regulationsmechanismus, wie wir ihn für den Kohlehydratstoffwechsel annehmen, wird auch für den Eiweiß-

stoffwechsel schon lange postuliert. Aschner¹⁾ sowie Leschke und Schneider²⁾ denken an ein Eiweißzentrum im Zwischenhirn. Nach Leschke erfährt der Eiweißstoffwechsel durch Zwischenhirnreizung eine gewisse Hemmung. Der einzige, einigermaßen sichere Befund, der mit Reizungsversuchen gewonnen wurde, ist wohl der, daß durch Stiche in der Gegend des Zuckerstichs vermehrte Stickstoffausscheidung hervorgerufen werden kann³⁾. Während positive Zuckerstiche oft, aber keineswegs regelmäßig, neben Glykosurie auch zu einer erhöhten Stickstoffausscheidung führen, glauben Brugsch und seine Mitarbeiter eine Trennung in der Lokalisation des Eiweißzentrums vom Zuckerzentrum vornehmen zu können; sie lokalisieren das Zentrum in die Medulla oblongata. Es ist keineswegs sichergestellt, ob es sich bei den positiv ausgefallenen Versuchen nicht lediglich um eine Beeinflussung von Leitungsbahnen handelt. Am wichtigsten für die ganze Frage des nervösen Mechanismus des Eiweißstoffwechsels ist die Wahrscheinlichkeit, daß die Leber nicht nur für das Glykogen, sondern auch für das Eiweiß ein Depot darstellt. Nach den neueren Arbeiten von Berg⁴⁾, Stübel⁵⁾ und Junkersdorf⁶⁾ kann das Eiweißdepot in der Leber sowohl histologisch als auch physiologisch-chemisch als sichergestellt gelten. Damit ist für den Eiweißstoffwechsel durch die Auffindung eines lokalisierten Depots die Parallele zum Kohlehydratstoffwechsel gegeben. Stübel hat ferner gezeigt, daß das Depoteiweiß der Leber unter dem Einfluß des Adrenalin schwindet. Damit wird es auch wahrscheinlich, daß Nerveneinfluß die Bedingungen des Eiweißansatzes und Eiweißabbaues in der Leber reguliert. Wenn aber beim Kohlehydratstoffwechsel das Hirn fördernde Impulse ausgeben läßt, so muß nach unseren Versuchen der Eiweißabbau von höheren Zentren aus gehemmt werden. Fällt diese Hemmung infolge der Durchschneidung fort, so tritt die Störung ein, die oben beschrieben wurde. Die Annahme eines hemmenden Einflusses des Hirns auf den Stoffwechsel wurde schon von Cl. Bernard, Naunyn und Quincke, Goltz u. a. angenommen. Wie die Dinge im einzelnen liegen — vor allem von wo aus nach Wegfall zentraler Hemmungen

1) Aschner, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 27.

2) Leschke und Schneider, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1918, Bd. 19, S. 58.

3) E. Michaelis, Ebenda 1913, Bd. 14, S. 255, vgl. auch Brugsch, Dresel und Lewy, Ebenda 1920, Bd. 21 und R. Presch und Ullmann, Zeitschr. f. d. ges. exper. Medizin 1921, Bd. 24, S. 214.

4) Berg, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 61, S. 428.

5) Stübel, Pflügers Arch. 1920, Bd. 185, S. 74.

6) Junkersdorf, Ebenda 1921, Bd. 186, S. 238 u. 254; Bd. 187, S. 269.

der Eiweißabbau gesteigert wird —, muß noch offen bleiben. Es war daran zu denken, daß etwa spinale Zentren unterhalb der kritischen Durchschneidungsstelle die Auslösung des gesteigerten Eiweißabbaues bewirken; in drei Versuchen wurden deshalb ganze Stücke des Dorsalmarkes von C 8 bis D 4 nach der Halsmarkdurchschneidung exstirpiert, ohne daß dadurch an dem Verhalten der Stickstoffausscheidung sich etwas änderte. Ferner kommt die Möglichkeit in Betracht, daß in der Bahn der Vagi, die ja bei unseren Tieren intakt ist, die fördernden Impulse für den Eiweißabbau verlaufen. Auch darüber können wir bisher nichts aussagen. Jedenfalls muß wohl auch für den Eiweißstoffwechsel die direkte nervöse Beeinflussung

An-
Tabelle
Hund Flora.

