

ORIGINALIEN.

DER ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN.

Von

Dr. med. et phil. H. GOHR und Prof. Dr. TH. WEDEKIND,
Leiter des Chemischen Laboratoriums. Oberarzt der Klinik.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Köln
(Direktor: Professor Dr. H. W. KNIPPING).

Der Ultraschall als neue Energieform hat auf verschiedenen Gebieten der Kolloidchemie und der Technik in den letzten Jahren große Bedeutung erlangt. Auch in der biologischen Forschung sind eine Reihe von Arbeiten entstanden, von denen einige bereits die Frage nach der therapeutischen Verwertbarkeit dieser Naturkraft berühren und zum Teil für bestimmte Zwecke bejahen. Vgl. hierzu Versuche zur Behandlung von Erkrankungen des inneren Ohres, zur Erwärmung des Knochenmarks durch Ultraschallwellen usw. PERWITZSCHKY, HAMM, DIESBACHER, PREKER.

Sehr leicht wird durch Unterschätzung der Größe der hierbei in lebendem Gewebe wirksamen physikalischen und chemischen Kräfte ein zu großer Optimismus erzeugt. Mit dem Ziele, den wirklichen, biologisch kontrollierbaren Einfluß des Ultraschalles auf die lebende Substanz festzustellen, haben wir eine größere Reihe von Untersuchungen ausgeführt.

Es war zur Klärung des Themas grundsätzlich zu erfordern:

1. a) bis d) durch welche Energien wird bei Anwendung des Ultraschalles Mensch, Tier und Pflanze beeinflusst?
2. a) bis b) Wie wirkt der Ultraschall auf Zellen und Säfte des Körpers?
3. Was ist demnach therapeutisch zu erwarten?
4. Ergeben sich darüber hinaus für die Medizin neue Gesichtspunkte?

1. Der Ultraschall ist ein Schall, welcher außerhalb der Wahrnehmungsfähigkeit des menschlichen Ohres für sehr hohe Töne liegt und somit eine Frequenz von über 18–20 kHz aufweist. Es ist heute möglich, Schallwellen mit einer Frequenz von etwa 5 mal 10^5 kHz zu erzeugen. In Wellenlängen ausgedrückt bedeutet dies, daß die Ultraschallwellen in der Luft den Wellenlängenbereich von 1,6 cm bis $0,6 \text{ mal } 10^{-4}$ cm, in Flüssigkeiten von 6 cm bis $2,4 \text{ mal } 10^{-4}$ und in festen Körpern den Wellenbereich von 20 cm bis $8 \text{ mal } 10^{-4}$ cm überstreichen. Die kürzesten Ultraschallwellen kommen somit schon in die Größenordnung der Wellenlänge des sichtbaren Lichtes. Die Gesetze der Akustik gelten jenseits des Hörbereiches auch für das Gebiet des Ultraschalles, nur treten bei den Ultraschallschwingungen noch besondere Erscheinungen auf, die man bisher bei den hörbaren Schallwellen nicht beobachtet hat (L. BERGMANN¹).

Für die Untersuchungen an Mensch, Tier, Pflanze und für chemisch-biologische Reagensglasversuche kommt wegen der Erlangung der notwendigen Energie und einer exakten Dosierbarkeit ausschließlich die Übertragung des Schalles durch Flüssigkeiten in Betracht.

In der Natur treten Ultraschallwellen nur unter außergewöhnlichen Umständen auf, wie z. B. bei der Entladung eines Blitzes. Sie sind, das muß zunächst als wichtig vorausgesetzt werden, ähnlich wie Röntgenstrahlen usw., keine dem Menschen- und Tierreich adäquate Umweltfaktoren, wie sichtbares und UV.-Licht, Luftdruck, Luftfeuchtigkeit, Luftionisation usw., auf deren Einwirkung der Mensch in harmonischer Form antwortet.

Ultraschallwellen können mit kleinen Stimmgabeln, wie KÖNIG² bereits 1899 zeigte, mit der Galtonpfeife und anderen mechanischen und elektromagnetischen Ultraschallgebern erzeugt werden, doch sind diese energiearmen Wellen meist zu

schwach, als daß sie für tierexperimentelle Untersuchungen benutzt werden könnten. Die größten Energien beim Ultraschall erzielt man mit Hilfe der Piezoelektrizität, die 1880 von den Brüdern CURIS entdeckt wurde. Sie beruht auf folgendem Prinzip: bringt man z. B. eine piezoelektrische Quarzkrystallplatte in ein elektrisches Wechselfeld, so wird der Krystall in der einen Phase des Wechselstroms komprimiert und in der anderen um den gleichen Betrag dilatiert. Von diesem schwingenden Krystall gehen Ultraschallwellen aus, die in geeigneter Weise weitergeleitet werden können. Besonders LANGEVIN³ hat sich um den Bau von Ultraschallsendern verdient gemacht. Das Wesentliche ist aus vorstehender Skizze (Abb. 1) zu ersehen.

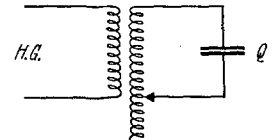


Abb. 1. Schema eines piezoelektrischen Ultraschall-Generators.

Der elektrische Schwingungserzeuger HG, der zur Bildung des Wechselstroms dient, entspricht im wesentlichen einem Rundfunksender. In dem Kraftfeld des hochfrequenten Wechselstromes befindet sich eine auf beiden Seiten mit einem dünnen Goldbelag versehene Quarzplatte Q, die im Rhythmus des Wechselstromes mitschwingt.

Der piezoelektrische Effekt tritt nur auf, wenn die Eigenschwingung der Quarzplatte die gleiche Frequenz aufweist wie das elektrische Feld.

