

**ERGEBNISSE  
DER INNEREN MEDIZIN  
UND KINDERHEILKUNDE**

HERAUSGEGEBEN VON

**A. CZERNY · FR. MÜLLER · M. v. PFAUNDLER  
A. SCHITTENHELM**

REDIGIERT VON

**M. v. PFAUNDLER  
MÜNCHEN**

**A. SCHITTENHELM  
MÜNCHEN**

**SECHZIGSTER BAND**

MIT 182 ABBILDUNGEN



**BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1941**

ISBN-13:978-3-642-88828-1 e-ISBN-13:978-3-642-90683-1  
DOI: 10.1007/978-3-642-90683-1

ALLE RECHTE, INSBESONDERE  
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,  
VORBEHALTEN.

COPYRIGHT 1941 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.  
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1941

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. BINGOLD, Professor Dr. K. Blutkatalase und Wasserstoffsperoxyd als wirkende Kräfte beim Blutfarbstoffabbau. (Pentdyopent in seiner Bedeutung für chemische Physiologie, Blutumsatz und Klinik.) Mit 4 Abbildungen . . . . .	1
II. WOLFF, Dr. J. Die fetalen Erythroblastenkrankheiten (Hydrops congenitus universalis, Icterus neonatorum gravis, Anaemia neonatorum) als Ausdruck funktioneller Unreife. Mit 5 Abbildungen . .	72
III. RATSCHOW, Dozent Dr. M. Über die nichtsexualspezifischen Wirkungen der Keimdrüsenstoffe, ein Beitrag zu ihrer therapeutischen Anwendung in der inneren Medizin. Mit 9 Abbildungen. . . . .	138
IV. KOEPPEN, Dr. S. Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen. Mit 30 Abbildungen. . . . .	208
V. DE RUDDER, Professor Dr. B. Der D-Vitamin-Stoß. Mit 7 Abbildungen	275
VI. SCHRETZENMAYR, Professor Dr. A. Die Beriberi des Menschen. Mit 14 Abbildungen. . . . .	314
VII. STODTMEISTER, Dozent Dr. R., und Dr. P. BÜCHMANN. Die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer Anämie und akuten Leukämien. Mit 1 Abbildung . . . . .	367
VIII. BÜCHMANN, Dr. P. Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Klinik. Mit 17 Abbildungen . . . . .	446
IX. FLEISCHHACKER, Dr. H. Über die Bedeutung der Reticuloendothelien und Plasmazellen des Knochenmarkes. . . . .	508
X. KÜNZEL, Dr. O. Die Oberflächenspannung in Serum und Liquor. Mit 47 Abbildungen. . . . .	565
XI. BEER, Dr. A. Die diphtherische Nervenschädigung. . . . .	657
XII. NÁDRAI, Dozent Dr. A. Die Elektrokardiographie im Säuglings- und Kindesalter. Mit 48 Abbildungen. . . . .	688
Namenverzeichnis. . . . .	836
Sachverzeichnis. . . . .	864
Inhalt der Bände 51—60 . . . . .	882

# I. Blutkatalase und Wasserstoffsperoxyd als wirkende Kräfte beim Blutfarbstoffabbau.

Pentdyopent in seiner Bedeutung für chemische Physiologie,  
Blutumsatz und Klinik.

Von

K. BINGOLD-Nürnberg.

Mit 4 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	2
Einleitung . . . . .	6
I. Chemie des Pentdyopents . . . . .	8
1. Darstellung der Vorstufe des Pentdyopents aus Vollblut . . . . .	8
2. Darstellung des Pentdyopents aus Hämin (Häm-Pentdyopent) . . . . .	9
3. Die chemischen Eigenschaften des Propentdyopents . . . . .	9
Spektroskopische Untersuchungen, Absorptionsmessung . . . . .	10
4. Wesen der Pentdyopentreaktion . . . . .	11
5. Abbau des Myoglobins zu Propentdyopent . . . . .	12
6. Darstellung des Pentdyopents aus Bilirubin (Uro-Pentdyopent) . . . . .	13
7. Entstehung aus Urobilin . . . . .	15
8. Darstellung des Pentdyopents aus anderen Pyrrolabkömmlingen . . . . .	16
II. Mechanik des biologischen Umsetzungsprozesses vom Blutfarbstoff zu Propentdyopent . . . . .	17
1. Die Katalase in ihrer Bedeutung als Blutschutzferment zur Verhütung der peroxydatischen Zerstörung des Blutfarbstoffes zu Propentdyopent . . . . .	17
Einfluß auf die Blutkatalase unter pathologischen Verhältnissen . . . . .	18
Komponenten des Katalasekomplexes . . . . .	19
Unterschiedliche Eigenschaften bei den verschiedenen Tierarten . . . . .	20
Die Zerstörungstemperatur der Blutkatalase bei den verschiedenen Tierspezies	21
Wiedergewinnung der Schutzkraft durch geringste Mengen von Menschenblut	22
Abhängigkeit der Katalasewirkung vom Medium . . . . .	22
Analoge biologische blutzerstörende Vorgänge bei Züchtung von Pneumokokken auf der Blutagarplatte . . . . .	22
Einwirkung der Zerstörungstemperatur auf die durch Absorption isolierte Tierblutkatalase . . . . .	24
Erklärungsversuche der unterschiedlichen quantitativen und qualitativen Zusammensetzung der Blutkatalase bei den einzelnen Tierarten . . . . .	26
Die Abtrennung der bei verschiedenen Tierarten thermodifferenten Träger-substanz vom Fermenthämin hebt den Schutz des Hämoglobins gegenüber der zerstörenden Kraft des Hydroperoxydes auf . . . . .	26
2. Pentdyopent als Indicator für das Auftreten zellbiologisch gebildeten Hydroperoxyds . . . . .	28
Mechanismus der biologischen Oxydation . . . . .	28
Peroxydbildung lebender Organismen . . . . .	30

	Seite
Über Oxydationssteigerungen durch das Zusammenwirken von Hämineisen und Peroxydase . . . . .	31
Autokatalyse des katalasefreien Hämoglobins zu Propentdyopent unter $H_2O_2$ -Einwirkung . . . . .	32
3. Weitere Abspaltungsprodukte aus dem Blutfarbstoff durch $H_2O_2$ . . . . .	36
a) Grünes Hämin (Pseudohämoglobin, Verdohämochromogen, Sulfhämoglobin) . . . . .	36
Beziehung des Verdohämochromogens zu Gallenfarbstoff . . . . .	37
Die verschiedenen Abbauprodukte des Hämoglobins unter Pneumokokken- einwirkung . . . . .	37
b) Ableitung von Harnfarbstoffen aus dem Hämoglobin . . . . .	39
c) Unterschied zwischen der Katalasehemmung durch Cyanidvergiftung und der durch Temperatureinwirkung . . . . .	41
4. Katalaseabtrennung und Oxydationen von Farbstoffen durch $H_2O_2$ im Zellver- band der Niere . . . . .	43
a) Katalaseabtrennung vom hämolysierten Blutfarbstoff durch die Niere . . . . .	43
Klinische Beobachtungen bei Hämoglobinurien . . . . .	44
Tierversuche zum Nachweis der Katalaseabspaltung in der Niere . . . . .	46
Nachweis der Katalaseabtrennung an histologischen, überlebenden Präparaten . . . . .	47
Physiologische Abhängenfunktion der Niere bei anderen Eiweißkörpern . . . . .	48
b) Beweise für oxydierende Fähigkeiten des Nierenparenchyms . . . . .	48
1. Oxydative Umsetzung der Leukobase des Methylenblaus in der Niere . . . . .	49
2. UNNASche Rongalitweißmethode . . . . .	49
3. Oxydation der Bilirubine in der Niere zu Propentdyopent . . . . .	50
III. Propentdyopent in seiner physiologischen Bedeutung . . . . .	51
1. Als Redoxsystem . . . . .	53
2. Propentdyopent in seiner Bedeutung für den Blutfarbstoffaufbau . . . . .	53
IV. Propentdyopent, Blutkatalase und Hydroperoxyd in ihrer Bedeutung für den Ge- samtblutstoffwechsel . . . . .	55
Hämolyse ist nicht identisch mit Blutfarbstoffabbau . . . . .	56
Der WHIPPLEsche Pigmentkomplex als Muttersubstanz hämoglobinähnlicher Farbstoffe . . . . .	57
Die Beziehung der natürlichen Hämoglobinderivate zum Blutfarbstoffabbau . . . . .	57
Spaltungsmöglichkeiten von Hgb.-Abkömmlingen durch $H_2O_2$ zu Propentdyopent . . . . .	60
Der spektroskopische Nachweis von Hämoglobinderivaten bei pathologischen Vorgängen . . . . .	60
Können die bisher bekannten Blutfarbstoffderivate zur Messung des Blutumsatzes herangezogen werden? . . . . .	61
Zur Frage des aus den Abbauprodukten frei gewordenen Eisens . . . . .	63
V. Natürliches Vorkommen von Propentdyopent . . . . .	63
Nachweis in Blut und Urin . . . . .	63
Vorkommen bei Ikterus, Infektionen, Herzstörungen, Leberschädigungen, Blut- krankheiten . . . . .	63
Die Verhältnisse bei der perniziösen Anämie . . . . .	66
VI. Zusammenfassung der Ergebnisse . . . . .	68

### Literatur.

- ADLER, A.: Eine neue Methode der exakt-quantitativen Urobilinogen- (Mesobilirubinogen-) Bestimmung in Harn und Stuhl. Dtsch. Arch. klin. Med. **153** (1926).
- u. M. BRESSÉL: Urobilinogenbestimmung in Stuhl und Harn mittels der neuen Extraktionsmethode. (Med. Klinik, Univ. Leipzig.) Dtsch. Arch. klin. Med. **155**, H. 5/6, 325 bis 341 (1927).
- AVERY and MORGAN: The occurrence of peroxide incultures of pneumococcus. J. of exper. Med. **39** (1924).
- BARCROFT: Die Atmungsfunktion des Blutes. Berlin: Julius Springer 1929.

- BARKAN: Handb. d. norm. u. spez. Physiol. **6 I**.  
 — u. SCHALES: Hoppe-Seylers Z. **248** (1937); **253** (1938); **254** (1938).  
 BATELLI u. STERN: Die Katalase. Erg. Physiol. **10** (1910).  
 BENNHOLD: Über die Vehikelfunktion der Bluteiweißkörper. Erg. inn. Med. **42** (1932).  
 BERG: Dtsch. Kongr. inn. Med. **41** (1929).  
 BERTHO u. GLÜCK: Naturwiss. **19** (1931).  
 — — Liebigs Ann. **494** (1932).  
 BINGOLD, K.: Hämolyse, Blutfarbstoffabbau, Hämatinämie und Ikterus. Z. klin. Med. **97**, H. 4/6 (1923).  
 — Weitere Untersuchungen über das Vorkommen von Hämatin im Blutserum bei Menschen und Tieren. Klin. Wschr. Jg. **5**, Nr 34 (1926)  
 — Abspaltungsvorgänge am Hämoglobinmolekül unter dem Einfluß von Gewebszellen. Dtsch. Arch. klin. Med. **154**, H. 1/2 (1927).  
 — Über Oxydationsvorgänge an der eisenhaltigen Komponente des Hämoglobins. Klin. Wschr. Jg. **7**, Nr 20 (1928).  
 — Über oxydative Blutzerstörung und Blutfarbstoffschutz. Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 32.  
 — Oxydative Entfärbbarkeit des Hämoglobins nach bakterieller Zerstörung des Blutfarbstoffschutzkörpers. Klin. Wschr. Jg. **7**, Nr 38 (1928).  
 — Über den Blutfarbstoffabbau. Klin. Wschr. Jg. **8**, Nr 19 (1929).  
 — Hämolyse, Blutfarbstoffumbau, Blutfarbstoffzerstörung und Blutfarbstoffschutz. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, H. 2 (1930).  
 — Oxydationssteigernde Wirkung von Blutfarbstoffen. Biochem. Z. **227**, H. 4/6 (1930).  
 — Blutfarbstoffvernichtende Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **119** (1930).  
 — Oxydative Blood Destruction and Blood Pigments Protection. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **8**, 57—58 (1930).  
 — Hämolyseverlust und Virulenzänderung hämolysierender Streptokokken durch Überimpfung auf Hämatinagar. Biochem. Z. **1930**.  
 — Über eigenartige Unterschiede im Verhalten von verschiedenen Tierblutarten. Z. klin. Med. **120**, 3 u. 4 (1932).  
 — Die Niere als blutzerstörendes Organ. (Zur Physiologie des Blutstoffwechsels.) Klin. Wschr. **1933**, Nr 31.  
 — Die Bedeutung der Niere im Blutfarbstoffabbau. Kongr.ber. inn. Med. **1933**.  
 — Zusammenfassende Darstellung eigener Untersuchungen über das Schicksal des Blutfarbstoffes unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Revista med. **1933**, Nr 10/11.  
 — Über Ursachen und Symptome bei Hämolyse und Hämoglobinurie. Z. klin. Med. **1933**.  
 — Zur Frage nach dem Schicksal des Hämoglobins im Organismus. Klin. Wschr. **1934**, Nr 41.  
 — Über die Bedeutung von Katalase und Hydroperoxyd für den Blutstoffwechsel. Dtsch. Arch. klin. Med. **177** (1934).  
 — Weitere Untersuchungen zur Formulierung eines biologisch-chemischen Blutkreislaufes. Klin. Wschr. **1935**, Nr 36.  
 — Über das Schicksal des überalterten Blutfarbstoffes im Organismus. Z. exper. Med. **99** (1936).  
 — Neue Erfahrungen über Ursachen und Symptome bei den verschiedenen mit Hämolyse, Hämoglobinurie, Ikterus und Anämie einhergehenden Krankheitszuständen. Z. ärztl. Fortbildg **1937**, Nr 19.  
 — Neue Wege zur Auffindung des physiologischen Blutfarbstoffabbaues. Naturwiss. **1938**, H. 40.  
 — Zur Frage der Giftwirkung bei der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1938**.  
 — Eigenschaften und physiologische Bedeutung des Pentdyopents. Klin. Wschr. **1938**, Nr. 9.  
 — Zur Frage der Sulfhämoglobinämie. Med. Klin. **1940**, Nr 6.  
 — Zur Mechanik des chemischen und physiologischen Blutfarbstoffabbaues unter Wirkung und Gegenwirkung von Katalase und Hydroperoxyd. Wien. med. Wschr. **1940**, Nr. 41 u. 42.  
 — Bedeutungsvolle Mechanismen beim Blutfarbstoffabbau. Klin. Wschr. **1941**, Nr 14.  
 BORST, MAX, u. HANS KÖNIGSDÖRFER jr.: Untersuchungen über Porphyrie mit besonderer Berücksichtigung der Porphyria congenita. Leipzig: S. Hirzel 1929.  
 — Die Morphologie der Porphyrine. 91. Vers. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte.