Versuchstag	Protokollnummer	Datum	Gewicht in kg	Versuchsperiode	Flüssigkeitszufuhr	°C Außen- tempe- ratur (Durch- schnitt)	°C Körper- tempe- ratur (Durch- schnitt)	Ver- suchs- dauer	Venti- lations- größe	CO ₂ im Ver- such
		1919								
1.	—	9.—10. III.	14,5	1. Hungertag	—	—	—	—	—	—
2.	375	10.—11. III.	15,1	2. „	—	19,6	39,5	10 ^h 10'	6567	62,01.
3.	376	11.—12. III.	14,675	1. Periode 3. Hungertag	500 Ringer per Sonde	20,2	38,75	20 ^h 00'	13021	102,43
4.	377	12.—13. III.	14,25	4. „	500 Ringer per Sonde	19,75	38,75	18 ^h 00'	12738	87,78
5.	—	13.—14. III.	13,9	5. „ Operationstag	—	20	39	—	—	—
6.	—	14.—15. III.	13,75	6. Hungertag 1. Tag nach Operation	500 Ringer per Sonde	—	—	—	—	—
7.	378	15.—16. III.	13,8	7. Hungertag	500 Ringer per Sonde	19,1	39,15	22 ^h 30'	13829	125,15

1) Freund und Marchand, Arch. t. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 76,
Am. J. of Phys. 1918, Bd. 46 und 1920, Bd. 51.

der Leber die gleiche Rolle spielen, wie sie für die zentrale Regulation des Zuckerstoffwechsels neuerdings bewiesen ist¹⁾.

Sicher ist wohl die Beziehung der Eiweißstoffwechselstörung zum Wärmeregulationsvermögen der Tiere. Davon sind unsere Versuche seinerzeit ausgegangen, und die Veränderung des Eiweißabbaues infolge der Abtrennung des gesamten Brustmarkes vom Zentrum ist bisher der einzig gesicherte Nachweis einer Stoffwechseländerung, die mit dem Verlust der chemischen Regulation parallel geht. Das hypothetische Eiweißzentrum und das Wärmezentrum sind also funktionell nahe miteinander verknüpft. Damit ist ein neuer Weg für das Verständnis der Stoffwechselvorgänge im Fieber gewiesen.

hang.

7.

März—April 1919.

O ₂ im Ver- such	CO ₂ im Ge- samt	O ₂ im Ge- samt	R.-Qu.	cem Urin- menge pro 24 Stun- den	N pro 24 Stun- den	Gesamt- kalorien pro 24 Stun- den	Kalorien aus Eiweiß in % der Gesamt- kalorien	Kalo- rien pro kg	N pro 1 kg	Bemerkungen
—	—	—	—	60	1,128	—	—	—	0,07276	—
46,01	146,21	179,21	0,8158	335	4,376	858,4	12,7	56,8	0,2898	—
138,0	122,9	165,6	0,7422	500	3,942	780,4	12,6	52,0	0,2686	—
124,0	117,0	165,4	0,7079	510	3,018	782,7	9,6	54,9	0,2117	—
—	—	—	—	320	5,337	—	—	—	0,3840	Brustmark bei D ₆ —D ₇ durchschnitten (ge- mäß dem Sektions- befund); Morphin- Chloroform.
—	—	—	—	375	6,468	—	—	—	0,4703	—
172,0	133,6	183,5	0,7276	265	6,101	859,2	17,7	62,3	0,4421	Chloroformnachwir- kung auf 'die N- Werte.

Versuchstag	Protokollnummer	Datum	Gewicht in kg	Versuchsperiode	Flüssigkeitszufuhr	°C Außen- temperatur (Durchschnitt)	°C Körpertemperatur (Durchschnitt)	Versuchsdauer	Ventilationsgröße	CO ₂ im Versuch
8.	379	16.—17. III.	13,9	8. Hungertag	500 Ringer per Sonde	20,8	38,9	19 ^h 00'	12795	113,78
9.	380	17.—18. III.	13,75	9. »	500 Ringer per Sonde	20,2	39,9 (max 40,1)	16 ^h 24'	11905	124,69
10.	381	18.—19. III.	13,27	10. »	700 Ringer per Sonde	20,6	39,6 (max 40)	17 ^h 00'	12248	119,42
11.	—	19.—20. III.	13,00	11. »	600 Ringer per Sonde	—	39,3	—	—	—
12.	382	20.—21. III.	12,85	12. »	700 Ringer per Sonde	14	39,0	17 ^h 45'	12699	135,14
13.	383	21.—22. III.	12,6	13. »	500 Ringer per Sonde	—	—	17 ^h 30'	12470	80,31
14.	—	22.—23. III.	11,85	14. » 2. Operations- tag	—	29	37,8	—	—	—
15.	384	23.—24. III.	11,77	15. Hungertag	500 Ringer per Sonde	27	38,8	9 ^h 30'	6763?	41,66?
16.	385	24.—25. III.	11,55	16. »	700 Ringer per Sonde	25,5	38,5	18 ^h 45'	13402	83,82
17.	386	25.—26. III.	11,25	17. »	700 Ringer per Sonde	22,5	39,0	16 ^h 30'	13487	85,98
18.	387	26.—27. III.	10,82	18. »	700 Ringer per Sonde	22	etwa 39	17 ^h 45'	12259	90,88
19.	388	27.—28. III.	10,45	19. »	400 Ringer 300 Wasser per Sonde	23	38,5	16 ^h 30'	11700	91,06
20.	—	28.—29. III.	10,35	20. »	700 Ringer per Sonde	23	38,6	—	—	—
21.	389	29.—30. III.	10,275	21. »	700 Ringer per Sonde	23	37,8	16 ^h 07'	12149	70,03
22.	390	30.—31. III.	10,225	22. »	450 Wasser 250 Ringer 700 per Sonde	23	38,5	18 ^h 30'	13353	93,91
23.	391	31. III. bis 1. IV.	10,1	23. »	700 Ringer per Sonde	23	38,3	15 ^h 30'	11241	66,12
24.	392	1.—2. IV.	9,91	24. »	750 Ringer per Sonde	22,3	38,8	19 ^h 00'	13669	78,26