Da die Luft den Ultraschall schlecht leitet, ist der Quarz in reinem Transformatoröl gelagert. Durch die Quarzplatte entsteht im Öl ein Sprudel, dessen Höhe bis zu einem gewissen Grade als Maß für die Stärke der erzeugten Schallwellen gelten kann. Eine genaue Beschreibung der benutzten Apparatur findet sich in der Veröffentlichung von FRENZEL, HINSBERG und SCHULTES⁴.

Es wurde ein Sender von annähernd 1,5 kW Leistung bei einer Spannung des Hochfrequenzstromes von 15000 V be-

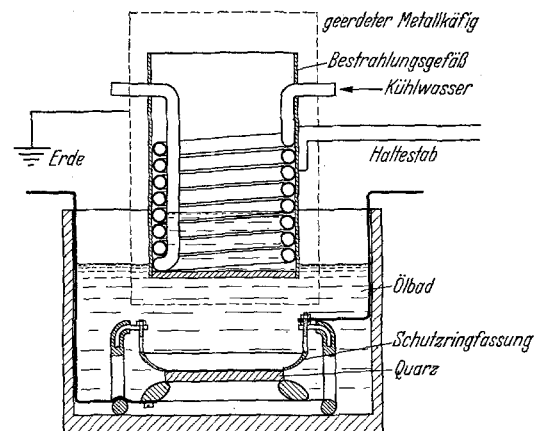


Abb. 2. Versuchsanordnung.

nutzt. Bei dieser Anordnung erzeugt der Sender Schwingungen von 540000 Hz. Die Schwingungen werden auf einen im Transformatoröl befindlichen Piezoquarz der gleichen Eigenschwingung mit einer abstrahlenden Fläche von 21 qcm übertragen (Abb. 2).

Aus dem Ölbad übertragen wir die Schwingungen in ein Versuchsgefäß aus Glas von 80 mm Durchmesser und 100 mm Höhe. Zur möglichst verlustfreien Weiterleitung des U-Schalles ist der Boden des Versuchsgefäßes als plangeschliffene, auf $n \times \lambda/2$ abgestimmte Platte ausgebildet. Das Gefäß wird von einem Schraubstativ gehalten. Der Abstand Quarz–Boden-

platte wurde stets auf ein Vielfaches von $\lambda/2$ eingestellt. Richtige Abstimmung ließ sich durch maximale Bewegung an der Oberfläche erkennen.

Wenn hörbare Schallwellen durch Substanzen irgendwelcher Art geführt werden, nimmt man an ihnen im allgemeinen keine morphologischen oder sonstige Veränderungen wahr. Das Trommelfell und die äußeren Bedeckungen des Menschen unterliegen gleichfalls keinerlei erkennbaren Einflüssen durch die jederzeit einwirkenden Schallwellen in der Luft. Nur bei dauernder Einwirkung sehr starker Geräusche in ausgesprochenen Lärmbetrieben, kommt es bei vielen zu Schädigungen des Ohres. Hierzu sei erwähnt, daß FRENZEL, HINSBERG und SCHULTES an unserem Institut bei Untersuchungen an *Lebistes reticulatus* Peters (Guppy) auch allgemeine Körperschädigungen bei Anwendung sehr starken Hörschalles (Boschhorn) feststellen konnten.

Der Ultraschall folgt wie gesagt, den Gesetzen der Akustik. Seine besonderen, für den Biologen wichtigen Eigenschaften lernt man am besten im praktischen Versuch kennen. Füllt man die schalenförmig geöffnete Hand mit irgendeiner Flüssigkeit und bringt sie mit der Öberfläche des Schallsenders in Berührung, so empfindet man zunächst eine erhebliche Hitze und ein sehr lebhaftes Schmerzgefühl, das man in erster

Linie im Innern der Hand verspürt (Periost). An den Wellenbewegungen, und bei höheren Energien an dem Sprudeln der in der Hand ruhenden Flüssigkeit erkennt man, daß der Schall diesen Körperteil durchdringt und zu einem gewissen Teil wieder verläßt (Abb. 3).

In mehrfach wiederholten Versuchen wurde der Erfolg längerer Ultraschalleinwirkung auf den Tierkörper studiert:

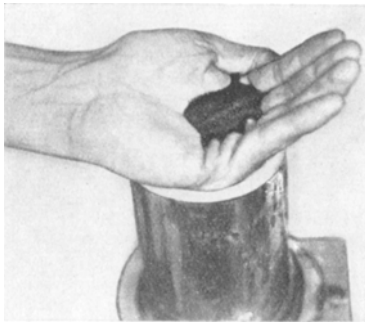


Abb. 3. Durchdringung der Ultraschallwellen durch die Hand.

Ein schweres Kaninchen wird auf der Bauchseite in einen handtellergroßen Bezirk rasiert und in Narkose in eine halb mit Wasser gefüllte Wanne gelegt. Dabei befindet sich unter der rasierten Hautstelle im Wannenboden eine Glasplatte von 4 cm Durchmesser und einer Dicke von n mal $\lambda/2$. Dieses Gefäß wird mit dem Sender verbunden und das Tier 20 Minuten bestrahlt. Am Schluß dieser Beschallung wird das Tier getötet. Ergebnis: Es findet sich eine kreisrunde, der Größe der Bodenplatte entsprechende geringe Rötung der Haut. Bei Eröffnung der Bauchhöhle zeigt sich, daß das Bauchfell, ebenfalls in dieser Ausdehnung, sehr stark hyperämisch und zum Teil von Blutung durchsetzt ist. Der Dickdarm ist maximal erweitert, hochrot, fast bläulich und sanguinolent, alle Gefäße sind maximal erweitert.