- BRUCKER: Über die Inaktivierung der Katalase durch überlebende Gewebsschnitte. Inaug.-Diss. Erlangen 1935.
- BRUGSCH u. RETZLAFF: Blutzerfall, Galle und Urobilin. *Z. f. exper. Path.* **9** (1912).
- DUESBERG: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **174** (1934).
- EDLBACHER u. v. SEGESSER: Grünes Hämin und Bluthämin. *Naturwiss.* **1937**, 461, 557, 667.
- EHRlich: Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885.
- ENGEL, MAX: Die plasmat. Bilirubinbildung. Inaug.-Diss. Zürich 1935.
- Die heutigen Vorstellungen über den Blutfarbstoffabbau zu Gallenfarbstoff. *Klin. Wschr.* **1940**, Nr 46.
- ENGELKES: *Klin. Wschr.* **1922**, Nr 39.
- EPPINGER, H., u. E. RANZI: Die hepato-lienalen Erkrankungen. Enzyklopädie der klinischen Medizin. Berlin: Julius Springer 1920.
- EULER u. JOSEPHSON: *Liebigs Ann.* **465** (1927).
- FISCHER, HANS: Hämin, Bilirubin und Porphyrine. 91. Vers. dtseh. Naturf. u. Ärzte. Kongreßber. inn. Med. **1933**.
- Über Blut und Gallenfarbstoff. *Erg. Physiol.* **15**, 185 (1916).
- Oppenheimers Handb. d. Biochemie. 1923.
- Die Pentdyopentreaktion. (Die Chemie des Pyrrols II. Band.) Leipzig: Akad. Verlagsges. 1937.
- u. ADOLF MÜLLER: Über die Pentdyopentreaktion. I. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **246** (1937).
- u. H. Frhr. v. DOBENECK: Über die Pentdyopentreaktion. II. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **263** (1940).
- u. LINDNER: *Hoppe-Seylers Z.* **153**, 54 (1926).
- FROMAGEOT, CLAUDE, u. J. ROUX: Die Bildung von Wasserstoffsperoxyd durch *Bac. bulgaricus*. *Biochem. Z.* **267**, 202 (1933).
- GÜNTHER: Die Hämatoporphyrine. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **105** (1911).
- Die Bedeutung der Hämatoporphyrine in Physiologie und Pathologie. *Erg. Path.* **20 I**.
- HÄNDEL u. SEGALL: Versuche über den Einfluß metallischen Kupfers auf Blutkatalase. *Z. Hyg.* **97** (1922).
- HART and ANDERSON: *J. of Path.* **37** (1933).
- HAUROWITZ: *Z. phys. Chem.* **151** (1930).
- Die katalatische und peroxydatische Wirkung der Hämine. *Enzymologica* **1937**.
- Die Reaktion zwischen Hämin und Wasserstoffsperoxyd. 1937.
- Konstitution und biologische Eigenschaften des Blutfarbstoffes und seiner Derivate. *Klin. Wschr.* **1934**, Nr 9.
- Über Methämoglobin und seine Verbindungen mit Wasserstoffsperoxyd, mit Cyaniden, Fluoriden und Sulfiden. *Hoppe-Seylers Z.* **232** (1935).
- Zur Chemie des Blutfarbstoffes. VIII. Mitt. (Med.-Chem. Inst. Dtsch. Univ., Prag.) *Hoppe-Seylers Z.* **173**, H. 3/4, 118—128 (1928).
- Über physiologisch und pathologisch auftretende Formen des Hämoglobins und seiner Derivate. *Med. Klin.* **1929**, Nr 49.
- HAUSMANN, W., u. O. KRUMPEL: Über die Adsorption der Porphyrine im Ultraviolett. *Biochem. Z.* **186**, H. 1/4, 203—212 (1927).
- Die sensibilisierende Wirkung der Porphyrine. Bd. XI der Strahlentherapie. Urban & Schwarzenberg 1929.
- HELMMEYER: *Handb. d. biol. Arbeitsmeth.* Abt. II, Teil III, S. 2337.
- *Erg. inn. Med.* **55** (1938).
- u. OTTO: *Z. exper. Med.* **74** (1930).
- HEUBNER: Methämoglobinbildende Gifte. *Erg. Physiol.* **43** (1940).
- HOPPE-SEYLER: *Zbl. med. Wiss.* **28** (1863).
- HULST u. GROTEPASS: Über das Pentdyopent von Bingold. *Klin. Wschr.* **1936**, Nr 6.
- — Het zogenaande Pentdyopent van Bingold. *Nederl. allg. ziektek. Vereenig.*, Okt. 1936.
- — Het Pentdyopent van Bingold in Blood en Urine von normale Menschen. *Genesk. Gids* **297** (1936).
- HYMANS v. D. BERGH: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **1905**.
- *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1918 I**.
- u. J. SNAPPER: Die Farbstoffe des Blutsersums. *Berl. klin. Wschr.* **1914** u. **1915**.

- ITAMI: Atemvorgänge im Blut und Blutregeneration. Arch. f. exper. Path. **62** (1910).
- ITO, N.: Arch. of exper. Med. **7** (1926).
- JUSATZ: Klin. Wschr. **1932**, Nr 36 u. **1934**, Nr 20.
- JUNG, FRITZ: Über das sogenannte Sulfhämoglobin. Arch. f. exper. Path. **194** (1939).
- KARCZAG: Studien über Oxydationskatalysen. Biochem. Z. **117**, **119** (1921); **132** (1922).
- KÖPPE: Arch. Kinderheilk. **89** (1929).
- Strahlenther. **34** (1929).
- KOLLATH u. STADLER: Redoxpotentiale und Stoffwechsel. Erg. Physiol. **41** (1939).
- KORALLUS: Der Katalasegehalt des Blutes bei perniziöser Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **139** (1932).
- KRAUT u. RUBENBAUER: Hoppe-Seylers Z. **173** (1928).
- KROGH, H.: Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin: Julius Springer 1929.
- v. KRÜGER: Z. exper. Med. **54** (1929).
- u. SCHUHKNECHT: Z. vergl. Physiol. **8** (1929).
- KÜSTER: Handb. d. chem. Arbeitsmeth. Abt. I, H. 2 (1921).
- Über den Blut-Blatt- und Gallenfarbstoff. Zelle u. Gewebe **12**, H. 5, 323—347 (1926).
- KUHN, HAND u. FLORKIN: Hoppe-Seylers Z. **201** (1931).
- LANGENBECK: Untersuchungen über die chemische Natur der Fermente (ohne die häminhaltigen Fermente). Asher-Spiros Erg. Physiol. **35**.
- LEHNARTZ: Einführung in die chemische Physiologie. Berlin: Julius Springer 1939.
- LEMBERG: Biochemic. J. **29** (1935).
- , B. CORTIS-JONES u. MCNORRIE: Biochemic. J. **32**, 147 u. 171 (1938).
- , LEGGE and LOCKWOOD: Biochemic. J. **33** (1939).
- LINTZEL, WOLFGANG: Zur Frage des Eisenstoffwechsels. II. Mitt. Eisen und Blutfarbstoffbildung. Z. Biol. **87**, H. 2, 97—106 (1928).
- Zur Frage des Eisenstoffwechsels. IV. Mitt. Über das Harneisen. Z. Biol. **87**, H. 3, 157—166 (1928).
- MADELUNG: Über Beziehungen der Hämoglobinderivate und Peroxydasen zu anorganischen Katalysatoren. Hoppe-Seylers Z. **71** (1911).
- MADINAVEITA: Zur Kenntnis der Katalase. Inaug.-Diss. Zürich 1912.
- MAGAT: Z. exper. Med. **42** (1924).
- MCLEAD and GORDON: Peroxyde by bacteria. Biochemic. J. **16** (1922).
- MAYER, EDUARD: Experimentelle Untersuchungen über die Zerstörungstemperatur der vom Blute losgetrennten Katalase. Inaug.-Diss. Erlangen 1933.
- MICHEL, J.: Die Katalase. Biol. Chem. **126** (1938).
- MORAWITZ: Messung des Blutumsatzes. Handb. d. norm. u. path. Physiol. **6**, 1. Hälfte, 203.
- MORGULIS: Erg. Physiol. **23** (1924).
- MULLI: Abbaustoffe des Hämoglobinmoleküls als Hilfskörper der intercellulären Atmung. Materia med., Nordmark, Dez. **1937**.
- NOTHHAAS: Zur Frage des physiologischen Blutfarbstoffabbaues. Z. klin. Med. **124** (1933).
- Desgl., 2. Mitt. Z. klin. Med. **125** (1933)
- Zur Frage der Ableitung von Harnfarbstoff aus Hämoglobin und Hämatin. Klin. Wschr. **1934**, Nr 5.
- u. WIDENBAUER: Beziehungen zwischen Blutfarbstoff und Harnfarbstoff. Z. exp. Med. **1934**.
- OTTO u. HEILMEYER: Z. exper. Med. **77** (1931).
- RIGONI: Arch. di Fisiol. **28** (1930).
- RUSKA: Über die biologische Bedeutung der Wasserstoffsperoxydbildung und der Katalase. Asher-Spiros Erg. Physiol. **34** (1932).
- SANTESSON: Einiges über die Einwirkung von Giften auf enzymatische Prozesse. Arch. f. exper. Path. **59**, Suppl., 469 (1908).
- SCHÖNBERGER, STEFAN: Über die Lichtbrechung der Hämoglobine verschiedener Tiere. Biochem. Z. **267** (1933).
- SENER: Das Wasserstoffsperoxyd zersetzende Enzym des Blutes. Hoppe-Seylers Z. **44** (1903).
- SIEDEL, WALTER, u. HANS MÖLLER: Über Mesobilifuscin, ein neues physiologisches Abbauprodukt des Häms bzw. Hämins. I. Mitt. Konstitution und Teilsynthese. Hoppe-Seylers Z. **259** (1939).
- STOKVIS: Maanblad voor Naturwetenschappen **1870**, Nr 5.

- VAN THIENEN: Über die perniziöse Anämie als eine selbständige Krankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. **131** (1920).
- THEORELL: Über die Wirkungsgruppe des gelben Ferments. Biochem. Z. **275** (1935).
- Reindarstellung (Krystallisation) des gelben Atmungsfermentes und die reversible Spaltung desselben. Biochem. Z. **272** (1934).
- Desgl. Naturwiss. **22**, H. 17/18 (1934).
- THUNBERG: Biologische Aktivierung, Übertragung und endgültige Oxydation des Wasserstoffes. Erg. Physiol. **39** (1937).
- TÖGEL: Wien. Arch. inn. Med. **9** (1924).
- TÖRÖK u. NEUFELD: Ascorbinsäure, andere Vitamine und Blutkatalase. Klin. Wschr. **1934**, Nr 34 u. 51; **1935**, Nr 19.
- UNNA: Die Sauerstofforte und Reduktionsorte. Eine histochemische Studie. Arch. mikrosk. Anat. **87**, Abt. (1913).
- VOGES: Berl. klin. Wschr. **1904**.
- WARBURG u. NEGELEIN: Grünes Hämin und Bluthämin. Ber. dtsh. chem. Ges. **1930**, 63.
- WIELAND: Handb. d. Biochem. d. Menschen u. d. Tiere **2**. Jena 1925.
- Erg. Physiol. **20** (1922).
- WILLSTÄTTER, GRASER u. KUHN: Hoppe-Seylers Z. **123** (1923).
- ZEILE: Häminhaltige Fermente. Erg. Physiol. **35** (1933).
- u. HELLSTRÖM: Hoppe-Seylers Z. **192**, 171 (1930).

### Einleitung.

Pentdyopent ist das Reduktionsprodukt eines Körpers, das von mir 1934 bei meinen Blutfarbstoffabbaustudien mit Hilfe bakteriologischer, chemischer und vor allem spektroskopischer Untersuchungen aufgefunden wurde. Die Zielrichtungen, die meine Experimente einschlugen, gingen von einer sinnlichen Wahrnehmung aus. Maßgebend war dabei die Beobachtung, daß das Wachstum gewisser Bakterien, also belebter Organismen, einen Zerstörungsprozeß auf den Blutfarbstoff ausüben konnte, wie er bislang mit Hilfe chemischer Agenzien kaum möglich war. Hierbei tauchte der Gedanke auf, daß der biologische Abbau prozeß leichter, schneller und tiefer an dem Hämoglobin einsetzen müsse, als dies uns von unseren chemischen bzw. biochemischen Studien in Erinnerung war.

Der Grundversuch, der meine Aufmerksamkeit auf das Besondere dieses Abbauvorgangs hinlenkte, war folgender:

Pneumokokken werden auf Agar ausgestrichen, dem man vorher eine stark erhitze Blutlösung zugesetzt hatte.

Zur Verhütung einer Klumpung kam mir ein Kunstgriff zugute: Ich versetzte Blut (Vollblut) vorher mit 2 Teilen 2promill. Na-Silicat-Lösung und erhitze es unter ständigem Schütteln im Wasserbad langsam auf über 80°.

Eine solche Lösung bleibt dann homogen-schokoladebraun haltbar. Mischt man sie in der üblichen Weise mit Agar und läßt diesen in der Petrischale erstarren, so bauen die aufkeimenden Bakterien den Blutfarbstoff in weitem Umkreis ab. Sie entfärben ihn und sprengen das Eisen — wie die Berlinerblau-Reaktion ergibt — heraus. Porphyrin, Bilirubin oder andere Derivate sind spektroskopisch nicht nachzuweisen.

Gewiß haben diese Vorgänge zahlreiche Autoren schon vorher beobachtet, ohne aber auf die dabei sich vollziehende Mechanik näher einzugehen und das sich aus ihr ableitende Endprodukt erfassen zu können. Man hat das Hämoglobin (SCHOTTMÜLLERScher Blutagar) bzw. seine Abbauprodukte lediglich zu kulturellen oder differentialdiagnostischen Zwecken herangezogen.

Insbesondere leistete es gute Dienste bei der Züchtung der Influenzabacillen. Dabei war auch STERNBERG, VOGES, BIELING, SEITZ u. a. aufgefallen, daß auf Kochblutagar —

auf welche Weise er auch immer hergestellt sein mochte — Pneumokokken die Umgebung stark aufhellen, d. h. gelbweiß entfärben.

Bei den eigenen bakteriologischen Versuchen interessierte nunmehr weniger das kulturelle Verhalten der Bakterien, sondern vielmehr die Tatsache, daß der Abbauprozess am Blutfarbstoff, den man sich früher nur in komplizierten Vorgängen vorstellen konnte, fast plötzlich — ohne Überleitung über die bekannten Farbstoffderivate — bei einem eisenfreien Derivate anlangte.

Gerade auf der von mir angegebenen Kochblutplatte (Hämatin) zeigt sich der Farbenumschlag besonders gut. Man ist immer wieder erstaunt, welche tiefgreifende Veränderungen die Pneumokokken und bestimmte Streptokokkenarten (sonst aber keine menschenpathogene Bakterien) hierbei verursachen. Es drängte sich dabei die Frage auf: *Welches wirksame Agens befähigt ohne weiteres die wachsende Bakterienkolonie zu einer solch intensiven Farbstoffzerstörung?*

Hier setzten die eigenen Studien ein, die auf Umwegen zu einer glücklichen Lösung führten.

Wenn man auf die oben angegebene Kochblutplatte stärkste Säuren oder Laugen in der üblichen Konzentration einwirken läßt, so kommt es weder zur Eisenabspaltung noch zu einer entsprechenden Entfärbung. Läßt man dagegen  $H_2O_2$  (3proz. chemisch reine Lösung) auf den Nährboden einwirken, so setzt ein gleichartiger Farbenumschlag ein, wie ihn im biologischen Experiment die Bakterienkultur zu erkennen gab. Ein Tropfen Hydroperoxyd konnte also spielend erreichen, was durch andere Reagenzien nicht möglich war.

Es mag nun im ersten Moment befremdend erscheinen, daß man es wagte, dieses Resultat in Analogie mit der Bakterienwirkung zu bringen, und doch konnte der Beweis durch verschiedene andere Untersuchungen erbracht werden, letzten Endes durch den Nachweis von Pentdyopent. Hierzu muß auf früher Veröffentlichtes zurückgegriffen werden:

$H_2O_2$  greift nie das gewöhnliche (unpräparierte extravasale) Menschenblut an. Es ist seit THENARD 1818 allgemein bekannt, daß  $H_2O_2$  durch Blut unter Abspaltung von molekularem Sauerstoff zersetzt wird.  $H_2O_2$  kann also auch auf die gewöhnliche Menschenblutagarplatte nicht einwirken. In gleicher Weise zeigt es sich aber auch, daß eine Farbstoffspaltung auf der gewöhnlichen katalasehaltigen Blutplatte nicht bewirkt werden kann. Wurde jedoch das Blut vorher von uns auf eine bestimmte Temperatur gebracht, so tritt sowohl durch  $H_2O_2$ , wie durch keimende Pneumokokken Entfärbung auf. Es schien aus der Blutplatte vorher ein „Schutzkörper“ oder, wie man sich wohl besser ausdrückt, ein „Farbstoffschutzkomplex“ zerstört worden zu sein. Die Untersuchungsergebnisse verliefen gleichartig, hatte man 3proz.  $H_2O_2$  zugesetzt oder hatte man Pneumokokken gezüchtet.

Man hätte nun denken können, daß es eben der schon vorher in Methämoglobin oder Hämatin umgesetzte Blutfarbstoff sei, der nun schnell der zerstörenden Wirkung von  $H_2O_2$  ausgesetzt sei. Lag es nicht nahe, daß man die Losreißung des Globins (als Schutzkolloid) vom Hämochromogen dafür verantwortlich machen mußte? Diese Ansicht konnte als völlig irrig abgelehnt werden, als ich feststellen konnte, daß bei dem Vorgang der künstlichen Entfärbung unter  $H_2O_2$  nicht etwa eine vorherige Umbildung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin und Hämatin usw. vor sich zu gehen braucht, sondern daß unverändertes Oxyhämoglobin ebenfalls der Zerstörung anheimfallen kann. Auch hier waren

chemische und bakteriologisch-biologische Paralleluntersuchungen völlig beweiskräftig. Der endgültige Beweis war aber von meiner Seite erst zu erbringen, als ich festgestellt hatte, daß es gewisse Tierarten gibt, deren Hämoglobin gegenüber der zerstörenden Wirkung des  $\text{H}_2\text{O}_2$  in viel höherem Grade ausgesetzt ist als das Menschenblut, das, wie wir noch sehen werden, in ungeheurer verschwen- derischer Weise geschützt ist; warum die Natur solch auffallende Unterschiede geschaffen hat, war vorher noch nicht ganz zu ergründen. Man hatte sich auch verhältnismäßig wenig in dieses Problem vertieft.