O ₂ im Ver- such	CO ₂ im Ge- samt	O ₂ im Ge- samt	R.-Qu.	ccm Urin- menge pro 24 Stun- den	N pro 24 Stun- den	Gesamt- kalorien pro 24 Stun- den	Kalorien aus Eiweiß in % der Gesamt- kalorien	Kalo- rien pro kg	N pro 1 kg	Bemerkungen
160,0	143,7	202,0	0,7111	275	5,261	950,4	13,8	68,4	0,3699	—
170,0	182,5	248,8	0,7335	560	6,656	1170,4	14,2	85,1	0,4841	Fieber infolge eines Nahtabszesses in der Muskulatur.
165,0	168,6	233,0	0,7238	605	5,278	1099,1	12,0	82,8	0,3977	
—	—	—	—	660	7,964	—	—	—	0,6127	Fieberabfall.
184,0	182,7	248,8	0,7343	960	6,877	1169,6	14,7	91,0	0,5327	Regulationsversuch bei tiefer Tempe- ratur.
113,0	110,2	156,0	0,7108	460	6,636	725,4	22,8	57,6	0,5266	Regulationsversuch bei hoher Außen- temperatur; dabei überhitzt!!
—	—	—	—	450	9,883	—	—	—	0,8339	6./7. Halssegment durchschnitten. Nachwirkung des Chloroforms auf die N-Ausschei- dung und die pro- zentuale Beteili- gung des Eiweißes an der Kalorien- produktion.
57,38?	105,2	145,0	0,7259	390	9,076	664,2	34,1	56,4	0,7711	
115,0	107,4	147,2	0,7290	700	9,539	673,2	35,4	58,3	0,8258	
118,0	125,1	171,7	0,7286	610	8,857	792,9	27,9	70,5	0,7872	
125,0	122,8	169,0	0,7271	930	9,088	779,4	29,1	72,0	0,8401	—
108,5	132,4	157,9	0,8390	485	6,747	749,1	22,5	75,7	0,6459	100 g Zucker.
—	—	—	—	475	5,733	—	—	—	0,5540	1 mg Suprarenin.
90,0	104,3	134,1	0,7782	470	7,252	622,2	29,1	60,6	0,7058	—
106,0	121,9	137,5	0,8863	420	4,070	665,9	15,3	65,1	0,3981	150 g Zucker.
89,5	102,3	138,6	0,7387	660	5,257	646,8	20,3	64,2	0,3285	—
99,0	98,86	125,0	0,7905	570	12,18	560,6	54,3	56,6	1,228	»Prämortaler« Ei- weißzerfall.

Ein Versuch, das Tier aufzufüttern, mißlingt in den folgenden Tagen. Zur Aufrechterhaltung der Normaltemperatur sind immer höhere Außentemperaturen erforderlich. Tod am 7. V. 1919, am 30. Versuchstage, also am 17. Tage nach der Halsmarkdurchschneidung. (Die Operationsstellen sind nach dem Sektionsbefund angegeben.) Sektion am 7. V. 1919 (kurz nach dem Tod): großes, stark abgemagertes Tier, mehrere z. T. recht große Dekubitalgeschwüre mit weiten Abszeßhöhlen. Fettpolster mäßig, aber noch keineswegs ganz geschwunden. Lungen, abgesehen von etwas Stauung, normal, insbesondere keine Abszesse, keine pneumonischen Infiltrationen. Leber sehr groß, mit starker Stauung, Milz auch etwas vergrößert. Deutliche, leicht hämorrhagische membranöse Cystitis. Nierenbecken frei. Rückenmark an zwei Stellen völlig durchtrennt, klappt in der Breite eines Segmentes. Untere Durchschneidungsstelle am 7. Dorsalsegment, Erweichung etwa bis zum 6. Obere Durchschneidung am 1. Dorsalsegment. 8. Cervikalsegment steht noch mit seinen Wurzeln, erweist sich mikroskopisch aber als erweicht (Prof. Groß).