In gleicher Weise wird ein vor Beginn des Versuches getötetes weiteres Tier behandelt. Hier findet man an der Haut einen entsprechenden kreisrunden Bezirk, in dem keine Hyperämie besteht, in dem jedoch offenbar schwere Hautgefäßrupturen mit nachfolgenden Hautblutungen entstanden sind. Die Blutungsstellen sind jedoch nicht rot, sondern blauschwarz verfärbt. Die Bauchhöhle ist kotgefüllt und der Darm selbst an zahllosen Stellen perforiert. Zeichen für eine Verbrennung oder eine Hyperämie bestehen in beiden Fällen nirgendwo. Auch können diese Symptome nicht als Folge von mechanischen Zerreißen schlechthin gedeutet werden (hier Hyperämie — dort auffällige Veränderung des Blutfarbstoffes). Die größten Veränderungen sind an allen durchschallten Grenzflächen, besonders an den Übergängen — Gewebe — Luft (Darm) aufgetreten.

Die schädigende Noxe ist sicher komplexer Natur, da bislang Gewebszerstörungen dieser Art nicht bekannt sind. Eine unkomplizierte Schallwellenschädigung mechanischer Art (Resonanz, und hierdurch bedingte Gewebszerreißen) läßt sich wohl ausschließen. Die Lokalisation der schädigenden

Wirkung beim Kaninchen und der Periostschmerz lassen daran denken, daß sich die Schallwellen in erster Linie an den Übergängen von Medien verschiedener Dichte auswirken.

Weiter bringt uns, wie einleitend gesagt, die Untersuchung der besonderen physikalischen Eigentümlichkeiten des Ultraschalles bzw. der sekundär auftretenden Energien, die bei der Behandlung tierischer Gewebe und chemisch-biologischer Substanzen auftreten.

Von den physikalischen Eigenschaften sind besonders wichtig a) *Wärme und Unterkühlung durch Absorption*. Wir wissen heute, daß die Intensität eines Ultraschalles von 30000 Hz durch eine Luftschicht von 0,4 m Dicke auf die Hälfte gemindert wird. Für Wasser ist eine Schichtdicke von 440 m und für reines Transformatoröl eine Schichtdicke von 100 m nötig. Gute Leiter des Ultraschalles sind auch feste Stoffe, wie z. B. Metalle, während zähe Materialien wie Gummi, Bakelite usw. stark absorbieren und damit als Isolatoren wirken.

Die Größe der Absorption nimmt mit steigender Frequenz zu. Die Absorption des Ultraschalles im menschlichen Körper ist unseres Wissens noch nicht gemessen worden. Die Verhältnisse liegen hier besonders kompliziert, da bis in den Bereich des mikroskopisch Kleinen die Dichten fortlaufend wechseln.

Die Schallabsorption wird durch das Wärmeleitvermögen der durchschallten Schichten beeinflusst, denn die in den Wellenknoten bei der Kompression des Mediums auftretenden Wärmemengen werden fortlaufend in Gebiete niedrigeren Druckes abwandern. Hierdurch wird den Schallwellen erhebliche Energie als Wärme entzogen (Knoteneffekt). Die so entstandene Wärme ist biologisch als ein wesentlicher Wirkungsfaktor bei der Ultraschallanwendung in Anrechnung zu setzen, wie auch die vorübergehend in den Wellenbäuchen auftretenden lokalen Unterkühlungen. DOGNON und BIANCANI⁵ geben bei einer bestimmten Schallintensität vergleichsweise folgender Temperatursteigerungen an: 2 ccm Substanz 10 Sekunden bestrahlt: Wasser 2°, Alkohol 3,5, Glycerin 10, Gelatine 1,0, Gelatinegel. 1,0, Stearinsäure 36,0, Wachs 44,0. Auch in den verwendeten Untersuchungsgefäßen steigt die Temperatur fortlaufend, so daß für alle, besonders die chemischen und kolloidchemischen Versuche durch Kühlschlangen für möglichst konstante Temperaturen gesorgt werden muß.

Neben der Absorption ist auch die *Reflexion* des Ultraschalles von Bedeutung. Trifft der gerichtete Schall auf irgendeine Grenzfläche, so wird ein Teil desselben oder alles reflektiert. An der Grenzfläche Flüssigkeit — Gas wird praktisch der gesamte Schall zurückgeworfen.

Erwünscht ist diese Reflexion in der Unterwasserschalltechnik, wo man dieses Prinzip zur Eisbergpeilung und zur Echolotung benutzt. Auch die Werkstoffprüfung beruht auf den Eigenschaften der Reflexion. Homogene Metalle lassen nämlich die Schwingungen leicht durch. Wenn aber Hohlräume, Risse und ähnliche Schädigungen des Metalls vorhanden sind, werden an dieser Stelle die Ultraschallwellen nicht durchgelassen, sondern reflektiert.

Will man im Untersuchungsgefäß die Temperatur des Wassers oder des Öles feststellen, dann muß man vor der Messung die Apparatur ausschalten, denn Thermometer zeigen beim Eintauchen in beschallte Flüssigkeiten bei allen Konstruktionsarten sofort zu hohe Temperaturen an, die mit der wahren Temperatur im Gefäß nicht übereinstimmen. Der Übergang von Wasser in Glas, vom Glas in das Quecksilber des Thermometers z. B. bedeutet für den Ultraschall außer Fortpflanzung in verschiedene Dichte jeweils das Vorliegen reflektierender Flächen und in diesen Grenzflächen entstehen Temperatursteigerungen.

WOOD und LOOMIS⁶ fanden bei ihren ersten Versuchen mit intensiven Ultraschallwellen, daß man ein Thermometer beim Eintauchen in das von Ultraschwingungen durchsetzte Ölbad nicht in der Hand halten kann, da die durch Reibung (? Verf.) zwischen Glas und Finger erzeugte lokale Erwärmung sehr stark ist, obwohl die Temperatur des Ölbad nur 25° beträgt. Hält man einen Glasfaden von einigen 10 mm Stärke zwischen Daumen und Zeigefinger und taucht das Ende dieses Fadens, das eine kleine angeschmolzene Kugel trägt, in das Ultraschallfeld, so brennt der Glasfaden eine Rille in die Haut der Finger ein. Bei besonders einfacher Versuchsanordnung konnten die erwähnten Autoren bei der Reflexion und Konzentration der Schallwellen Temperaturen erzeugen, bei denen Holz unter Rauch und Funkensprühen

augenblicklich zerstört bzw. Glas zum Schmelzen gebracht werden konnte.