Wenn ich es unternahm, die Lösung einzelner Teilfragen hier schon einleitend voranzustellen, so soll damit aufgezeigt werden, auf welche Weise das Propentdyo- pent, dieses eigenartige, vorher noch nicht bekannte Abbauprodukt des Hämog- lobins, gefunden wurde. Zugleich soll damit bekundet werden, daß es sich nicht um eines der vielen mehr oder weniger wichtigen Farbstoffderivate handelt, sondern um ein natürliches Produkt, dessen Auftreten einem besonderen Ent- stehungsmechanismus zu verdanken ist, dem aber auch im Aufbau des Blutes eine eigene Aufgabe zugewiesen zu sein scheint.

## I. Chemie des Pentdyopents.

Es lag nahe; die Beobachtung, daß der auf der Kochblutplatte fallende  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Tropfen eine Entfärbung verursachte, auch auf eine gewöhnliche Koch- blutlösung zu übertragen.

### 1. Darstellung der Vorstufe des Pentdyopents aus Vollblut.

Gewöhnliches, defibriertes Menschenblut wird, wie oben beschrieben, unter Zusatz von 3 Teilen 1—2promill. Natrium-Silicat-Lösung unter dauerndem Schütteln vorsichtig auf über  $73^\circ$  erhitzt. Zu dieser unter teilweiser Bildung von Methämoglobin braun gewordenen Blut- mischung wird etwa  $\frac{1}{3}$  Volumen 3proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$  hinzugesetzt. Nach etwa 1—2 Stunden ist die Lösung milchig weiß geworden, und es hat eine völlige Umsetzung des Blutfarbstoffes in ein eisenfreies Substrat stattgefunden, d. h. es hat morphologisch ein ähnlicher Vorgang ein- gesetzt, wie er unter der Einwirkung lebender Zellen (Bakterien) zu erkennen war. Die Un- durchsichtigkeit hinderte lange Zeit die Feststellung, welcher Art die Umsetzung sei, besonders konnte die spektroskopische Untersuchung nicht zum Ziele führen. Dies gelang erst auf folgende Weise: Zu dieser homogenen, milchig-undurchsichtigen Lösung wird etwa  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{4}$  Volumen 15proz. Kalilauge gebracht, wodurch nach einigen Stunden die Lösung bern- steingelb durchsichtig wird.

Aber auch jetzt ist ein Spektrum nicht mit Sicherheit zu erkennen, es kann lediglich festgestellt werden, daß ein bisher bekanntes Spektrum niemals in Erscheinung tritt.

Dies war erst der Fall, als ich die Lösung reduzierte. Allerdings gelang dies nicht mit den üblichen Reduktionsmitteln, sondern nur mit Hilfe des Natriumhyposulfits ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  Merck), das messerspitzenweise hinzugesetzt wurde.

Die kurz aufgekochte Lösung zeigt deutliche Rotfärbung und ein sehr schönes typisches Spektrum bei  $525\ \mu$ , weshalb ich dem neuen Farbstoff den Namen *Pentdyopent* gab.

Zur schnelleren Orientierung der Ableitung des Pentdyopents vom Blutfarbstoff kann man folgendermaßen vorgehen:

Zu 10 ccm hämolysiertem Blut (mit 6 Teilen Aqua dest. verdünnt) gibt man 2 ccm wäßrige Ammoniaklösung, kocht kurz auf und läßt erkalten. Man setzt dann tropfenweise vorsichtig  $\text{H}_2\text{O}_2$  bis zum Hellerwerden der Lösung hinzu. Kocht man nunmehr auf und reduziert mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , dann erscheint das Pentdyopentspektrum nach  $535\ \mu$  manchmal bis  $550\ \mu$  herangerückt. Es nimmt aber schnell an Intensität ab und macht allmählich bei  $525\ \mu$  halt. Das Hämochromogenspektrum ist daneben oft noch vorhanden.

## 2. Darstellung des Pentdyopents aus Hämin (Häm-Pentdyopent).

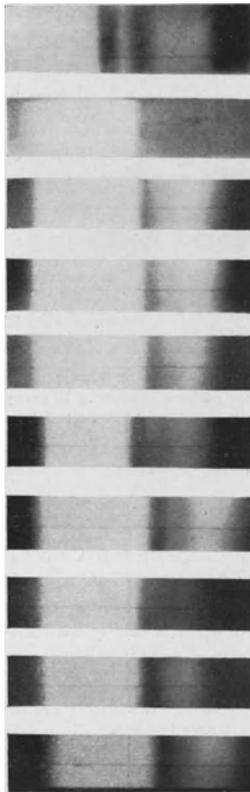
Hierzu wählte ich folgende Versuchsanordnung:

Hämin wird so lange mit wäßrigem Ammoniak versetzt, bis alle Krystalle gelöst sind. Bei vorsichtigem Zusatz einer 3proz.  $H_2O_2$ -Lösung kommt es zu mehr oder weniger starkem Aufschäumen und bald zu einem deutlichen gelblichbraunen Farbumschlag der ehemals dunkelbraunroten Häminlösung. Schon bevor diese Aufhellung deutlicher auftritt, erscheint im Spektrum bei Reduktion mit  $Na_2S_2O_4$  ein zweiter Streifen, der mit dem 2. Hämochromogenstreifen nahezu zusammenfällt, aber wesentlich dunkler ist als dieser.

Es konnte also festgestellt werden, daß unter der Einwirkung von  $H_2O_2$  auf Hämin in alkalischer Lösung ein vorher nicht bekanntes Farbstoffderivat auftritt, dessen Spektrum bei Reduktion mit  $Na_2S_2O_2$  eine Absorptionsbande bei  $525\ m\mu$  aufweist.

## 3. Die chemischen Eigenschaften des Propentdyopents.

a) Es ist sehr gut in Wasser löslich (besonders bei Zusatz von Alkalien, jedoch auch in schwachen Säuren), kaum dagegen in absolutem Alkohol, Chloroform und Äther.



### I. (Vergleich):

Hämochromogen + Pentdyopent in einer Lösung.

### II. Pentdyopentspektren:

1—3. Aus Hämin gewonnen).

1. KOH-Spektrum (konzentriert).

2. KOH-Spektrum in 2 cm Schicht.

3. Desgleichen in 1 cm Schicht.

4. Pentdyopent in Normalblut direkt nachgewiesen (s. S. 50): KOH-Spektrum in 10 cm Schicht.

5.  $NH_3$ -Spektrum (konzentrierte Lösung aus Hämin).

6. KOH-Spektrum aus Pneumokokkenkultur in 5 cm Schicht.

### 7—9. Pentdyopentnachweis im Harn.

7. Galleurin. Pentdyopent in  $NH_3$ -Lösung. Dicke Schicht.

8. Desgleichen wie 7, weniger konzentriert nach Beseitigung des Gallenfarbstoffes.

9. Desgleichen. KOH-Spektrum.

Abb. 1.

b) Es ist weitgehend hitzebeständig und verliert auch bei längerem Kochen nicht seine Eigenschaften.

c) Bleiacetat fällt es nicht, im Gegensatz zu Bilirubin und Urobilin.

d) Es ist eiweiß- und eisen- und schwefelfrei.

e) Es hat, reduziert mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  in alkalischer Lösung, wie jedes Redoxsystem, ein typisches Spektrum und eine typische Farbkurve.

Für die spektroskopischen Untersuchungen benützte ich das ZEISSsche Gitter-Meß-Spektroskop („Wellenlängenspektrometer“) nach LÖWE und SCHUMM.

Die beigefügten *Spektrophotogramme* (Abb. 1) lassen das Spektrum des Pentdyopents deutlich erkennen. Das Fadenkreuz, das bei dem zur Verfügung stehenden Apparat ein höchst feines, senkrecht stehendes Strichkreuz darstellt, ist vor der Aufnahme auf  $550\text{ m}\mu$  (dem Maximum des 1. Hämochromstreifens) eingestellt worden. Unsere Untersuchungen wurden in viereckigen Cuvetten in verschiedener Schichtdicke vorgenommen. Während die Substanz, aus Hämin gewonnen, noch bei 10—20facher Verdünnung und in 0,5 cm Schicht das Spektrum sehr deutlich erkennen und messen ließ, mußte man weniger konzentrierte Lösungen vor der Reduktion meist noch einengen, um in 4—10 cm Schichtdicke ein einwandfreies Spektrum nachweisen zu können.

525

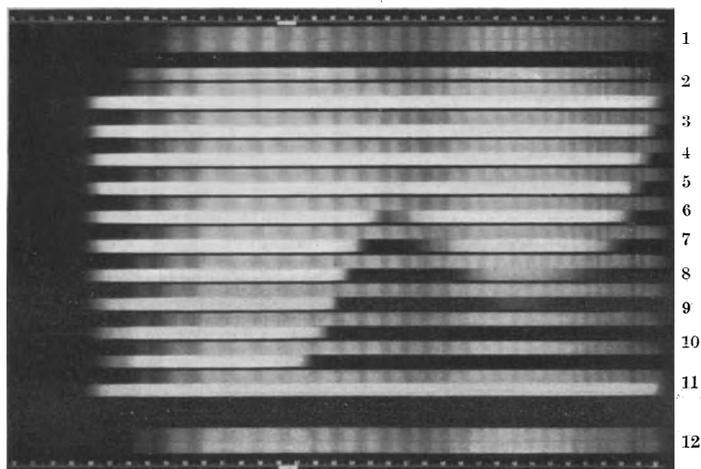


Abb. 2. Serienaufnahme des Absorptionsspektrums von Propentdyopentlösung in KOH, reduziert durch  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . Apparat und Aufnahmen bei Zeiss, Jena. Anordnung der Spektre je nach Schichtdicke in mm: Nr. 1: Prüfung der gleichmäßigen Ausleuchtung in beiden zu vergleichenden Spektren; Nr. 2: 1,0; Nr. 3: 1,7; Nr. 4: 2,8; Nr. 5: 4,6; Nr. 6: 7,7; Nr. 7: 12,9; Nr. 8: 21,5; Nr. 9: 35,8; Nr. 10: 59,8; Nr. 11: 110; Nr. 12: Dicke 1,0 mm zur Feststellung evtl. eingetretener Veränderungen; Nr. 13: Prüfung der gleichmäßigen Ausleuchtung der Strahlengänge.

Im folgenden wurde eine *Absorptionsmessung* vom Pentdyopent aufgenommen.

Als Versuchsanordnung wurde das „Zeissche Gitterspektroskop mit Camera“ benutzt. Die zu untersuchenden Flüssigkeiten wurden in 2 Balyrohre eingefüllt; das durch diese hindurchgesandte Licht wurde mit Hilfe eines Hüfnerkondensators auf dem Spalt des Spektrographen so vereinigt, daß die beiden zu vergleichenden Spektren lediglich durch eine feine Trennungslinie getrennt waren. Zur Lichtschwächung wurde der Doppelsektor nach GÜDE benutzt. Als Lichtquelle diente die Punktlichtlampe.

Auch hier wurde die wäßrige Propentdyopentlösung mit KOH alkalisch gemacht, wobei die vorher gelbbraune Farbe beim Zusetzen von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  in Rot überging. Von jeder Lösung wurden 10 Spektren mit logarithmisch abgestuften Schichtdicken von 1, 1,7, 2,8, 4,6, 7,7, 12,9, 21,5, 35,8, 59,8 und 100 mm aufgenommen.

Die Aufnahmen wurden entsprechend den Vorschriften der Zeisschen Gebrauchsanweisung Mess. 452/III ausgewertet. Die Ergebnisse sind in den Kurven Abb. 3 aufgetragen. Als Abszisse sind die Wellenlängen in ÅE, als Ordinate die Änderung von 10 g aufgetragen. Bei dieser Darstellung ist der Verlauf der Kurven unabhängig von Konzentration und Schichtdicke, in der die Untersuchungen vorgenommen wurden. Die Aufnahmen 1 und 2 wurden mit großer Spaltbreite und kurzer Belichtungszeit gemacht. Sie ergeben die

gleichen typischen Farbenkurven. Die geringe Verschiebung in der Höhe ist durch einen Konzentrationsunterschied bedingt.

Die Serienaufnahmen selbst geben nur das Absorptionsspektrum der vorher mit KOH versetzten Lösung wieder. Die Interferenzerscheinungen, die die Spektren zeigen, rühren von dem benutzten Gitter her, sie stören die Auswertung in keiner Weise.

#### 4. Wesen der Pentdyopentreaktion.

Man sieht aus unseren Photogrammen, daß das Spektrum kurz nach Anstellung der Pentdyopentreaktion näher an den Strich herangerückt ist (bei etwa 535  $m\mu$ ), wenn man nur  $NH_3$  zugesetzt hat, dies war besonders bei unseren Urinen der Fall.

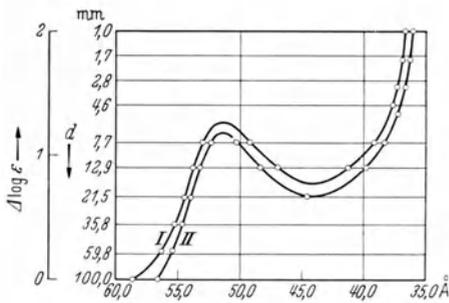


Abb. 3.

Unsere frühere Auffassung aber, daß es ein vom KOH bzw. NaOH verschiedenes Ammoniakspektrum gäbe bei 545—535  $m\mu$ , können wir in dieser Form nicht mehr aufrechterhalten. Wenn man nämlich zu Propentdyopent abgebautes Hämin in  $NH_3$ -Lösung einer anderen Reduktion als mit  $Na_2S_2O_4$  aussetzt, so findet sich noch keine Absorptionsbande. Außerdem zeigten die eingehenden Untersuchungen im FISCHERSchen Laboratorium, daß auch bei Reduktion von Pentdyopent in  $NH_3$  mit Natriumhydrosulfit stets das Natriumsalz und nicht ein Ammoniumsalz der Dioxymethene entsteht. Reduziert man nämlich mit anderen Mitteln, z. B. mit Ascorbinsäure, so bleibt die Rotfärbung aus. Dies war mir schon bei meinen ersten Untersuchungen aufgefallen. Zur Reduktion wählte ich deshalb stets  $Na_2S_2O_4$ . Ein Pentdyopent-Natriumsalz konnte von FISCHER in kristallisiertem Zustand isoliert werden. Eine Analyse der sehr hinfälligen Substanz war bis jetzt unmöglich.

Außer der Pentdyopentbande tritt hier noch eine schwache an der Grenze von Rot und Gelb auf.

Bei der Pentdyopentreaktion müssen nach FISCHER und v. DOBENECK zwei Vorgänge unterschieden werden:

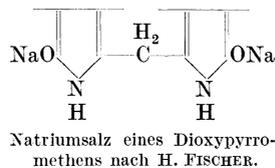
1. Erhitzen mit NaOH allein gibt Rotfärbung. (Dies ist der Fall z. B. bei den einfachen Oxyppyrollen.)

2. Alkalische Lösung und  $Na_2S_2O_4$ -Reduktion gibt Rotfärbung und ein typisches Spektrum bei 525  $m\mu$ .

Die erste Reaktion erklärt sich vermutlich folgendermaßen: Durch Erhitzen mit NaOH erfolgt intramolekulare Wasserabspaltung, es bildet sich Dioxypyromethen, welches in Analogie zum Verhalten des Anthrahydrochinonnatriums oder des Phenophthaleins ein intensiv gefärbtes Natriumsalz gibt.

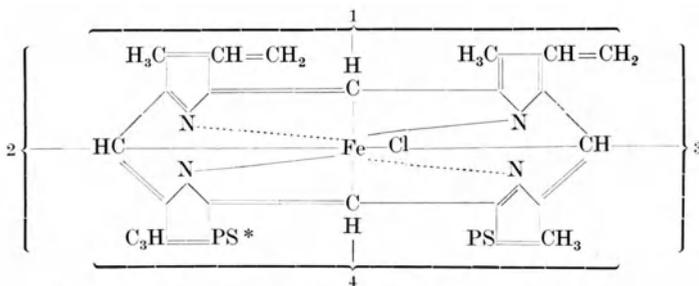
Die Rotfärbung bei 2 beruht vielleicht auf der Funktion des NaOH-Hydrosulfits in dem Sinne, daß eine Reduktion einer Oxy- oder Oxogruppe erfolgt.