Bedingung zum Entstehen von Schallreflexionen liegen im Körper fast überall vor. Knochenoberflächen, Bindegewebszüge, schließlich jede Zellwand stellt eine Grenzfläche und ein Medium anderer Dichte dar. Auch Konzentrationen von mehreren

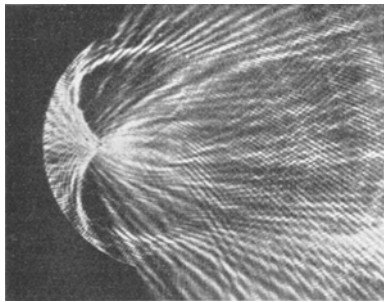


Abb. 4. Ultraschall-Katakaustik vor zylindrischem Hohlspiegel.

Wellen können bei entsprechender Richtung der Trennflächen jederzeit auftreten und so zur Entstehung lokaler, unkontrollierbarer und vor allem unvorhersehbarer, örtlicher erheblicher Temperaturerhöhungen beitragen. Vgl. hierzu die photographische Darstellung der Reflexion von US.-Wellen im parabolischen Spiegel (Abb. 4).

b) Von großer Bedeutung sind die Über- und Unterdrucke, die das Spannungsgleichgewicht der Gase in Flüssigkeiten stören und mechanische Zerreibungen im organischen Gewebe zwischen Wellenbauch und Knoten bewirken. Läßt man, wie SCHULTES zeigen konnte, Ultraschallwellen durch Zinnfolien treten, dann werden diese zu amorphem Pulver zertrümmert. Bei der Durchschallung von Flüssigkeiten treten in bestimmten Zwischenräumen, die der Wellenlänge entsprechen, kleine Luftblasen auf, die langsam nach oben klettern, indem sie ruckartig sich jeweils um ein geringes aufwärts bewegen. Dieser Weg von Halt zu Halt in der Aufwärtsbewegung entspricht wiederum einer Wellenlänge. Diese Bildung von Gasblasen, die an das Vorhandensein von gelöstem Gas gebunden ist, führt in verhältnismäßig kurzer Zeit zur vollständigen Entgasung der flüssigen Substanzen.

Wie bereits gesagt, entstehen im Wellenknoten unter Druckerhöhung Verdichtungen der Materie und im Wellenbauch Unterdrucke, die zur Hohlräumbildung und Gasabgabe aus den Bezirken höheren Partialdruckes der Gase in diese Hohlräume führen. Diese Erscheinung der Kavitation läßt sich vermeiden durch Erhöhung des Außendruckes. JOHNSON⁷ bestimmte diesen Druck mit etwa 4,5 atü. Schon RAYLEIGH⁸ hat theoretisch errechnet, daß beim Zusammenbruch der Hohlräume auf kleine Bruchteile ihres Durchmesser Drucke von vielen 1000 Atmosphären entwickelt werden. So bekommt man eine Vorstellung von der außerordentlich großen mechanischen Beanspruchung der tierischen Gewebe im Knoten und Wellenbauch und besonders beim Zusammenbrechen der Kavitationen. Es sind Druckschwankungen, die lebende Gewebe unter keinen Umständen ungeschädigt überstehen können.

In pflanzlichen Zellen wird das Protoplasma von der Zellwand losgerissen und zerstört. Blutkörperchen werden teilweise hämolysiert, Hefezellen verlieren ihre Vermehrungsfähigkeit, Leuchtbakterien ihre Leuchtfähigkeit, Krankheitserreger können avirulent werden. Colibakterien werden scheinbar nicht beeinflusst; kleine Fische und Frösche werden gelähmt und dann getötet (WOOD und LOOMIS⁹, FRENZEL und SCHULTES¹⁰).

c) Es ist über dies hinaus zu untersuchen, was die Entgasung der Flüssigkeiten, die lokalen Druckschwankungen und Hitzeentwicklung für den Ablauf kolloider, biologischer und chemischer Reaktionen bedeuten. Die rein chemischen Wirkungen des Ultraschalles sind noch wenig untersucht. SCHMITT, JOHNSON und OLSON¹¹ haben unseres Wissens als erste eine oxydierende Wirkung des Ultraschalles auf die wässrige Lösungen einiger Substanzen festgestellt.

BEUTHE¹² konnte nach Beschallung gleichfalls oxydierende Substanzen nachweisen und zeigte, daß die beobachteten Erscheinungen von den in der Flüssigkeit enthaltenen Gasen abhängen. In sauerstoffhaltigem Wasser wies er Wasserstoff-superoxyd nach. Er fand, daß KJ, Kaliumpermanganat und

einige Farblösungen reduziert bzw. oxydiert wurden. Ganz kurz weist BEUTHE auf die Entstehung von HNO_2 und NH_3 hin.

Auf der Suche nach einer Erklärung für den Tod von Juppifischen in beschalltem Wasser, die wir bei biologischen Versuchen beobachteten, wurde die chemische Zusammensetzung des Wassers bei Vorhandensein verschiedener Gase systematisch untersucht und die dabei entstehenden Produkte quantitativ erfaßt. Dabei konnten die bisher gemachten Beobachtungen bezüglich der oxydierenden und reduzierenden Wirkung des Ultraschalles bestätigt und erweitert werden (GOHR und SCHULTES¹³). Es zeigte sich, daß durch Ultraschallwellen von 540000 Hz in sauerstoffhaltigem Wasser H_2O_2 von etwa 1 mg Konzentration erzeugt wird. Bei Luftsättigung bildet sich neben H_2O_2 noch salpetrige Säure. Die Gelbfärbung der Titanreaktion auf H_2O_2 ist dann unbeständig. Die salpetrige Säure wird bei genügendem Sauerstoffgehalt unter Einwirkung des Ultraschalles zu Salpetersäure oxydiert.