Die von mir eingeführte Pentdyopentreaktion ist, wie FISCHER gezeigt hat, eine Gruppenreaktion. Sie ist nicht nur für das Hämpentdyopent und das aus unseren bekannten Gallenfarbstoffen (Bilirubin, Urobilin und Urobilinogen) auftretende Pentdyopent typisch, sondern auch, wie die FISCHERSchen Untersuchungen ergeben haben, für manche andere Pyrrolabkömmlinge (s. S. 16).



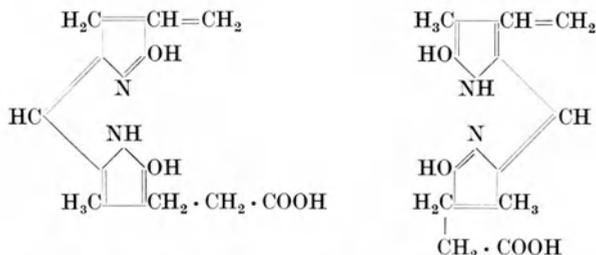
Die Aufspaltung des Hämins durch  $H_2O_2$  kann nach FISCHER an verschiedenen Methingruppen erfolgen. Durch Herausnahme von je 2 der 4 Methingruppen können 4 verschiedene Propentdyopente entstehen. Das erste ist basisch, und es unterscheidet sich von den sauren dadurch, daß es bedeutend länger in konzentrierten Mineralsäuren aufbewahrt werden kann, während bei den sauren die Pentdyopentreaktion mit konzentrierten Mineralsäuren sofort verlorengiht.

Bei der Untersuchung von *physiologischem* Propentdyopent erwies sich dieses (aus menschlichen und tierischen Gallensteinen entnommen) stets als sauer.



Abbaueschema nach FISCHER aus dem Hämin zu 4 Propentdyopenten.

\* PS = Propionsäure.



Dioxyppyromethenstruktur (beim experimentellen Häminabbau entstehend).

Wenn von FISCHER festgestellt wurde, daß bei dem experimentellen Häminabbau Dioxyppyromethene entstehen, so wurde von ihm dazu bemerkt, daß nach ihm ein freies Dioxyppyromethen (also ein eigentliches Pentdyopent) nicht existiert. Dieses geht durch Wasseranlagerung sofort in den Verbindungstyp des *Propentdyopents* über. Künstlich stabilisiert werden kann es durch Kompleksatzbildung mit in Methanol gelöstem Zink oder Kupferacetat (FISCHER). FISCHER faßt das Propentdyopent als ein „Dioxycarbinol“ auf.

Gerade die Reaktion des Hämoglobins auf  $H_2O_2$  (im Gegensatz zu den Porphyrinen z. B.), aber auch, wie wir sehen werden, zum Stercobilin, erweist die gewaltige Sonderstellung, die der physiologische Blutfarbstoff beim Abbau einnimmt, und wir können auch hier wieder auf unsere These hinweisen, daß die Hämine eine spezifische Empfindlichkeit gegenüber  $H_2O_2$  haben, die einerseits durch ihre katalytische Eigenschaft erhöht ist, andererseits durch die Katalase — als Blutfarbstoffschutz —, wie wir noch sehen werden, ausgeschaltet wird.

### 5. Abbau des Myoglobins zu Propentdyopent.

Die Blutfarbstoffabbaufrage spielt aber noch nach anderer Richtung hin eine große Rolle und läßt auch hier wiederum das Problem der Blutmauserung in einen Zusammenhang zur Pentdyopentfrage treten.

Bekanntlich liegt der Unterschied zwischen dem Blut- und Muskelfarbstoff (Myoglobin) der Hauptsache nach nur in der Eiweißkomponente. Es war nun von großer Bedeutung, als MELDOSI, SIEDEL und MÖLLER im Stuhl von Patienten mit progressiver Muskeldystrophie ein Pigment fanden, das eine außerordentliche Ähnlichkeit mit der obenerwähnten Substanz zeigte, die FISCHER vor vielen Jahren als „Körper II“ bei der Reduktion von Rohbilirubin mit Natriumamalgam fand. Nun konnte von ihnen mit Hilfe dieses Substrates die Konstitutionserörterung des Myobilins auf Grund von neuen Erkenntnissen wieder aufgenommen werden. *Es besteht danach eine nahe Verwandtschaft zwischen dem Propentdyopent und diesem bei Muskeldystrophie auftretenden Pigment.*

Myobilin, wie es die Autoren nennen, ist nun kein freier Gallenfarbstoff, sondern ist kombiniert mit Eiweiß und ausgezeichnet durch spontane Fluoreszenz. Der letzten Endes zugrunde liegende Farbstoff soll Bilifuscin sein, ein Gallenfarbstoff, der im Jahre 1864 von STÄDELER aus Gallensteinen gewonnen werden konnte. Bilifuscin ist aber nach SIEDEL und MÖLLER an sich schon dem Rohbilirubin beigemischt und die Muttersubstanz des Körpers II. Es wird angenommen, daß Bilifuscin, genau so wie Bilirubin, Vinylgruppen enthält, die bei der Hydrierung mit Amalgam in Äthylreste übergehen. Deshalb wurde von den genannten Autoren, weil die Farbstoffkomponente des Myobilins Äthylreste in der B-Stellung trägt und in den Eigenschaften weitgehend mit Körper II übereinstimmt, der Name Mesobilifuscin für den Körper II eingeführt. Das mit ihm identische Myobilin gibt an sich die Pentdyopentreaktion noch nicht. Es handelt sich um ein Gemisch von 2 Dioxypyrrromethenen oder ein Polymeres. Die positive Pentdyopentreaktion dagegen geben nur die Trioxypyrrromethene. Erst bei der oxydativen Darstellung des Mesobilifuscins erhält man dann farblose Zwischenprodukte, die eine intensive Pentdyopentreaktion ergeben.

Es besteht nach FISCHER kein Zweifel, daß solche Verbindungen, die außerdem auch wasserlöslich sind, in Form ihrer Vinylverbindungen den von K. BINGOLD bei gewöhnlichem Blut und bei ikterischem Harn beobachteten Pentdyopentreaktionen zugrunde liegen. Die beiden Autoren unterstreichen die Wichtigkeit ihrer Ergebnisse mit dem Hinweis, daß die Einbeziehung dieser neuen natürlichen Abbauprodukte bisher bei allen Untersuchungen physiologischer Art, insbesondere über die Blutfarbstoffbilanz, unberücksichtigt gelassen wurde.

## 6. Darstellung des Pentdyopents aus Bilirubin (Uropentdyopent).

Als ich meine Versuche auch auf Urine ausdehnte, zeigte es sich, daß alle bilirubinreichen Harne bei Zusatz von Kalilauge und  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  und Erhitzen neben der Verdunkelung durch Bilirubin oder Urobilin den Pentdyopentstreifen aufwiesen. Klar tritt dieser in Erscheinung, wenn man einem Ikterusharn  $\text{NH}_3$  zusetzte und mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  oxydierte, wobei die bierbraune Farbe heller Urinfarbe wich; dann verschwanden die Banden des Bilirubins und Urobilins und das Pentdyopentspektrum blieb um so schärfer allein bestehen. Daß sich Gallenfarbstoff durch  $\text{H}_2\text{O}_2$  entfärben ließ, erkannte ich zuerst 1929 [Klin. Wschr. 29 und Fol. haemat. (Lpz.) 1933, 22]. Das Umsetzungsprodukt war mir damals noch unbekannt. Als ich dann beobachten konnte, daß sich jeder Urin, der in reichlichen Mengen Gallenfarbstoff enthielt (bei schweren Ikterusfällen), bei Zusatz von  $\text{H}_2\text{O}_2$  entfärben ließ und daß diese Probe danach um so reichlichere Mengen

Propentdyopent aufwies, wandte ich mich an Herrn Geheimrat FISCHER in München, der mir mitteilen konnte, daß auch reiner Gallenfarbstoff, Urobilin und gewisse Pyromethene bei der Oxydation mit  $H_2O_2$  die Pentdyopentreaktion ergeben würden.

Bei Durchsicht der Originalarbeit von STOKVIS aus dem Jahre 1870 erwies es sich, daß dieser Autor schon damals aus Bilirubin sein „reduzierbares Nebenprodukt“ gewonnen hatte.

Bei meinen weiteren Untersuchungen fand ich, daß auch Bilirubin, Urobilin und Urobilinogen schon bei kräftigem Schütteln an der Luft Pentdyopentreaktion ergeben würden.

Der Nachweis wird folgendermaßen geführt:

Etwa 10 ccm Urin eines bierbraunen ikterischen Harns werden mit etwa 1—2 ccm Ammoniak versetzt und gekocht. Es fällt dann ein Niederschlag in Flocken aus, den man abfiltriert. So gewinnt man eine klare, durchsichtige, die spektroskopische Untersuchung nicht störende Lösung. Ist Urobilin in reichlichem Maße vorhanden, so macht sich das jetzt bei der Untersuchung schon bemerkbar in dem sog. alkalischen Urobilinstreifen, der eine mehr oder weniger starke, nicht immer sehr typische Verschattung bei  $510 m\mu$  erzeugt. Versetzt man diese aufgekochte Lösung mit etwas  $Na_2S_2O_4$ , so sehen wir bereits am rötlichen Farbumschlag, daß Pentdyopent vorhanden ist. Meist erscheint schon in einer geringen Schichtdicke (bei etwa 0,5 cm) der sehr typische Streifen mit dem Maximum bei  $525 m\mu$ .

Im allgemeinen empfiehlt es sich, in zweifelhaften Fällen zu der ammoniakalischen Urinlösung noch etwas Kalilauge hinzuzufügen. Es tritt dadurch der Pentdyopentstreifen meist viel klarer und abgesetzter hervor.

Dieser Befund fand seine Bestätigung in Untersuchungen von HANS FISCHER und bald danach auch von HULST und GROTEPASS von der HYMANS V. D. BERGHschen Klinik. HULST und GROTEPASS konnten mir mitteilen, daß der von uns als Pentdyopent benannte Körper unter der Bezeichnung „reduzierbares Nebenprodukt des Gallenfarbstoffs“ im Jahre 1870 dem holländischen Arzt STOKVIS bei seinen spektroskopischen Untersuchungen entgegengetreten war. Bis zu dem Zeitpunkt (1934), wo ich es bei meinen Hämoglobinabbauuntersuchungen selbst fand, war es nicht mehr Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Die holländischen Autoren erkannten uneingeschränkt an, daß es sich bei dem von mir beschriebenen „Pentdyopent“ um Arbeiten handelt, die völlig unabhängig von den Studien von STOKVIS, die sich nur auf solche am Bilirubin beschränkten, waren und daß ganz neue Wege auch zum Pentdyopent geführt haben. Trotzdem setzten sie sich für die Bezeichnung „reduzierbares Nebenprodukt“ ein. Es trifft nicht das Wesentliche der Sachlage, weil Propentdyopent ja tatsächlich kein Nebenprodukt ist, sondern *gleichberechtigt* mit Porphyrin, Bilirubin, Stercobilin und Mesobilirubinogen unter pathologischen Umständen — hauptsächlich Lebererkrankungen und -stauungen — auftritt und durch seinen Nachweis im Blut allgemeine Bedeutung hat. H. FISCHER hat sich ebenfalls für die Bezeichnung Pentdyopent entschieden.

Der Pentdyopentnachweis im Urin hat zu mannigfachen Erkenntnissen in physiologischer und klinischer Beziehung geführt, worauf noch näher eingegangen werden soll (s. S. 63). Hier sei bereits auf die Unterscheidungsmöglichkeit hingewiesen, die sich zwischen anhepatogen und hepatogen gebildetem Bilirubin ergibt.

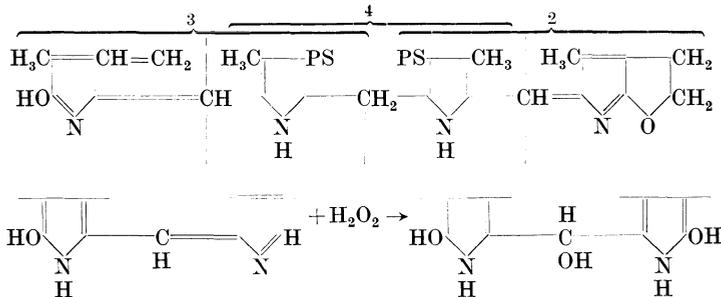
Nach Mitteilung von HULST und GROTEPASS zeigte es sich, daß ikterisches Serum mit direkter EHRlich-PRÖSCHERScher Reaktion schon vor Einwirkung von atmosphärischer Luft sofort größere Mengen von Propentdyopent enthält, während sich die oxydative Umsetzung im Serum mit indirekter Reaktion viel langsamer vollzog.

Dieser Befund bestätigt auf diese einfache Weise wiederum, daß die beiden Bilirubine durch eine verschieden schnelle Oxydation ausgezeichnet sind. Wie

dann die weiteren Untersuchungen von H. FISCHER ergaben, spielte *Bilirubin auch sonst eine entscheidende Rolle in der von mir aufgerollten Pentdyopentfrage.*

Wir haben schon bei unseren ersten Untersuchungen beobachten können, daß das Bilirubin noch leichter zu Pentdyopent zerfällt als das Hämin bzw. das Hämoglobin. Bei letzterem vollzieht sich die Oxydation so gut wie nur durch Peroxyd, während das Bilirubin schon bei Luftoxydation der Propentdyopentumsetzung anheimfallen kann.

Beim Abbau des Bilirubins zu Propentdyopent wird nach H. FISCHER die  $\alpha$ -Methinbrücke gewählt. Theoretisch können hier nur drei 2kernige saure Körper gebildet werden.



Diesen leichten Zerfall allein durch Luftsauerstoff — im Gegensatz zu Hämin — erklärt FISCHER aus der schwachen mittelständigen Methylengruppe, der schwächsten Stelle des Moleküls. Die Oxydation erfolgt unter Bildung von Biliverdin, wobei O<sub>2</sub> zu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hydriert wird und das Biliverdin unter Ameisensäurebildung zu Dioxypyromethenen bzw. seinen Hydraten zerfällt. Auch die Oxydation von Neoxanthobilirubinsäure ergibt auf gleiche Weise starke Pentdyopentreaktion.

### 7. Entstehung aus Urobilin.

Die Urobilinfrage hat neuerdings eine Komplikation dadurch erfahren, daß es 2 Urobiline bzw. Stercobiline und ebenso 2 Urobilinogene bzw. Stercobilinogene gibt. Stercobilin ist durch optische Aktivität ausgezeichnet, Urobilin ist optisch inaktiv. Im Harn tritt also neben dem optisch aktiven Stercobilin auch inaktives Urobilin auf, und so ist vielleicht für die Klinik von Bedeutung festzustellen, ob bei pathologischen Fällen (im normalen Harn sind Uro- und Stercobilin praktisch nicht vorhanden) der eine oder andere Körper der vorherrschende ist. Auch hier kann durch die Pentdyopentreaktion eine Unterscheidung getroffen werden, nur das optisch inaktive Urobilin gibt bei der Behandlung mit Wasserstoffsperoxyd im alkalischen Medium Pentdyopent, während das optisch aktive Stercobilin bei der Pentdyopentprobe nach erfolgter Oxydation sich negativ verhält.

Wie ich oben schon angedeutet habe, läßt sich der urobilinreiche Harn ebenfalls leicht durch H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Zusatz zu Propentdyopent oxydieren. Urobilin und Urobilinogen scheint aber besonders leicht schon durch biologische Vorgänge in Propentdyopent umzusetzen zu sein. Besonders sinnfällig konnten wir dies bei einem Patienten erkennen, der infolge eines Panzerherzens eine PICKSche Cirrhose bekam. Die Hautfarbe wies ein auffälliges Gelbbraun auf, ohne daß im dunkel

gefärbten Urin etwas anderes als Urobilin bzw. Urobilinogen festzustellen war. Dieser Urin wies den höchsten von uns beobachteten Gehalt von Pentdyopent auf.

Auf die Wichtigkeit der Pentdyopentreaktion in dieser Beziehung weisen insbesondere auch HULST und GROTEPASS hin. „Da bisher im Harn gesunder Menschen Pentdyopent nicht angetroffen wurde, ist die von BINGOLD beschriebene Reaktion von größerem Wert als die auf Urobilin, da ja das letztere fast immer, wengleich auch manchmal nur in Spuren, in normalem Harn vorkommt.“

Eine Einschränkung der dadurch gewonnenen Auffassung der leichten peroxydativen Umsetzung des Urobilins zu Propentdyopent mußte ich allerdings in der Tatsache ersehen, daß *bei der perniziösen Anämie trotz der starken Urobilinurie*, die (bei fehlender Bilirubinurie) zur Symptomatologie der BIERMERSCHEN Krankheit gehört, die Propentdyopenturie vermißt wurde, zum mindesten keinesfalls so stark wie bei der Urobilinurie anderer Genese in Erscheinung trat.