d) *Lumineszenzerscheinungen* als letztes Zeichen einer Energieumwandlung beobachteten wir bei der Beschallung von Wasser in vollständiger Dunkelheit. Man sieht bei guter Adaptation, daß das beschallte Wasser ganz schwach bläulich aufleuchtet, und FRENZEL und SCHULTES¹⁰ brachten diese Lichtstrahlung auf photographischen Platten zur Darstellung. Sie fanden dabei die interessante Tatsache, daß die Verstärkermasse der Heydenschen Röntgenfolien diesen Effekt erhöhten. Diese Lichtentwicklung trat nicht auf bei entgastem Wasser und ist nach CHAMBERS¹⁴ an die Punkte der Kavitationen gebunden. Über die Längswelle dieses Lichtes ist uns bislang nichts bekanntgeworden, es liegt aber nahe, diese im Bereich des Ultravioletten zu suchen.

Zusammenfassend zeigen die angestellten Untersuchungen zur Frage 1, daß dem Ultraschall als solchem (physikalischer Grundbegriff des Schalles) gar nicht die Bedeutung als Urheberin der beschriebenen Wirkungen zukommt, wie man zunächst annehmen sollte. Es treten vielmehr bei der Beschallung sekundär Energien auf, die uns als biologisch wirksame Kräfte bzw. Energiekomplexe bekannt sind. Als solche finden wir:

a) Temperaturüberhöhungen und Unterkühlungen in den Wellenknoten und -bäuchen, sowie Wärmeentwicklung bei der Reflexion der Schallwellen.

b) Sehr große Unter- und Überdrucke und dadurch bedingt Entgasung der Lösungen, Zerreibungen des Gewebes, Überhitzungen, Unterkühlungen.

c) Chemische Energie in Form von oxydierenden und reduzierenden Substanzen.

d) Möglicherweise aktives Licht (Ultraviolettbestrahlung).

2. Wie beeinflußt der US. Zellen und Säfte des tierischen Körpers?

a) Zur Frage der Ultraschallwirkung auf frisches tierisches Gewebe, wurde außer dem unter 1a angegebenen mehrfach ein größeres etwa 2 cm dickes Stück Rindsleber der Einwirkung des Schalles ausgesetzt. Schon bei 20 Minuten Bestrahlung war im Bereiche der Schalleinwirkung die Leber im Gegensatz zu den unbeschallten Randpartien hart, wie gekocht.

b) Der Tierversuch mit den Juppifischen zeigte, daß die salpetrige Säure in der durch mehrstündige Ultraschallbeschallung erzeugten Konzentration von 1–2 mg schon schädigend und evtl. tödend wirkte, während 1–2 mg H_2O_2 noch keine Schädigung hervorriefen. Es interessiert weiterhin das Verhalten der in der physiologischen und klinischen Chemie wichtigen Substanzen wie: Eiweiß, Fette, Kohlehydrate und ihre Abbauprodukte; ferner Fermente, Vitamine, Hormone unter Einwirkung von Ultraschall.

Wir haben die Beschallung dieser Substanzen sowohl im Vakuum wie bei Gegenwart verschiedener Gase wie Sauerstoff, Kohlensäure, Stickstoff usw. mit und ohne Gegenwart von Katalysatoren in Angriff genommen.

Bis jetzt sind von uns und unseren Mitarbeitern Untersuchungen angestellt worden über den Einfluß des Ultraschalles auf Kohlehydrate, Diastase, Eiweißkörper, auf Serum, Fette, Blut, Insulin und Vitamin C. Neben diesen Versuchen, die noch fortgeführt werden, ist begonnen mit der Unter-

suchung der Einwirkung auf Fette, Lipide, Lipasen, Ergosterin, Cholesterin usw.

Die Veränderung der *Kohlehydrate, der Stärke und des Glykogens* ist bereits von SZALAY¹⁵ untersucht worden. Er stellte eine Aufspaltung der Moleküle und eine Veränderung der Viscosität fest. WESEMEYER¹⁶ untersuchte auf unsere Veranlassung die Einwirkung der Schallwellen auf Stärke, Glykogen, Rübenzucker und Diastase. Es ergab sich dabei folgendes:

1. Stärke: Eine 0,1proz. Stärkelösung wird bei Gegenwart von Luft durch intensive Bestrahlung in etwa 100 Minuten über Erythro-Amylo- zu Achroodextrin abgebaut. Den Abbau der Stärke scheinen nach dem Ergebnis des Parallelversuches ohne Ultraschallanwendung Wasserstoffsperoxyd, Salpetersäure und Natriumnitrit gemeinsam zu bewirken.

2. Glykogen: In 1proz. Lösung wird Glykogen nach mehrstündiger Beschallung zu reduzierenden Substanzen abgebaut. Wahrscheinlich liegt im Versuch die Bildung von Glucose vor. Der Parallelversuch spricht dafür, daß dem Wasserstoffsperoxyd die hydrolytische Wirkung zukommt.

3. Rübenzucker: 7stündige intensive Beschallung genügt, um infolge von Inversion einen deutlichen Nachweis reduzierender Substanzen zu erbringen. Nach Ergebnissen des Parallelversuches ist die Inversion der Gegenwart von Salpetersäure zuzuschreiben.

4. Diastase: Es konnte nachgewiesen werden, daß durch die Ultraschallwellen eine 1proz. Diastaselösung bei Gegenwart von Luft in 40 Minuten zerstört wird. Im Vakuum ist auch nach 7stündiger intensiver Beschallung keine Veränderung ihrer Wirksamkeit festzustellen. Nach den Erfahrungen des Parallelversuches greift allein die Salpetersäure die Diastase an.

Nimmt man die Beschallung bei Gegenwart von Sauerstoff vor, dann wird zur Zerstörung der Diastase ungefähr die doppelte Zeit gebraucht, als bei Luft. Sauerstoff allein verändert das Ferment nicht. Wasserstoff und Beschallung benötigen das Dreifache an Zeit, aber auch Wasserstoff allein kann das Ferment in der 4–5fachen Zeit zerstören. Stickstoff und Beschallung brauchen das 7fache an Zeit wie Luft, um die diastatische Kraft zu vernichten. Stickstoff allein verändert nicht. Stickstoff wirkt wie Sauerstoff im gewissen Sinne als Schutz für das Beschallungsgut. Kohlendioxyd scheint eine ausgesprochene Schutzwirkung bei der Beschallung der Diastase auszuüben. Nach einer Einwirkung von 50 Minuten trat keine Veränderung der diastatischen Kraft ein. Auch Kohlensäure allein bewirkte bei dieser Versuchsanordnung keinen Abbau der Diastase.

Das Verhalten verschiedener *Serumkonstanten* bei Schallanwendung wurde einer entsprechenden Prüfung unterzogen. Es wurden Gesamteiweiß, Albumin, Globulin, Rest-N, Harnsäure, Indican, Blutzucker, Bilirubin, Cholesterin und Fett unter den verschiedenen Bedingungen studiert (GOHR). Dabei ergaben sich keine wesentlichen Änderungen. Wohl zeigte sich ein Absinken der Harnsäure und manchmal auch des Cholesterins, doch waren die Ergebnisse nicht immer eindeutig. Auch konnte verschiedentlich eine Verschiebung des Albumin-Globulin-Quotienten im Sinne einer Globulinvermehrung festgestellt werden. Die Fette und Öle wurden nach unseren Versuchen nicht so leicht angegriffen. Bei der direkten Beschallung von Ölen ergab sich keine oder nur minimale Veränderung der Fettkonstanten. Bei Beschallung der Fettseifen, Ölsaures-Na, Linolsaures-Na und Linolensaures-Na in wäßriger Lösung bei Gegenwart von Luft, Sauerstoff und Stickstoff zeigte sich bei Luft eine minimale Erhöhung, bei Wasserstoff erst nach 5 Stunden eine geringfügige, bei Sauerstoff aber eine starke Vermehrung ihrer reduzierenden Kraft (Jodzähl). Eine Aktivierung des Wasserstoffes oder eine Hydrierung der Fettseife konnte bis jetzt nicht erreicht werden (VEX).

Von den Stoffen mit *Hormonwirkung* wählten wir das Insulin und dachten hier an die Möglichkeit einer Aktivierung durch die schwache Oxydationskraft des Ultraschalles in wäßrigen Lösungen. WOLF¹⁷ stellte hierbei fest, daß nach kurzer Schalleinwirkung eine Gelbfärbung der Insulinlösung

eintrat, die sich mit Zunahme der Beschallungsdauer verstärkte. Es ergab sich weiter, daß die chemischen Proben auf Eiweiß vor und nach der Beschallung mit Hilfe von Millons- und Biuretreaagens und Sulfosalicylsäure positiv ausfielen. Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin wurde durch den Ultraschall (bei Luftzutritt) abgeschwächt und nach genügend langer Behandlung zerstört. Es entstehen auch hier nachweisbare Mengen von NH_3 und HNO_2 , die evtl. zusammen mit den physikalischen Energien des Schalles diese Veränderungen hervorrufen.

Ferner wurde von uns die Einwirkung des Ultraschalles auf Vitamin C untersucht. Wir beobachteten die Veränderung der Ascorbinsäure in wäßriger Lösung, im Serum und Blut bei Zutritt verschiedener Gase und Luftgemische (MOHREN¹⁸). Dabei zeigte sich, daß die Ascorbinsäure in wäßriger Lösung am stärksten bei Luft- und Sauerstoffdurchströmung oxydiert wird. Im Vakuum bleibt sie unverändert. Ebenso bei Einwirkung von Kohlendioxyd. Bei Durchleitung von Stickstoff tritt eine mäßige Oxydation ein. Bei Gegenwart von Wasserstoff nimmt die reduzierende Kraft der Ascorbinsäure (Dichlorphenolindophenol-Titration) zu. Im evakuierten Serum bewirkte der Ultraschall keine Oxydation der Ascorbinsäure. Bei Gegenwart von Luft und bei verschiedenen Sauerstoff-Luftgemischen stieg die Oxydation bei zunehmendem Sauerstoffgehalt. Im Blut konnte keine Abhängigkeit zwischen der Reduktionstfähigkeit des Vitamins C und dem Sauerstoffgehalt des Luftgemisches, das mit dem Blut in Verbindung stand, festgestellt werden. Durch die Beschallung wurde aber in allen Versuchen erwartungsgemäß ein viel größerer Teil der Ascorbinsäure oxydiert als normalerweise.

Auch das *Pepsin* als Ferment büßt seine Wirkung sehr bald ein.

Die Veränderungen der bisher besprochenen chemischen Substanzen, die zum Teil im menschlichen Organismus vorkommen, sind, wie wir sahen, wenigstens teilweise durch die sich bildenden Verbindungen H_2O_2 , HNO_2 und NH_3 bedingt.

Anders liegen die Verhältnisse der Einwirkung des Ultraschalles auf *Kolloide und semikolloide Systeme*. Nach ROGOWSKI und SÖLLNER¹⁹, BONDY und SÖLLNER²⁰ kommen gelösten Gasen, dem äußeren Druck und der Hohlräum- und Hohlraum- als koordinierte Ursachen für die hier auftretenden Veränderungen in Frage. Darüber hinaus glauben wir, annehmen zu dürfen, daß die innere Reibung, die in den Wellenknoten auftretenden, vermutlich sehr hohen Temperaturen, die mit Unterkühlung einhergehenden Substanzverdünnungen in den Wellenbäuchen und die beschriebenen chemischen Umsetzungen als zusätzliche Kräfte im Spiele sind.