Diese Beobachtung machten auch HULST und GROTEPASS bei den Harnproben zweier Patienten mit schwerer perniziöser Anämie, die sehr viel Urobilin im Harn hatten. FISCHER weist auf die Möglichkeit hin, daß bei der BIERMERSCHEN Anämie vielleicht nur das optisch aktive Stercobilin gebildet wurde. Gegenüber der früher von ihm angegebenen Kupferreaktion hält er zur Unterscheidung von Urobilin IXa und Stercobilin die Pentdyopentreaktion noch einfacher durchführbar. Mit ihrer Hilfe wird man sich durch einfache Bestimmung des Pentdyopentgehaltes vor und nach der Oxydation durch  $H_2O_2$  im Urobilinharn leicht orientieren können, wieviel Urobilin und Stercobilin darin enthalten ist.

Die Möglichkeit, einen Unterschied zwischen Urobilin und Stercobilin festzustellen, ist selbstverständlich prinzipiell wichtig. Es wird dadurch die Auffassung von H. FISCHER gestützt, daß diese beiden Farbstoffe nicht völlig miteinander identisch sind.

Eine weitere Fragestellung taucht auf, ob das Propentdyopent, das so leicht aus dem Bilirubin gebildet wird, auch aus dem Hämin direkt entstehen kann, oder ob es erst auf dem Umweg über das Bilirubin sekundär gebildet wird.

Dem Abbau von Blutfarbstoff muß nach FISCHER eine Dioxypyromethenstruktur zugrunde liegen, s. S. 12. Die Bildung von Dioxypyromethen sei hier als Zwischenstufe aufzufassen. Nimmt man ihre Entstehung aus Blutfarbstoff an, so muß man sich eine Herausoxydation von 2 Methingruppen vorstellen nach der von FISCHER aufgestellten Formulierung. Vorläufig ist aber die Frage deswegen nicht ohne weiteres zu entscheiden, weil ein ätherlösliches, basisches, dem natürlichen Ätiohämin I entsprechendes Propentdyopent nicht extrahiert werden kann. FISCHER neigt demnach der letzteren Ansicht zu.

### 8. Darstellung aus anderen Pyrrolabkömmlingen.

Als die Untersuchungen von H. FISCHER in seinem Münchner Laboratorium einsetzten, konnte er mit HABERLAND und A. MÜLLER zusammen feststellen, daß — wie oben schon angedeutet — die Pentdyopentreaktion eine Gruppenreaktion ist. Während einkernige Pyrrolderivate sich bei der Reaktion negativ verhielten, erwiesen sich zahlreiche oxydationsfähige Pyromethene und Oxypyromethene als positiv. Letzteres war der Fall bei 4kernigen Pyrrolfarbstoffen, so bei Hämin, Deuterohämin, Phyllohämin, Pyrohämin, beim sog. Petrifarbstoff

(Fall von kongenitaler Porphyrinämie), bei Bilirubin, Mesobilirubin, bei Pyrromethenen wie Neoxanthobilirubinsäure, Xanthobilirubinsäure usw.

Die Reaktion war negativ bei normalem Harn, Harnfarbstoff, Hämaminsäure, Methyläthylmaleinimid, ferner bei allen im FISCHERSchen Laboratorium untersuchten Pyrrolen, Oxypyrrolen und Diphyrryläther, Porphyrinen (Proto-, Ätio-, Phyllo-, Deutero-, Mesoporphyrin), Methylechlorophyllid, des weiteren bei Pyrroketonen, Kreatinin, Harnstoff, Eiweiß, Pepton Witte, Farbstoff der gelben Lupine, ferner bei zahlreichen Methenen usw.

Von FISCHER konnte unter den oxydierfähigen Oxypyrromethenen ein krystallisierter Ester als Dibenzoylverbindung isoliert werden, der durch intensive Pentdyopentreaktion ausgezeichnet war.

„In Übereinstimmung geben auch Amino-, Oxy- und Diamino-Pyrromethene nach Behandlung mit salpetriger Säure eine intensive Pentdyopentreaktion. Unter den Bilirubin-derivaten sind Biliverdin sowie Glaukobilin in Pentdyopent überführbar, während Stercobilin sich negativ verhält.“

## II. Mechanik des biologischen Umsetzungsprozesses vom Blutfarbstoff zu Propentdyopent.

In dem Wechselspiel des Katalysatorensystems, das sich bei der Oxydation von Hämoglobin zu Propentdyopent vollzieht, muß zuerst die *Rolle der Katalase* klargestellt werden.

Während sich der Einwirkung von  $H_2O_2$  auf unpräpariertes Vollblut als nahezu unüberwindlicher Gegner die Katalase entgegenstellt, tritt bei der Reaktion Hämin (in alkalischer Lösung) und Hydroperoxyd relativ rasch und ohne Umwege als Endprodukt das Propentdyopent zutage. An der Ausflockung von Eisenhydroxyd erkennt man schon äußerlich die Umsetzung.

Der Gedanke, daß dort, wo in großem Maße eine Abwehr in besonderer Form vorhanden ist, auch ein besonderer Feind lauern müsse, mit anderen Worten, daß das ausschließlich auf Zersetzung von  $H_2O_2$  gerichtete Katalaseferment auch vor der Gefahr des Hydroperoxydes schützen müsse, ist zwar hie und da erwogen worden, aber ebenso schnell ist man von ihm wieder abgewichen.

### 1. Die Katalase in ihrer Bedeutung als Blutschutzferment zur Verhütung der peroxydativen Zerstörung des Blutfarbstoffs zu Propentdyopent.

Hier sei vorausgestellt, was bis vor kurzem über das Wesen der Blutkatalase bekannt war:

In seinem Referat über die Katalase betont RUSKA:

„Der Annahme, daß die Blutkatalase etwas Zufälliges, Bedeutungsloses sei, stünden gegenüber die gesetzmäßigen Veränderungen unter abnormen Bedingungen und die Konstanz, mit der jede Tierspecies an dem ihr eigenen Katalaseindex festhält.“

An anderer Stelle wird die Erwägung, ob die Katalase nicht als Rest aus der Entwicklungszeit der Zelle im Knochenmark zu deuten sei, in welcher vielleicht eine stärkere Atmung vorhanden war, als unbefriedigend aufgegeben. Solche „Reste anzunehmen, ist schon in der Morphologie sehr gewagt, noch viel mehr in der Biologie“.

Wenn hier einige Sätze wiedergegeben werden von Autoren, die sich ganz besonders in das Problem der Enzyme vertieft haben, so soll dadurch gezeigt werden, auf welchem unsicherem Boden man sich hier auch jetzt noch bewegt, und wie schwer es bislang war, eine befriedigende Erklärung für das Vorhanden-

sein der Blutkatalase zu finden. Daß  $H_2O_2$  in katalasereichen Blutkörperchen entstehen müsse, war von vornherein unwahrscheinlich, denn die Atmung des reifen Erythrocyten ist so gering, daß eine  $H_2O_2$ -Bildung kaum zu erwarten ist. Aber immer tauchte der Gedanke wieder auf. Schon Mitte des vorigen Jahrhunderts sagt SCHÖNBEIN: „Entstünde bei der Respiration im Blute kein Wasserstoffsperoxyd, so sieht man in der Tat nicht ein, wozu die Blutkörperchen das Vermögen besitzen sollen, jene Verbindung zu zerlegen.“

Auch in der „Einführung in die chemische Physiologie“ von LEHNARTZ 1939 findet sich keine befriedigende Erklärung:

„Wozu die Katalase in aerob lebenden Zellen dient, ist noch nicht sicher bekannt, da ja keine Anhaltspunkte vorliegen, daß bei der physiologischen Atmung Wasserstoffsperoxyd gebildet wird.“

ZEILE äußert sich in seinem Referat 1933 über die häminartigen Fermente folgendermaßen:

„Das bei den Oxydationen gebildete  $H_2O_2$  mag durch Vermittlung der Peroxydase für weitere Oxydationen Verwendung finden, und die Katalase, die nach unseren bisherigen Kenntnissen keiner anderen enzymatischen Reaktion als der  $H_2O_2$ -Spaltung fähig ist, hätte die Aufgabe, die Konzentration des Hydroperoxyds in geeigneten Grenzen zu halten bzw. durch seine Zerstörung wieder molekularen Sauerstoff für die Oxydasen verfügbar zu machen.“

Aus allen Erklärungsversuchen geht hervor, daß eine Lösung dieses Problems nicht gefunden wurde. Man begnügte sich daher vorläufig damit, in mühevoller, zweifellos lohnender und erfolgreicher Kleinarbeit die Kinetik der Katalase, ihre Reaktion auf Temperatur, auf verschiedene Elektrolyten, auf Strahleneinwirkung, Wasserstoffionenreaktion usw. zu ergründen. Besonders vorgedrungen ist man, worüber noch zu sprechen sein wird, in der Erforschung der chemischen Struktur als komplette Eisen-Porphyrin-Verbindung (Hämin).

**Einfluß auf die Blutkatalase unter pathologischen Verhältnissen.** Von Untersuchungen, die über den Blutkatalaseindex angestellt wurden, berichten frühere Arbeiten von KÖPPE, VAN THIENEN, STRAUSS, RAMMELT, NISSEN, SEGALL, HÄNDEL, KORALLUS u. a. Sie wollen vor allem den diagnostischen Wert des Katalaseindex, besonders bei bestimmten Anämien, beweisen.

Ziemlich übereinstimmend wurde gefunden, daß der Katalaseindex bei perniziöser Anämie erhöht ist (Katalasezahl bezogen auf 1 Million Erythrocyten) (VAN THIENEN, STRAUSS und RAMMEL, BERG, MAGAT sowie TÖGEL). Bei sekundären Anämien war der Katalasegehalt niedriger. Es gibt aber Nachuntersucher, die auch diese Befunde anzweifeln; schließlich muß der Satz gelten: „Selbst wenn wir von allen pathologischen Änderungen des Katalasegehaltes im Blut absehen, so bleibt doch der Katalasegehalt des Blutes unverständlich hoch.“ (RUSKA.) Dieser Ansicht kann von unserer Seite aus nur zugestimmt werden. Es wäre noch zu erwähnen, worauf JUSATZ, TÖRÖK und seine Schüler hingewiesen haben, daß hohe Dosen der Vitamine B, D und C den Gehalt des Blutes an Katalase sehr stark erhöhen. Carotin, die Vorstufe des Vitamins „A“ und das Vitamin „A“ selbst erwiesen sich in bezug auf Steigerung der Blutkatalase als wirkungslos. Schon im Jahre 1934 machte TÖRÖK darauf aufmerksam, daß es möglich ist, durch die Feststellung des Blutkatalasegehaltes Rückschlüsse auf den Vitamin C-Gehalt zu ziehen. Er schloß dabei auf das Bestehen hormonaler bzw. durch das vegetative Nervensystem bedingter Einflüsse auf die Blutkatalase. Tatsächlich wurde diese Annahme durch weitere experimentelle Untersuchungen bestätigt.

*Man darf sich trotzdem der Tatsache nicht verschließen, daß ein geringes Mehr oder Weniger an Katalase für das Hauptproblem keine Rolle spielt. Wir bezweifeln, daß eine Herabsetzung oder Steigerung der Katalasezahl eine ausschlaggebende Bedeutung speziell für den Blutfarbstoffabbau darstellen könne. Der natürliche*

Katalase-Blutfarbstoffschutz ist an und für sich ungeheuer hoch. Eine Zerstörung durch  $H_2O_2$  kommt so gut wie nur bei völliger Ausschaltung der Katalase vor. Ein Fall, daß dies schon im strömenden Blut (innerhalb der Gefäße) nachweisbar wäre, ist mir noch niemals zur Beobachtung gekommen.

Wenn man aber das Blutkörperchen nicht in Beziehung zu  $H_2O_2$  bringt, denn für reinen Sauerstoff braucht die Katalase ja nicht zur Verfügung stehen, so wird die Frage: „Warum ist das Hämoglobin so überreichlich mit Katalase bedacht?“ nicht gelöst. Der Satz darf eben nicht lauten: „Entstände bei der Respiration im Blute kein Wasserstoffsperoxyd —“ (SCHÖNBEIN), sondern: „Würde das Blut auf seiner Bahn durch ein bestimmtes Organ nicht in außergewöhnlicher Weise an Ort und Stelle mit cellulär gebildetem  $H_2O_2$  in Berührung kommen, so brauchte es keinen Katalaseschutz.“ Es muß aber in einem solchen Organ zugleich die Gefahr bestehen, daß ebenda dieser Schutz eingebüßt werden kann. Wir werden unter Beweis zu stellen haben, daß wir solche Vorgänge in der Niere beobachten konnten.

1928 habe ich auf Grund meiner Untersuchungen, die bis 1926 zurückreichen — wie ich glaube zum ersten Male überhaupt —, *das Auftreten biologisch gebildeten Wasserstoffsperoxydes als ausschlaggebenden zerstörenden Faktor für den Blutfarbstoff einerseits und die Rolle der Katalase als Schutzstoff, der diese lebensbedrohliche Vernichtung verhindert, andererseits* unter Beweis stellen können.

Neuerdings fand meine Auffassung immer mehr Anerkennung. So bestätigte LEMBERG 1938 die Schutzfunktion der Katalase auch beim Abbau des Blutes zu Verdohaemochromogen bzw. Bilirubin, ebenso H. FISCHER, BARKAN, EDLBACHER und v. SEGESSER, HEUBNER, JUNG, ENGEL u. a. (s. auch S. 37). Meine These: Die Blutkatalase spielt gegenüber cellulärem  $H_2O_2$  eine lebenswichtige Rolle; sie dient als Schutz gegenüber peroxydatischen Einflüssen, wäre nunmehr folgendermaßen zu erweitern: Die Blutkatalase verhindert eine lebensbedrohliche Vernichtung des Hämoglobins, die darin besteht, daß letzteres neben anderen Umsetzungen vor allem einen oxydativen Abbau zu Propentdyopent erfährt.

**Komponenten des Katalasekomplexes.** Bei der Katalase, ebenso wie bei den anderen Oxydationsfermenten (Peroxydase, WARBURGS Atemferment, Cytochrom), handelt es sich nicht um eine einheitliche Substanz. Der eigentliche aktive Wirkstoff, die prosthetische Gruppe, ist, wie von KUHN, HAND und FORKIN sowie besonders von ZELLE und HELLSTRÖM durch spektroskopische Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, ein Hämin mit einem Eisen in 3wertigem Zustande.

Während die Bezeichnung „Hämin“ neuerdings allgemein ein chemischer Sammelbegriff für alle eisenhaltigen Pyrrolfarbstoffe geworden ist, wird die eigentliche alte Chlorverbindung, das „Bluthämin“, nunmehr Protohämin genannt.

*Das Fermenthämin ist aber nicht in selbständiger Form in der Lösung vorhanden, sondern an eine kolloidale Trägersubstanz verankert (WILLSTÄTTER).* Erst auf Grund dieser Bindung wird das Hämin spezifisch funktionsfähig. Seine Wirkung ist auf diese Weise um das Zehnmillionenfache gegenüber der des freien Protohämins gesteigert (zit. nach HAUROWITZ). Auf Grund der Trägersubstanz und wahrscheinlich noch anderer bis jetzt unbekannter Stoffe kann das Ferment erst in verschiedener Weise katalytisch sich entfalten, denn seine Wirksamkeit scheint weder in der Porphyrinkomponente noch im Metall zu suchen sein.

Hämone mit Kobalt, Nickel, Mangan oder Kupfer erhöhen nach HAUROWITZ nicht die katalytische Reaktionsfähigkeit. Diese Verschiedenheit (mag es sich um Peroxydase, Katalase, um das WARBURGSche Atmungsferment oder das Cytochrom handeln) scheint demnach in der Eigenart des kolloidalen, d. h. physikalischen Zustandes des lebenden Organismus zu liegen. Wir werden sehen, daß auf diese Trägerkomponente je nach Einwirkung physikalischer, in unserem Falle thermischer Art, bereits auf die Wirksamkeit der Katalase ein wesentlicher Einfluß ausgeübt werden kann.

Daß es sich um eine kolloide Substanz handelt, entnimmt man daraus, daß die Fermente nicht dialysierbar sind. Aber auch die Trägersubstanz allein ist nicht für die maximale Wirksamkeit der Katalase zuständig, es scheinen vielmehr noch gewisse Begleitstoffe die Wirkung zu beeinflussen. So werden gereinigte Fermente, im Gegensatz zu denen in rohem Zustande, bei der Adsorption von Tonerde zum Teil zerstört. Die Stabilität erhöht sich wieder, wenn bestimmte Stoffe (beim Invertin z. B. Hefegummi) zugesetzt werden (WILLSTÄTTER). Nach KRAUT und RUBENBAUER sollen Substanzen, welche die MILLONSche Reaktion geben, solche spezifische Träger sein.

Die Fermentreaktion wird also durch verschiedene Faktoren bestimmt: Nach der LANGENBECKSchen Auffassung unterscheidet man aktive und aktivierende Gruppen. Letztere reagieren nicht unmittelbar mit dem Substrat, sie bleiben während der Fermentreaktion völlig unverändert und wirken auf den Reaktionsverlauf nur mittelbar ein, indem sie der aktiven Gruppe die hohe Wirksamkeit verleihen, die für die Fermente charakteristisch ist.

Der Annahme, daß die Katalase sowohl im pflanzlichen wie im tierischen Organismus einheitlicher Natur sei, stellen sich die Resultate eigener Untersuchung widersprechend entgegen. Dabei müssen wir auf unseren eingangs vorangestellten Versuch zurückkommen:

**Unterschiedliche Eigenschaften bei den verschiedenen Tierarten.** Wenn man Menschenblut mit  $H_2O_2$  versetzt, so kommt es zu dem bekannten explosionsartig stürmischen Aufschäumen. Der dicht gefüllte Schaum bleibt wie eine Säule im Reagensglas stehen, und nach einiger Zeit setzt sich die etwas dunkler gewordene Blutflüssigkeit als unverändertes Oxyhämoglobin wieder zu Boden. Nicht das Blut ist angegriffen worden, sondern das  $H_2O_2$  ist unter Abspaltung von Sauerstoff zerstört worden.

Erhitzt man solche Menschenblutlösung auf  $72^\circ$ , so ist der Effekt (mit Ausnahme einer evtl. geringen Methämoglobinbildung) noch vollkommen der gleiche. Der Blutfarbstoff zeigt fast ausschließlich das Oxyhämoglobinspektrum; das  $H_2O_2$  konnte den Farbstoff noch nicht angreifen, es wurde auch hier wieder unschädlich gemacht, indem Sauerstoff abgespalten wurde.

Schon bei einer Erhöhung der Temperatur um etwa  $1^\circ$ , also auf  $73^\circ$ , tritt bei Zusatz von  $H_2O_2$  jedoch eine völlige Entfärbung der Blutlösung auf, und das vorher deutlich vorhandene Hämoglobinspektrum ist ausgelöscht, ein anderer Farbstoff ist spektroskopisch nicht mehr nachweisbar; dagegen ist nunmehr die Eisenreaktion positiv. Man kann also annehmen, daß das vorher komplex gebundene Eisen aus dem Blutfarbstoff herausgerissen würde. Wir betonten bereits, daß weder rauchende Salpetersäure, Schwefelsäure, Kalilauge noch andere reduzierende oder oxydierende Reagenzien derartig vernichtend bzw. entfärbend in so kurzer Zeit auf den Blutfarbstoff wirken wie das sonst für den normalen Blutfarbstoff so harmlose Hydroperoxyd.

Das Farbstoffmolekül war also vollkommen zerstört und die Reste des Abbaues ließen eine Identität mit dem Hämoglobin nur noch durch das Vorhandensein von freiem, 3wertigem Eisen vermuten.

Nicht ein durch die Erwärmung verändertes Hämoglobin, etwa durch Zerstörung oder Lockerung des Globins vom Farbstoffrest, ist es, das eine Zerstörung durch  $H_2O_2$  zuläßt, sondern es konnte festgestellt werden, daß auch chemisch unverändertes, *normales Oxyhämoglobin* im physiologischen Milieu durch Hydroperoxyd restlos zerstört werden kann. Ein solches Hämoglobin stammt aber nicht vom Menschen, sondern von gewissen Tierarten.

Das Blut von Enten, Gänsen und Sperlingen läßt sich z. B. — im Gegensatz zu Hühnerblut! — durch  $H_2O_2$  vollkommen milchweiß entfärben. Bei diesem Vorgang kommt es nur zu geringem Aufschäumen bzw. zur Abspaltung von Sauerstoff. Es zeigt sich also, daß ein solches Blut dem  $H_2O_2$  schon normalerweise kaum mehr Widerstand entgegengesetzt, so daß letzteres unmittelbar zerstörend auf den Farbstoff — der im Gegensatz dazu beim Menschen in so verschwenderischer Weise geschützt ist — einwirkt.

**Die Zerstörungstemperatur der Blutkatalase bei den verschiedenen Tierpezies gegenüber  $H_2O_2$ -Lösungen.** Ich habe in früheren Arbeiten darauf hingewiesen, daß jede Tierart für ihr Blut eine *bestimmte Zerstörungstemperatur* besitzt.

Unter Zerstörungsgrad des Blutes verstehe ich die Höhe der Temperatur, bei der der Katalasegehalt des Blutes dem  $H_2O_2$  nur wenig abspaltende Kraft entgegengesetzt, so daß das Blut zerstört werden kann.

Den Versuch stellten wir folgendermaßen an:

Ein Teil frischen Menschen- oder Tierblutes, das gut defibriert war, wird mit 2 Teilen 1 promill. Natrium-Silicat-Lösung versetzt und in etwa 10 Röhrchen zu je 2 ccm abgefüllt. In einem Wasserbad werden diese gleichmäßig langsam erwärmt, wobei man mittels Thermometer ständig die Temperatur des Wasserbades mißt.

Nunmehr prüft man in Abständen von je 1 Temperaturgrad ein Röhrchen nach dem anderen auf seine Entfärbbarkeit, indem man je 1 ccm seines Inhaltes mit je 2 ccm  $H_2O_2$  versetzt. Bei einem bestimmten Temperaturgrad schäumt die Lösung nicht mehr auf. Die braune Farbe schlägt nach einigen Minuten vollkommen in ein Milchweiß um. Gleichzeitig erlischt bei der spektroskopischen Untersuchung der vorher vorhandene Oxyhämoglobin- oder Methämoglobinstreifen, und die Auffindung eines anderen Farbstoffes auf spektrochemischem Wege gelingt vorläufig nicht mehr.

Im folgenden sei die Zerstörungstemperatur der verschiedenen Blutarten aufgeführt:

	Grad		Grad		Grad
Mensch . . . . .	73	Esel . . . . .	65	Ratte . . . . .	59
Orang-Utan* . . . . .	73	Hirsch . . . . .	64	Kaninchen . . . . .	58
Rind . . . . .	70	Renntier* . . . . .	63	Hunde . . . . .	50
Pferd . . . . .	69	Huhn . . . . .	65	Fische . . . . .	45—50
Gemse* } . . . . .	68	Schwein . . . . .	64	Taube fast bei Körperwärme	
Ziege } . . . . .		Löwe* . . . . .	61	Sperling } Erwärmung nicht	
Rehbock } . . . . .	68	Meerschwein . . . . .	60	Ente } nötig (Entfärbung	
Truthahn . . . . .		Katze . . . . .	60	Dachs } bei normaler Tem-	
Hammel . . . . .	67	Amsel . . . . .	60	Gans } peratur).	
Mufflon* . . . . .	67				

\* Manche Tierblutarten konnten erklärlicherweise nur einmal gemessen werden.

An oberster Stelle auf der Tabelle steht das Menschenblut mit der höchsten Zerstörungstemperatur. Entgegengesetzt sehen wir das Blut von verschiedenen Vögeln (Ente, Gans, Sperlinge), das unerhitzt und unverdünnt durch  $H_2O_2$  zersetzt wird. Schon etwas höher liegt die Temperatur der Taube, deren Blut sich erst bei 3—4facher Verdünnung entfärben läßt; merkwürdigerweise hat aber das Hühnerblut eine Zerstörungstemperatur von 65°. Auch das Säugetier-

blut verhält sich außerordentlich unterschiedlich. Verwunderlich erscheint es hier, daß der Hund eine Zerstörungstemperatur von  $50^\circ$  hat, das Rind dagegen eine solche von  $70^\circ$ , daß also zwischen diesen Zerstörungstemperaturen des Blutes ein Intervall von  $20^\circ$  liegt. Aber es gibt noch andere, nicht ohne weiteres erklärbare Befunde. Das Pferd z. B. hat eine Zerstörungstemperatur von  $69^\circ$ , der Esel von  $65^\circ$  und das Maultier, das in der Verwandtschaft beiden doch am nächsten steht, eine solche von  $62^\circ$ .

Eine Entfärbung zugleich mit Gasbildung mäßigen Grades bietet — wie wir eben betonten — das auf  $50^\circ$  erwärmte Hundeblut. Bei  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Zusatz geht die rote Farbe zuerst in eine tiefdunkle Farbe über. Man hat dabei den Eindruck, als ob anfangs durch eine starke Reduktion sämtlicher Sauerstoff dem Oxyhämoglobin entzogen worden sei. Der Oxyreduktionsprozeß, um den es sich hier handeln muß, geht aber so stürmisch vor sich, daß er sich in Einzelheiten spektroskopisch nicht kennzeichnet. Das Spektrum wird bei  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Zusatz momentan ausgelöscht. Zwischenstufen werden nicht sichtbar. Es könnte wohl möglich sein, daß der Vorgang sich sehr rasch über Verdohämochromogen vollzieht, welches das unerwärmte Hundeblut unter  $\text{H}_2\text{O}_2$  bei Zusatz von KOH entstehen läßt.

**Wiedergewinnung der Schutzkraft durch Zusatz geringer Mengen von Menschenblut.** Ein ganz anderes Bild bekommt man dagegen, wenn man zu einer durch Erhitzen oxydierfähig gemachten Blutlösung nachträglich *geringe Mengen frischer, nicht erwärmter Menschenblutlösung bringt*.

Gibt man z. B. zu 5 ccm Kochblutlösung oder zu einer auf  $50^\circ$  erwärmten Hundeblutprobe oder aber zu normalem Entenblut etwa 1 oder 2 Tropfen normalen Menschenblutes (wie ich festgestellt habe, genügen 0,025 ccm Blut) und fügt man zu 1 oder 2 ccm einer solchen Lösung gleiche Teile 3proz. Hydroperoxyds hinzu, so schäumt es entsprechend der in der geringen Blutbeimengung enthaltenen Katalase auf; die Entfärbung, d. h. die Oxydation bleibt nunmehr aber aus. Das ursprüngliche Spektrum bleibt unverändert.

Die Überlegung sagt aber, daß die Katalase von einem Tropfen Blut in einer Verdünnung von 5 ccm einer leicht entfärbbaren Lösung durch das  $\text{H}_2\text{O}_2$  erfahrungsgemäß (s. oben) zersetzt werden müßte, und daß das überschüssige Hydroperoxyd nun an den oxydierbaren Körper herantreten und ihn zerstören müsse. Es erscheint daher nicht ausgeschlossen, daß neben der Peroxyd zerstörenden Kraft der Katalase noch andere Faktoren in Betracht kommen, die schützend wirken.

**Abhängigkeit der Katalasewirkung vom Medium.** *Zweifellos nämlich ist die Schutzkraft des Blutes gegenüber Hydroperoxyd bei gleichem Druck außerordentlich abhängig von dem Medium, in dem sie wirken kann.*

Bringt man je 1 Tropfen defibrinierten Blutes in je 10 ccm Wasser bzw. 10 ccm nahezu blutfreien Menschenserums, so zeigt sich bei Zusatz von gleichen Mengen  $\text{H}_2\text{O}_2$ , daß die Serum-Blutlösung viel stürmischer aufschäumt als die Wasser-Blut-Lösung.

Daß es sich wirklich um eine große Differenz in der Sauerstoffabspaltungsfähigkeit zwischen beiden Lösungen handelt, ergibt schon die orientierende volumetrische Feststellung des frei werdenden Sauerstoffs. Versetzt man 2 ccm Blut mit 10 ccm der entsprechenden Lösungen und untersucht den entwickelten  $\text{O}_2$  in einem Gärungsröhrchensystem, so steigt die Kurve vom niedrigsten Wert

in Wasser (10—15 ccm O<sub>2</sub>) zum höchsten Wert in Galle (bis 100 ccm O<sub>2</sub>) an. Dazwischen liegen die Werte in Normosal (30—40 ccm O<sub>2</sub>), in Menschenharn (60 bis 70 ccm O<sub>2</sub>), in einer 2promill. Na-Silicat-Lösung (bis 90 ccm O<sub>2</sub>), in einer 5proz. Cholesterinlösung (bis 90 ccm O<sub>2</sub>) und in Menschenserum (bis 95 ccm O<sub>2</sub>). Auch dabei zeigt sich aber, daß die Schutzwirkung in den verschiedenen Lösungen verschieden lang anhält; am schnellsten entweicht die Wirkung der Silicat- und Wasserlösung, während sie in den anderen Lösungen relativ länger erhalten bleibt.

Es ist also nach diesen Resultaten ohne weiteres klar, daß Berechnungen anderer Autoren, die sich nur auf Blut-Kochsalz-Lösungen beschränken, für biologische Verhältnisse keinesfalls eindeutig sein konnten.

Mit dieser zwar groben, auf die Feststellung der Feinmechanik verzichtenden, zur Orientierung aber ausreichenden Methode, die ich 1929 näher beschrieben habe, läßt sich mit Sicherheit sagen, daß für die Schutzkraft des Blutes im Organismus noch gewisse Faktoren besonders günstig im Sinne einer Steigerung (Aktivierung) mitsprechen, die außerhalb des Körpers nicht in gleichem Maße in Betracht kommen.

Meines Wissens wurde der Einfluß des Mediums auf die Katalase nur hinsichtlich der Reaktion auf die verschiedensten Salze untersucht (JAKOBSEN, SENTER, SANTESSOHN). Dabei ergab sich, daß die Reaktionsgeschwindigkeit durch Nitrate, Bromate, Chlorate stark gehemmt wird, daß Chloride, Bromide etwas schwächer wirken, Sulfate, Sulfite und Hyposulfite dagegen geringere oder keine Wirkung haben. In meinen eigenen Untersuchungen versuchte ich mit Hilfe natürlicher Lösungen den Nachweis zu erbringen, daß die Katalasewirkung sehr viel ausgesprochener ist in bestimmten Körperflüssigkeiten, und daß diese Verhältnisse keinesfalls unberücksichtigt gelassen werden dürfen, wenn man überhaupt den Katalasegehalt außerhalb des Organismus feststellen will. Auch HAUROWITZ weist darauf hin, daß die Geschwindigkeit der Reaktionen vom Lösungsmittel wesentlich abhängig ist. Die Schnelligkeit der katalatischen Reaktion soll durch die der peroxydatischen (in Pyridin) übertroffen werden.

**Analoge biologische blutzerstörende Vorgänge bei Züchtung von Pneumokokken auf der Blutagarplatte.** Können diese mit Hilfe von 3proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gewonnenen Resultate auch für biologische Vorgänge Geltung haben? Hierbei müssen wir wieder auf den bakteriologischen Versuch (s. S. 6) zurückgreifen. Wir sehen, daß Pneumokokken auf der unerhitzten Menschenblutplatte einen Abbau des Oxyhämoglobins nicht bewerkstelligen können. Bringt man jedoch das entsprechende Blut vor dem Zusatz zu Agar auf seine Zerstörungstemperatur (s. S. 21), so können dieselben Pneumokokken genau dieselbe Blutzerstörung unter Eisenabspaltung und unter völliger Entfärbung des Blutfarbstoffes hervorrufen wie eine Wasserstoffsuperoxydlösung.

Dieser biologische Zerstörungsprozeß geht also streng parallel mit den Versuchen, die mit dem chemischen Reagens H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> angestellt wurden.

Demgemäß setzt eine gelbliche weiße Entfärbung des Blutagars im Kolonienbereich und in deren Umgebung zugleich unter Eisenabspaltung ein:

bei Erwärmung des Menschenblutes	auf 73°
„ „ „ Hammelblutes	„ 67°
„ „ „ Rinderblutes	„ 70°
„ „ „ Pferdeblutes	„ 69°
„ „ „ Truthahnblutes	„ 68°
„ „ „ Hundeblutes	„ 50°

Auf Enten-, Tauben- und Gänseblutagar geht die gleichartige Zerstörung des Oxyhämoglobins schon im unerwärmten Zustand vor sich.