Es gelingt durch Beschallung, gute und beständige Emulsionen bzw. Suspensionen von flüssigen und festen Stoffen zu erzeugen. So lassen sich z. B. Metalle während ihrer Abscheidung bei der Elektrolyse auf diese Weise besonders fein verteilen (Herstellung von Katalysatoren). Liegen die Substanzen schon in kolloidaler Lösung vor, so läßt sich der Dispersionsgrad noch weiter verfeinern. Von dieser Tatsache hat z. B. die Filmindustrie bei der Herstellung sehr feinkörniger photographischer Emulsionen Gebrauch gemacht.

Neben einer Dispersion der verschiedensten Substanzen kommen aber auch Koagulationen vor. Dies ist neben der Art des vorliegenden Kolloids wesentlich abhängig von der Wellenlänge des benutzten Ultraschalles.

An *kolloidalen Stoffen* beschallten wir Milch und Eieralbumin. Die Milch wurde als Emulsion kleinteiliger und konstanter. Mit gleicher Wellenlänge behandeltes Eieralbumin in gelöstem Zustande zeigte Veränderungen, die auf eine Vergrößerung des Moleküls hindeuteten. Bei einer Beschallungszeit von 6 Stunden fanden wir zunächst eine zunehmende Trübung, die allmählich in eine Flockung überging. Eine Aufspaltung des Eiweißmoleküls in Aminosäuren konnte bisher von uns nicht beobachtet werden.

Ferner unterzogen wir die in der Medizin benutzten Substanzen Goldsol und Dispargen (Coll. Silber) einer Prüfung. Beide Präparate zeigten unter Einwirkung des Schalles zunehmende Farbveränderungen bis zur endgültigen Ausfällung.

Über das Verhalten von gasförmig-flüssigen und gasförmig-festen Systemen, Nebeln, Rauchen (Aerosolen) haben HIEDEMAKNS²³ und seine Mitarbeiter grundlegende und praktisch wichtige Beiträge geliefert. Es zeigte sich hierbei, daß es gelingt, in außerordentlich kurzer Zeit alle möglichen Aerosole zur Koagulation zu bringen, die Luft also vollständig zu entstauben.

Der tierische Organismus ist in seinen Zellen und Säften ein sehr kompliziert gebautes System von allen nur denkbaren, meist sehr labilen Kolloiden. Die Folgen einer Beschallung ließen sich am besten zeigen an den Ergebnissen der oben angeführten Kaninchenversuche und an der Veränderung der beschallten Rindsleber.

3. Läßt sich die Ultraschallanwendung therapeutisch verwenden?

Wir sahen, daß durch die Anwendung des Ultraschalles höher- und niederorganisierte Lebewesen geschädigt und zum Teil auch getötet wurden. Fermente, wie Diastase, Pepsin und andere biologisch wichtige Stoffe wie Insulin, Vitamin C und Ergosterin wurden zerstört. Man kann vermuten, daß dies auch bei anderen lebenswichtigen, chemischen und kolloiden instabilen Stoffen wie Antikörpern, Fermenten usw. der Fall ist.

Nach diesen Feststellungen erscheint es uns trotz einiger Hinweise in der Literatur der letzten Jahre nicht angebracht, die Anwendung des Ultraschalles zu therapeutischen Zwecken zu verwenden. Zur Erzeugung von Temperatursteigerungen in inneren Organen stehen uns andere ungefährlichere Methoden zur Verfügung.

Es ist allerdings zuzugeben, daß die angeführten Versuche mit einem Sender erheblicher Leistungsstärke durchgeführt wurden. Bei Anwendung sehr viel geringerer Energie ist die Frage nach der therapeutischen Anwendbarkeit etwas anders zu beurteilen, zumal dann, wenn man an die Durchführung einer unspezifischen Reiztherapie denkt. Dies ist möglicherweise auch bei der Ultraschallanwendung zu erreichen, wenn man diesen inäquaten, unphysiologischen Reiz bei ganz genauer Beachtung des Reizschwellenwertes, also bei der Verwendung sehr geringer Energiemengen anwenden würde. Ob allerdings hierbei ein Vorteil gegenüber anderen, bekannten unphysiologischen oder biologischen Heilmethoden zu erzielen sein wird, bleibe dahingestellt.

4. Faßt man das bisher Mitgeteilte zusammen, so zeigt sich folgendes:

Es ergeben sich im Gegensatz zu diesen nach biologischen Gesichtspunkten aufgestellten Versuchen mit negativem Ergebnis für die Medizin auch positive Perspektiven, z. B. auf dem Gebiet der Arzneimittelherstellung.

Eine chemische, kolloidchemische und physikalische Wirkung ist zweifellos vorhanden. Die Tatsache, daß H_2O_2 , HNO_2 und HNO_3 in Aqua dest. entsteht, erklärt die beobachteten oxydativen und reduzierenden Kräfte. Größere organische Moleküle wie Kohlehydrate wurden gespalten und Eiweißkörper in ihrer Zustandsform geändert. Bei Insulin, Vitamin C und Pepsin trat eine Inaktivierung ein, die durch eine Veränderung des Moleküls bedingt ist.

Wenn auch diese Vorgänge nicht vollständig geklärt werden konnten, so besteht doch die Wahrscheinlichkeit, daß der Ultraschall in der organischen Chemie Bedeutung gewinnen könnte. Die beobachtete Aufspaltung großer Moleküle, die gelinden Oxydations- und Reduktionsvorgänge sind jedenfalls in dieser Hinsicht beachtenswert und es ist durchaus denkbar, daß man auf diese Weise neue Medikamente darstellen könnte.