Aus dieser Versuchsanordnung und aus ihren Resultaten entnehmen wir durch Analogieschluß, daß gewisse Bakterienzellen  $H_2O_2$  bilden können, mit dessen Hilfe sie jede Tierblutart, die man auf ihre Zerstörungstemperatur gegenüber der Katalase gebracht hat, abbauen können.

**Einwirkung der Zerstörungstemperatur auf die durch Adsorption isolierte Tierblutkatalase.** Diese Konstanz der Zerstörungstemperatur der Katalase der verschiedenen Tierblutarten zeigte sich auch dann, als wir die Blutkatalase jeweils durch Adsorption an Kaolin von den Erythrocyten isolierten. NOTHHAAS ging dabei an meiner Klinik folgendermaßen vor.

Das Blut wurde gleich nach der Entnahme defibriniert und das Plasma abzentrifugiert, da dasselbe nach MADINAVETTIA, WILLSTÄTTER und POLLINGER, wenn es frei ist von Hämoglobin, keinerlei  $H_2O_2$ -spaltende Eigenschaften aufweist. Die roten Blutkörperchen wurden sodann mit 1proz. Kochsalzlösung 2—3mal gewaschen und hierauf mittels destillierten Wassers auf das ursprüngliche Blutvolumen gebracht. Das Stroma wurde darauf mit Kieselgur abzentrifugiert, da Kieselgur nur wenig Katalase adsorbiert. Man erhielt damit reinen Erythrocyteninhalt, aus dem nun die Katalase zu isolieren war. Wir erreichten dies durch die Adsorption der Katalase an Kaolin.

Die Erscheinung der Adsorption erklärt sich aus dem Kolloidcharakter, der allen Fermenten eigen ist. WILLSTÄTTER und EULER benutzten diese Erkenntnis zur Reindarstellung von Fermenten. MADINAVETTIA fand, daß Kaolin zur Katalase eine viel ausgesprochenere Affinität besitzt als Kreide. Mein Mitarbeiter NOTHHAAS konnte zeigen, daß sich durch wiederholte Kaolinadsorption sogar eine weitgehende Verarmung des Blutes an Katalase erreichen läßt.

Wir versetzten also den Erythrocyteninhalt mit Kaolin und mischten beides gut durch. Dieses Gemisch ließen wir 30 Minuten stehen, um es dann wieder mittels Zentrifuge zu trennen. Das überstehende Hämoglobin wurde entfernt und das Zentrifugat mit destilliertem Wasser so oft gewaschen, bis das Wasser nach dem Zentrifugieren vollkommen farblos erschien und, mit  $H_2O_2$  versetzt, keine Gasentwicklung mehr zeigte.

Es zeigte sich aber, daß das Kaolin manchmal neben der Katalase auch geringe Mengen Oxyhämoglobin adsorbiert hatte, das mittels 1promill. Natrium-Silicat-Lösung zusammen mit der Katalase eluiert werden konnte.

Unserer Forderung entsprechend, eine relativ reine, von Hämoglobin und sonstigen Beimengungen möglichst freie Katalase herzustellen, mußten wir nunmehr nachweisen, daß das gelegentlich noch beigemengte Hämoglobin so gering war, daß die dem Hämoglobin gehalt entsprechende  $H_2O_2$ -spaltende Kraft nicht ins Gewicht fiel.

Der Kaolinbrei wurde aus diesem Grunde in 1promill. Natrium-Silicat-Lösung aufgeschwemmt und dieses Gemisch durch ein hartes Filter filtriert. Dieses Filtrat ergab je nach der verwendeten Blutart spektroskopisch entweder nur ganz schwach angedeutete oder überhaupt keine Oxyhämoglobinstreifen.

Wie unsere Kontrolluntersuchungen gezeigt haben (Methodik bei NOTHHAAS), sind mindestens 96% der  $H_2O_2$ -spaltenden Eigenschaft auf Kosten der eluierten Katalase und nicht des Anteils der sehr geringen mit der Katalase zusammen eluierten Oxyhämoglobinreste zu setzen. Eine zweite Elution aus dem Kaolinbrei gab übrigens kaum mehr nachweisbare Mengen von Oxyhämoglobin.

Der Katalasegehalt selbst wurde indirekt durch Zurückfiltrieren des nicht zersetzten  $H_2O_2$  bestimmt. Wir bedienten uns hier also der genauesten Methode, die zur quantitativen Bestimmung der Katalase zur Verfügung steht und die in der Titrierung des unverbrauchten  $H_2O_2$  durch Kaliumpermanganat besteht. Die Methode ist von den meisten Autoren angewandt und empfohlen worden (SENER, EULER, WÄNDIG, STECHE u. a.).

*Die Bestimmung der Zerstörungstemperatur der adsorbierten Katalase führten wir folgendermaßen durch:*

Da die Erfahrung lehrte, daß die adsorbierte Katalase nicht immer sofort und so explosionsartig zu wirken imstande ist wie die Katalase im Vollblut, so daß eine Entscheidung

der Lage der Zerstörungstemperatur durch Beobachtung des Aufschäumens bei  $H_2O_2$ -Zugabe nicht immer möglich war, nutzten wir zum Sichtbarmachen des beim Eintritt der Zerstörungstemperatur auftretenden stärkeren Katalase die Beobachtung aus, daß in diesem Falle zugegebenes  $H_2O_2$  voll erhalten bleibt und in seiner ganzen Stärke entfärbend auf das Hämatin des Kochblutes einwirken kann.

Da das Kochblut erfahrungsgemäß an sich schon in geringem Grade peroxydspaltend wirkt, mußte in einem Vorversuch diejenige Menge  $H_2O_2$  festgestellt werden, die gerade ausreicht, um die zum Versuch verwendete Menge Kochblut zu entfärben. Ein derartiger Vorversuch gestaltete sich derart, daß 6—8 Reagensgläser mit  $\frac{1}{2}$ , 1,0, 1,5 usw. ccm  $H_2O_2$  und je 2,0 ccm Kochblut beschickt wurden. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde abgelesen und zum Hauptversuch diejenige Menge der  $H_2O_2$ -Lösung verwendet, die gerade die vollständige Entfärbung herbeizuführen vermocht hatte.

Die zur Verfügung stehende Menge des mit Katalase beladenen Kaolinbreies wurde gleichheitlich in 6 Reagensgläsern verteilt und die beschickten Gläser von Grad zu Grad derart im Wasserbad je 5—6 Minuten erhitzt, daß der Versuch einen größeren Temperaturbereich in der Gegend der jeweiligen, vorher von uns im Vollblut festgestellten Zerstörungstemperatur umfaßte, z. B. beim Menschen den Bereich von etwa  $68-74^\circ$  (Zerstörungstemperatur). Sodann wurde in jedes Röhrchen die im Vorversuch ermittelte Menge  $H_2O_2$  gegeben und nach 24 Stunden abgelesen. Die Wasserbadtemperatur desjenigen Röhrchens, das vor den völlig entfärbten am wenigsten erwärmt worden war, wurde als die gesuchte Zerstörungstemperatur angesehen. Wir verwendeten zu unseren Versuchen stets aus menschlichem Blut gewonnenes Kochblut.

*Beispiel.* Nachdem der Vorversuch ergeben hatte, daß  $2\frac{1}{2}$  ccm der vorrätigen 3proz. Peroxydlösung innerhalb 24 Stunden 2 ccm des verwendeten Kochblutes eben entfärbten, wurde der mit Katalase beladene Kaolinbrei gleichheitlich in 6 Reagensgläser verteilt. Sodann erfolgte die Erhitzung der Gläserserie, wenn es sich z. B. um Menschenblutkatalase handelte, auf  $68, 70, 71, 72, 73$  und  $74^\circ C$  im Wasserbad. Sodann wurden 2 ccm Kochblut und  $2\frac{1}{2}$  ccm der  $H_2O_2$ -Lösung zugegeben, gut geschüttelt und nach 24 Stunden abgelesen. Dabei ergaben sich für die aus menschlichem Blut gewonnene Katalase in 11 Versuchen folgende Zerstörungstemperaturen: 1 mal  $71^\circ$ , 5 mal  $72^\circ$ , 3 mal  $73^\circ$  und 2 mal  $74^\circ$ .

4 Versuche mit Hammelblut ergaben 2 mal  $66^\circ$  und 2 mal  $68^\circ$ . 4 Versuche mit Schweineblut ergaben 1 mal  $60^\circ$ , 2 mal  $62^\circ$  und 1 mal  $64^\circ$ . 4 Versuche mit Rinderblut ergaben 3 mal  $69^\circ$ , 1 mal  $71^\circ$ . 4 Versuche mit Pferdeblut ergaben 3 mal  $65^\circ$ , 1 mal  $71^\circ$ . 2 Versuche mit Hundeblut ergaben 1 mal  $51^\circ$ , 1 mal  $54^\circ$ . 2 Versuche mit Meerschweinchenblut ergaben 1 mal  $60^\circ$ , 1 mal  $62^\circ$ .

Einen Vergleich der Resultate mit den von uns festgestellten Zerstörungstemperaturen im Vollblut gibt folgende Tabelle:

Die Versuche wurden zu einer Zeit angestellt, als wir das Pentdyopent noch nicht nachweisen konnten. Spätere Untersuchungen ergaben, daß die Pentdyopentreaktion mehr oder weniger deutlich schon vor der völligen Entfärbung positiv sein kann. Das wesentlich stärkere Spektrum des Pentdyopents tritt erst

Adsorbierte Katalase aus	Zerstörungstemperatur	
	der adsorbierten Katalase	im Vollblut nach BINGOLD
Menschenblut . . . .	71—74	73
Hammelblut . . . .	65—68	67
Schweineblut . . . .	60—64	64
Rinderblut . . . .	69—72	70
Pferdeblut . . . .	65—71	69
Hundeblut . . . .	51—54	50
Meerschweinchenblut .	60—62	60

bei völliger Entfärbung auf, dann aber kaum mehr mit einem noch positiven Hämochromogenstreifen zusammen.

Ein Vergleich der Resultate mit den von mir am Vollblut festgestellten Katalasezerstörungstemperaturen und den Temperaturen der vom Blut losgetrennten Katalase ergab also einen weitgehenden Parallelismus. Dieses Ergebnis stützte die Annahme, daß bei der Zerstörungstemperatur eine Inaktivierung

bzw. eine Ausschaltung der Katalase erfolgt, so daß das Blut einem Abbau durch  $H_2O_2$  bis zum Propentdyopent unterliegen kann.

**Erklärungsversuche für die verschiedenen quantitativen und qualitativen Zusammensetzungen der Blutkatalase bei den einzelnen Tierarten.** Selbstverständlich mußte nun die Frage interessieren, worin diese offenkundigen Temperaturunterschiede begründet sind. Keinesfalls kann man sie mit den kernhaltigen Blutkörperchen der Vögel in Beziehung bringen, denn Hühner haben ja, im Gegensatz zu Enten, z. B. eine relativ hohe Zerstörungstemperatur.

Daß die Hämoglobine verschiedener Tierarten in ihren chemischen und optischen Eigenschaften verschieden sind, war schon früher erkannt. Es fanden sich Verschiedenheiten im Schwefelgehalt, in der Sauerstoffdissoziationskurve, in der optischen Aktivität der Oxyhämoglobine (SCHÖNBERGER). Aber auch diese Unterschiede geben keine Erklärungsmöglichkeit.

EHRlich hatte bei seinen Studien über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus zwar die Beobachtung gemacht, daß die Sauerstoffsättigung der Organe der verschiedenen Tierarten verschieden ist. Diese geht aber nicht mit dem von uns festgestellten Katalasegehalt parallel.

BATELLI hatte ebenfalls erkannt, daß große Unterschiede zwischen dem Katalasegehalt bestimmter Tierarten bestehen. Das Blut der Vögel soll nicht einmal den 100. Teil des katalatischen Vermögens von Natternblut haben. Auch das Gewebe ein und derselben Tierart weist große Unterschiede im katalatischen Vermögen auf. *Eine Beziehung zur Zerstörung des Blutfarbstoffes hatten die früheren Autoren nicht gebracht.*

Auch von v. KRÜGER und SCHUHNECHT liegt eine Arbeit vor, in der über große Unterschiede des Katalasegehaltes selbst verwandter Tierarten berichtet wird.

Die Auffassung (s. bei RUSKA), daß Blutzellen von Vögeln, welche ein Hämoglobin enthalten, das bei vermindertem  $O_2$ -Partialdruck sehr rasch Sauerstoff abgibt, wenig Katalase enthalten würden; solche, die es schwer abgeben, wie die Erythrocyten von Kröten und Salamandern dagegen viel, läßt sich nicht mit meinen Feststellungen von der unterschiedlichen Zerstörungstemperatur in Einklang bringen.

Alle Erklärungsversuche, die man verallgemeinernd bisher für diese merkwürdigen Unterschiede im katalatischen Verhalten herangezogen hat, konnten nur wenig befriedigen. Die Tatsache, daß Hämoglobin durch  $H_2O_2$  einer über-raschend leichten Zerstörung anheimfallen müsse, sobald eine Ausschaltung oder Herabminderung des Katalasegehaltes erfolgt, war allen, die sich mit dem Wesen der Katalase befaßt hatten, entgangen. Zwar deckt auch diese Erkenntnis noch nicht die letzten kausalen Zusammenhänge auf, doch glauben wir aus neuen Untersuchungen entnehmen zu können, daß die Funktion gewisser Redoxsysteme bei den verschiedenen Tierspezies so different ist, daß bei der einen Blutart das Hämoglobin leichter oxydierbar sein muß als bei der anderen.

Die Abtrennung der bei den verschiedenen Tierarten thermodifferenten Träger-substanz vom Fermenthämin hebt den Schutz des Hämoglobins gegenüber der zerstörenden Kraft des Hydroperoxydes auf. Die Tierblutversuche lassen den oxybiotischen Zellstoffwechsel eher noch komplizierter erscheinen, und immer wieder taucht die Frage auf: Warum wird gerade durch thermische Einflüsse die Wirkung der Katalase wesentlich beeinflusst?

Es ist kaum anzunehmen, daß diese Hemmung das Fermenthämin entscheidend trifft. Nach ZEILE geht der Hämingehalt eines Katalasepräparates stets proportional der enzymatischen Aktivität, jedoch erwies sich die katalatische Aktivität zwischen freiem Hämin und reiner Katalase größenordnungsmäßig verschieden. Es besteht also ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Katalase-

komplex (Hämin und Trägersubstanz) und dem von seiner kolloidalen Substanz entblößten Ferment Hämin (s. auch S. 19).

Meine Versuche veranlassen mich zur Annahme, daß für die Verhinderung der Oxydationsfähigkeit des Hämoglobins durch  $H_2O_2$  weniger das Fermenthämin als seine Trägersubstanz von Bedeutung ist. Letztere scheint von physikalischen Einflüssen wesentlich abhängiger. Ihre Wärmeempfindlichkeit setzt bei den verschiedenen Tierblutarten die Katalase in ihrer Schutzkraft gegenüber  $H_2O_2$  entscheidend herab, ohne daß durch diese Schutzminderung an sich schon diejenige Katalasewirkung herabgesetzt zu sein braucht, die jeweils für die Oxydationsprozesse beim betreffenden Tierorganismus benötigt wird (s. oben).

Die Eiweißträgerkomponente, die, wie angenommen wird, bei jedem Ferment die Eigenart der verschiedenen katalytischen Wirkungen bedingt, rückt in ihrer Bedeutung gegenüber dem einheitlichen Fermenthämin in den Vordergrund. Es scheint, daß die Eiweißträgersubstanz bei den verschiedenen Tierblutkatalasen verschieden lose an das Hämin adsorbiert ist. Vorstellbar ist, daß das Auseinanderweichen der beiden Komponenten das Hämin seiner Hülle entkleidet. Steht das aktive Fermenthämin dann allein, so reicht seine katalatische Kraft nicht mehr aus, als Schutz für das Hämochromogen zu dienen, dessen Globin im Hämoglobin ebenfalls nicht entscheidend als Schutzkolloid in Betracht kommt.

Beim Enten- und Gänseblut wird die Trägersubstanz vermutlich schon durch Einwirkung des  $H_2O_2$  außer Wirkung gesetzt. Bei den anderen Tierblutarten ist vorher Wärmeeinfluß nötig. Nach Ausschaltung der Trägersubstanz, die, wie wir sehen werden (s. S. 43), auch durch celluläre Einflüsse (Niere) abgehängt werden kann, überwiegen dann fermentativ oxydativ steigernde Einflüsse.