Dies gilt auch für die zur Injektion verwendeten kolloidchemischen Lösungen. Wir sahen, daß je nach der Versuchsanordnung sowohl Vergrößerungen als auch Verkleinerungen der Teilchengröße dieser Kolloide möglich sind. Der Wirkungsgrad therapeutisch angewandter Kolloide hängt — wie WEDEKIND²¹ zeigen konnte — weitgehend von der Teilchengröße der injizierten Stoffe ab. Die Teilchengröße ist wiederum abhängig von der Darstellungsweise dieser Substanzen. Hier ergibt sich für die Anwendung des Ultraschalles vielleicht ein neuer Weg.

Weiterhin ist es nicht ausgeschlossen, daß die von HIEDEMANNS²³ angegebene Verwendung des Ultraschalles zur Ent-

staubung der Luft (Koagulationswirkung) in sog. Staubbetrieben einmal gangbar sein wird (Verhütung der Pneumokoniosen).

POHLMANN berichtet demgegenüber über günstige Einwirkungen des Ultraschalles auf den menschlichen Körper, bediente sich dabei aber sehr viel geringerer Energien. Interessant sind seine Mitteilungen über den Absorptionskoeffizienten bei verschiedenen Körpergeweben.

Unsere Versuche nehmen seit einiger Zeit eine andere Richtung insofern, als wir versuchen, durch Ultraschallotung Größe und Form der inneren Organe und krankhafter Veränderungen (Tumoren, Exsudate, Abszesse usw.) festzustellen. Dieser Weg der Lagebestimmung von Organen ist durchaus beschreibbar und würde bei Anwendung einer geeigneten Wellenlänge sehr exakte Resultate geben. Dies würde eine wertvolle Ergänzung der Röntgendiagnostik bedeuten.

Vom chemischen Gesichtspunkt aus laufen zur Zeit Versuche über die Änderung der Verträglichkeit von Speisefetten, wie Margarine durch Ultraschallbehandlung.

Auch die Ausnutzung der beobachteten Entgasung von Flüssigkeiten durch Ultraschall für die Gasanalyse ist in Aussicht genommen.

Drei wesentliche Ergebnisse zeigen also unsere Untersuchungen:

1. Die unmittelbare Anwendung des Ultraschalles auf den Menschen kann als therapeutische Methode mit großer Wahrscheinlichkeit endgültig abgelehnt werden.

2. Die Ausbeutung des Schalles auf chemischem und kolloidchemischem Gebiet wird als bedeutungsvolle und möglicherweise aussichtsreiche Methode für die Herstellung neuer Arzneimittel gewertet.

3. Als krankheitsverhütende Kraft gewinnt der Ultraschall insofern Bedeutung, als es gelingt, bei seiner Anwendung Luft in wenigen Sekunden vollständig zu entstauben. Besonders diesem neuen Weg zur Frage der Prophylaxe der Pneumokoniosen werden wir uns in Zukunft besonders widmen.

Literatur: ¹ BERGMANN, Der Ultraschall. Berlin: VDI-Verlag 1937. — ² KOENIG, Ann. Physik Lzg., III. F., 69, 626 u. 721 (1899). — ³ LANGEVIN, Rev. gén. Electr. 23 (1928). — ⁴ FRENZEL, HINSBERG u. SCHULTES, Z. exper. Med. 89, 1 u. 2 (1933). — ⁵ A. u. E. DOGNON u. H. BIANCANI, Ultra sans biologie. Paris: Gauthier-Villiers 1937. — ⁶ WOOD u. LAOMIS, zit. nach BERGMANN, Der Ultraschall. — ⁷ JOHNSON, J. of Physiol. 67, 356. — ⁸ RAYLEIGH, Philosophic. Mag. (6) 34 (1917). — ⁹ WOOD u. LAOMIS, Physic. Rev., II. F., 29, 337 (1927). — ¹⁰ FRENZEL u. SCHULTES, Z. physik. Chem. (B) 27, 421 (1934). — ¹¹ SCHMITT, JOHNSON u. OLSON, J. amer. chem. Soc. 1929, 370. — ¹² BEÜTHE, Z. physik. Chem. (A) 163, 161 (1933). — ¹³ GOHR u. SCHULTES, Z. angew. Chem. 40, Nr 27 (1936). — ¹⁴ L. A. CHAMBERS, Physic. Rev., II. F., 49, 881 (1936). — ¹⁵ SZALAY, Z. physik. Chem. (A) 164, 234 (1934). — ¹⁶ WESEMEYER, Köln: Inaug.-Diss. 1937. — ¹⁷ WOLF, Köln: Inaug.-Diss. 1938. — ¹⁸ MOHREN, Köln: Inaug.-Diss. 1938. — ¹⁹ ROGOWSKY u. SÖLLNER, Z. physik. Chem. (A) 166, 428 (1933). — ²⁰ BANDY u. SÖLLNER, Trans. Faraday Soc. 31, 835 (1935) — vgl. auch SCHMITT, Z. angew. Chem. 49, Nr 6 (1936). — ²¹ WEDEKIND, Intravenöse Kohleinjektion zur Behandlung der Lungentuberkulose. Dtsch. Arch. klin. Med. 163, 202–219 (1929). — ²² WEDEKIND u. HINSBERG, Medizinische Kolloidlehre. Abt. Leber, Galle und Milz. Dresden: Theodor Steinkopf 1934. — ²³ HIEDEMANNS mit BRAND u. FREUND, Kolloid-Z. 75, H. I u. 2 (1936); 77, H. I (1936).

EIN TAGESRHYTHMUS DER FLÜSSIGKEITS- UND BLUTMENGEN-VERÄNDERUNGEN BEIM MENSCHEN UND SEINE BEDEUTUNG FÜR DEN ANFALL VON ASTHMA CARDIALE.

Von

Dr. WERNER MENZEL.

Aus der Medizinischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona
(Direktor: Prof. Dr. CHR. KROETZ).

Im Anfall von Asthma cardiale führen nach der herrschenden Ansicht bei gegebener latenter oder manifester Herzschwäche, und zwar bei einer relativen Schwäche des linken