Die reversible Spaltung eines Fermentes in Wirkungsgruppe und kolloiden Träger ist auf chemischem Wege 1934 THEORELL zum erstenmal gelungen. Im gegebenen Falle handelte es sich um das gelbe Ferment von WARBURG. Wenn eine salzfreie Lösung von dem gereinigten Ferment gegen verdünnte Salzsäure dialysiert wurde, trat eine Spaltung ein in Farbstoff- und Eiweißkomponente. Setzte er zum Eiweißkörper wieder die gelbe Wirkungsgruppe hinzu, so zeigte sich wieder die Wirkung des ursprünglich gelben Fermentes. Setzte er aber ein anderes, wenn auch sehr verwandtes, Substrat (Lactoflavin) hinzu, so zeigten sich wesentlich veränderte Verhältnisse.

THEORELL konnte auch die Leberkatalase in ein Protohämin und einen hochmolekularen Eiweißbestandteil zerlegen. Getrennt waren sie unwirksam, wieder vereinigt wirksam.

Aus meinen eigenen Versuchen, die bis 1927 zurückgehen, ließ sich erkennen, wie die Abspaltung der Trägersubstanz zugleich die Wirksamkeit des gesamten Fermentes aufhebt.

Wie wenig Gegenwirkung die Eisenkatalase im Bluthämin entgegenzusetzen hat, sehen wir an unserem oxydativen Häminabbauversuch. Zwar spaltet Hämin in  $NH_3$ -Lösung einen Teil des zugesetzten  $H_2O_2$  unter sichtbarer  $O_2$ -Entwicklung ab, im Fortgang der Reaktion wird aber auch diese katalatische Wirkung des Bluteisens aufgehoben, und das Farbstoffmolekül wird dann selbst schnell zu Propentdyopent abgebaut.

Wir sehen die gleiche unzureichende katalatische Wirkung des Bluthämins auch auf der Agarplatte, der man Häminkrystalle in 1 promill. Silicatlösung

zusetzt. Auch hier führen  $H_2O_2$ -bildende Bakterien die Abspaltung des Eisens am Hämatin durch.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

Das Neuartige, das wir aus unseren Untersuchungsergebnissen entnehmen, besteht darin, daß bei der Blutkatalase die Trägersubstanz sich bei den verschiedenen Tierarten außerordentlich thermolabil erweist. Der Eiweißkörper wird dadurch sehr leicht ausgeschaltet und der Blutschutzkörper infolgedessen selbst sehr bedroht. Der Schutz, der für das Blut unentbehrlich ist, muß bei den verschiedenen Tierblutarten recht unterschiedlich benötigt werden. Wahrscheinlich hat er oxydativen Einwirkungen zu entsprechen, zu denen die betreffenden Organe befähigt sind. Da dem Blute des Menschen in seinem Katalasekomplex ein besonders hoher Schutz zur Verfügung steht, so muß man schon aus diesem Grunde annehmen, daß bei ihm auch außergewöhnlich hohe Umsetzungsprozesse entgegenstehen. Durch celluläre Einflüsse kann die Niere bei besonderen Anlässen (Hämolyse) die Eiweißkomponente vom Fermenthämin abtrennen.

*Der Mechanismus: Blutfarbstoff, Ferment-Hämin-Trägersubstanz, Hydroperoxyd, Propentdyopentbildung erscheint dadurch nur noch interessanter.*

## 2. Pentdyopent als Indicator für das Auftreten zellbiologisch gebildeten Hydroperoxyds.

Der Abbau der zu Ketten verbundenen Kohlenstoffverbindungen vollzieht sich im Stoffwechsel in erster Linie katalytisch. Die Desmolasen, das heißt diejenigen Fermente, die dies bewerkstelligen, greifen — als Redoxasen — aufeinanderfolgend reduzierend und oxydierend auf die Verbindung ein. Ein solcher Biokatalysator führt also gekoppelte Reaktionen durch. Ihre Mitwirkung vermittelt durch die Zellatmung die Oxydation des zum oxydativen Abbau zur Verfügung stehenden Substrates. Bedeutsam ist die Reaktionsgeschwindigkeit dieses Vorganges. Der oxydierte Zustand des Redoxsystems muß schneller reagieren als der Sauerstoff, und der reduzierte muß durch Sauerstoff schneller oxydiert werden als das zu oxydierende Substrat (MICHAELIS).

**Mechanismus der biologischen Oxydation.** Der Mechanismus einer solchen biologischen Oxydation ist nicht einheitlich. Ohne weiteres wäre er klar, wenn die zu oxydierende Substanz allein mit dem Sauerstoff der Luft reagierte. Die biologischen Vorgänge zeigen aber, daß der molekulare Sauerstoff als solcher noch nicht reaktionsfähig ist, sondern erst durch fermentative Vorgänge reaktionsfähig gemacht wird. Die Reaktion zwischen  $O_2$  und H vollzieht sich erst über eine Reihe von Zwischenreaktionen.

Der Grundgedanke der WIELANDSchen Theorie vom Atmungsvorgang in der Zelle, der Reaktionen gewährleistet, wie sie die industrielle Chemie zumeist noch nicht oder nur teilweise mit den kompliziertesten Methoden nachzuahmen imstande ist, stellt nicht mehr den Sauerstoff in den Vordergrund, sondern postuliert — wenigstens intermediär — das Auftreten von  $H_2O_2$ . Das setzt für die celluläre Oxydation nicht eine  $O_2$ -Aufnahme des zu oxydierenden Körpers, sondern eine Aktivierung des Wasserstoffes voraus.

Dies geschieht durch Dehydrasen, die vorerst den abzuspaltenden Wasserstoff auflockern. Der zu oxydierende Körper gibt Wasserstoff ab. Die an Wasser-

stoff verarmte Verbindung wird aber trotzdem, ohne daß erneut Sauerstoff in sie eingetreten ist, reicher an diesem, wie nunmehr das prozentuale Verhältnis des Sauerstoffs zu den übrigen Elementen ergibt. Aber auch der Sauerstoff für sich stellt einen Acceptor für den Wasserstoff dar, d. h. er verbindet sich mit dem Wasserstoff und dehydriert so die betreffenden Substanzen. Er spielt also eigentlich nur eine passive Rolle.

Für die biologische Oxydation genügt nach WIELAND die katalytische Dehydrierung, d. h. aktiver Wasserstoff geht an atmosphärischen, molekularen Sauerstoff als Acceptor heran. Danach wäre anzunehmen, daß der Sauerstoff den Wasserstoff unter Bildung von  $H_2O_2$  aufnimmt. Dieses würde dann entweder zu 2 Molekülen  $H_2O_2$  reduziert werden können oder nach der Formel  $H_2O_2 - H_2O + O$  zerfallen.

Es nimmt demnach das Hydroperoxyd als Neben- oder Zwischenprodukt einen wesentlichen Platz in diesem Oxydationssystem ein, das als Vergiftungsfaktor bedeutsam werden müßte, wenn es nicht sofort fermentativ wieder ausgeschaltet werden könnte.

WARBURG vertritt demgegenüber die Auffassung, daß gewöhnlicher Sauerstoff nicht genügt. Dieser müsse vielmehr erst durch Fermente (zu aktivem Sauerstoff) vermutlich zu Peroxydsauerstoff *an den Eisensystemen der Zelle* aktiviert werden. Die Oxydation im Organismus könne demnach nur durch Verbindung mit Sauerstoff unter dem Einfluß von Fermenten als Katalysator vor sich gehen. Ein Stoff, der gegen Luftsauerstoff beständig ist, kann dadurch, daß das Fermenthämin (Fe 3) zum Fermenthämin (Fe 2) reduziert wird, oxydiert werden.

In welchem Bereich die eine und in welchem die andere der beiden Theorien Geltung hat, ist nach OPPENHEIM nicht ganz sicher. Heute wird ein vermittelnder Standpunkt angenommen, und man hält die beiden Ansichten nicht für unvereinbar, mag auch das Eisen der notwendige Katalysator für die biologische Oxydation sein, denn auch nunmehr könnte ja der Sauerstoff als H-Acceptor wirken und  $H_2O_2$  bilden. Man hat gegen die WIELANDSche Theorie ausgeführt, daß HCN die Atmungsfunktion der Zelloberfläche ausschaltete und die Oxydation organischer Säure vermittels Muskelsubstanz in Gegenwart von reichlichem  $O_2$  verhindert würde. Nach WIELAND könnte dies auch von einer Vergiftung der Katalase herrühren, wobei der Eisenkatalysator gebunden wäre und so eine Anhäufung von  $H_2O_2$  zustande kommen konnte. Die Möglichkeit eines Ineinandergreifens beider Prozesse betont insbesondere v. SCENT-GYÖRGY. Danach ist zum Ablauf biologischer Reaktionen sowohl eine Sauerstoffaktivierung nötig, die sich unter dem Einfluß eines Eisenkatalysators an der Zelloberfläche vollzieht, als auch eine Wasserstoffaktivierung im Sinne WIELANDS.

Der WIELANDSchen Theorie setzten sich von vielen Seiten Zweifel entgegen, denn in der Zelle konnte man ja  $H_2O_2$  nicht nachweisen. Die Erschwerung lag vor allem darin, daß die Katalase das Wasserstoffsuperoxyd der Zelle in *statu nascendi* unter Zerlegung in Sauerstoff und Wasser zerstört und somit dem Nachweis entzieht. Die im Reagensglas sich abspielende Reaktion, die die WIELANDSche Theorie stützt, hielt man im allgemeinen für eine Modellfunktion. Trotz allem kann man sich nicht vorstellen, daß auch die Aufgabe der Blutkatalase allein in der Spaltung des  $H_2O_2$  und in der Abgabe neuen Molekular-

sauerstoffs für die Reaktion des Atmungsfermentes erschöpft sei. Dieser Gedanke scheint schon deswegen abwegig, weil ja die Natur dem  $H_2O_2$  noch ein Ferment zur Verfügung gestellt hat in Gestalt der im Körper vorhandenen Peroxydasen, welche die Fähigkeit haben, das an sich schon starke Oxydationspotential des  $H_2O_2$  noch einmal zu einem „Überoxyd“ zu erhöhen.

**Peroxydbildung lebender Organismen.** Wir wollen im folgenden versuchen, einen Überblick zu geben, wie weit die Bildung von Hydroperoxyd in lebenden Organismen beweisbar ist. Es muß nochmals der eingangs erwähnte Modellversuch in Erinnerung gebracht werden:

Wenn man Pneumokokken auf einer gewöhnlichen, katalasehaltigen Menschenblutagarplatte austreibt, so erfolgt unter ihrem Wachstum keine besondere Umsetzung des Blutfarbstoffes. Wenn man jedoch dieselben Keime auf eine Blutplatte überimpft, der man durch Erhitzen die Katalase entzogen hat, so entfärben die gleichen Bakterienzellen das Blut, mögen auch noch andere Umsetzungsvorgänge sich dabei abgespielt haben. In demselben Maße also, wie das betreffende Blut seine Katalase einbüßt, kommt es unter der Pneumokokkeneinwirkung zur Entfärbung, Eisenabspaltung und zur Propentdyopentbildung.

Die Tatsache der völlig übereinstimmenden Resultate zwischen den Versuchen mit den Pneumokokken (also belebten Organismen) und den Versuchen mit 3proz.  $H_2O_2$ -Lösung sind meines Erachtens beweisend dafür, daß auch die Bakterienzellen die Zerstörung am Hämoglobin mit Hilfe von  $H_2O_2$  vollziehen, falls nur der allein gegen  $H_2O_2$  spezifisch abgestimmte Antagonist — die Katalase — ausgeschaltet ist.

Als meine bakteriologischen Studien mit Hilfe der Kochblutplatte erkennen ließen, daß bei dem Wachstum der Bakterien Hydroperoxyd als Nebenprodukt der biologischen Oxydation mit Hilfe von  $H_2O_2$  eine Rolle spielen müsse, ersah ich aus der ausländischen Literatur, daß auch andere Autoren (McLEAD und GORDON, AVERY und MORGAN, AVERY und NEILL, MARIO RIGONI und PAULY u. a.) eine Peroxydproduktion durch Pneumokokken festgestellt hatten.

*Der Nachweis gelang hier allerdings auf wesentlich andere Weise; an einen Zusammenhang mit dem Blutfarbstoffabbau dachten diese Autoren nicht. Die Tatsache, daß in der Hämoglobin-Abbaufolge biologisch  $H_2O_2$  eine ausschlaggebende Rolle spielt, konnte ich ebenfalls zum ersten Male 1928 feststellen und auch hier konnte später die Bedeutung vom peroxydatischem Sauerstoff für die Bildung von Verdohaemochromogen bestätigt werden, LEMBERG, BARKAN, FISCHER u. a. (S. auch S. 36.)*

McLEAD und GORDON konnten 1922 zeigen, daß Pneumokokken am besten in katalasehaltigen Nährböden wüchsen, weil hier die das Wachstum hemmende Substanz, das  $H_2O_2$ , durch die Katalase zurückgehalten würde. Die eigentliche Wirkung des unter dem Wachstum auftretenden  $H_2O_2$  haben sie nicht erkannt. Sie glaubten eher, daß durch die  $H_2O_2$ -Bildung Methämoglobin entstehe, wie z. B. bei grün wachsenden Streptokokkenstämmen. Den Widerspruch, daß in länger gekochtem Blut Pneumokokkenkulturen gedeihen, trotzdem hier doch die  $H_2O_2$ -Bildung durch die fehlende Katalase sich besonders entfalten könne, suchten sie damit zu erklären, daß hier noch unzerstörte Hämine genügend katalatischen Schutz für das Wachstum der Bakterien darstellen würden.

Nach McLEAD und GORDON (zit. nach MORGULIS) lassen sich die Bakterien in 4 Gruppen je nach ihrer katalase- und  $H_2O_2$ -erzeugenden Fähigkeit einteilen:

1. Anaerobier, welche außerordentlich empfindlich gegen  $H_2O_2$  und ganz frei von Katalase sind.

2. Organismen, welchen Katalase fehlt, welche Peroxyd produzieren und mäßig empfindlich gegen  $H_2O_2$  sind.

3. Organismen, welche in ähnlicher Weise empfindlich sind, welche aber kein Peroxyd erzeugen.

4. Organismen, welche Katalase erzeugen und in verschiedenen Graden empfindlich gegen  $H_2O_2$  sind. Zu dieser Gruppe gehören die meisten fakultativen Anaerobier. Diese können nur sehr geringe Mengen Sauerstoff vertragen, weil sie, sobald derselbe ihnen zur Verfügung steht,  $H_2O_2$  erzeugen, an dem sie zugrunde gehen, da ihnen die Katalase fehlt.

Auch AVERY und NEILL erkannten, daß anaerob gewachsene Bakterien rasch Peroxyd erzeugen, wenn sie mit Luft geschüttelt werden.

Ito konnte die Untersuchungen von McLEAD und GORDON bestätigen. Danach bildeten grüne Streptokokken keine oder wenig Katalase, hämolytische dagegen viel.

Interessant sind in dieser Beziehung eigene Resultate:

Setzt man zu dem vorher von seiner Katalase — durch Erwärmen — entblößten Blutnährboden Spuren wirksamer Katalase hinzu oder hat sich ein katalasebildender Keim (z. B. ein Staphylococcus) auf der Blutplatte eingeschlichen, so bleibt die Entfärbung aus. Durch die künstlich hinzugefügte Katalase hat der Blutfarbstoff wieder seine Schutzkraft sowohl gegenüber chemischem wie biologisch (bakteriell) gebildetem  $H_2O_2$  gewonnen.

Die ausgesprochen  $H_2O_2$ -bildende und demgemäß blutzerstörende Fähigkeit haben von vornherein die Pneumokokkentypen und der Streptococcus viridans; Typhus- und Colibacillen, Staphylokokken und andere Bakterien lassen sie stets vermissen. Hämolyisierende Streptokokken verschiedenster Herkunft, auch solche, die einwandfrei Scharlachtoxin bilden, können, auch wenn sie vorher auf dem Kochblutagar keine Aufhellung durch eine  $H_2O_2$ -Bildung erzeugten, durch mehrmaliges Weiterzüchten auf dem gleichen Nährboden ebenfalls zu einer Steigerung ihrer blutabbauenden Kräfte veranlaßt werden. Interessant dabei ist aber nunmehr, daß in dem gleichen Maße, wie sie auf dem katalasefreien Blutagar aufhellen, bei Weiterzüchtung auf gewöhnlichem Menschenblutagar nicht nur ihre so außerordentlich stark hämolyisierende Eigenschaft verlieren, sondern auch ihre Virulenz einbüßen. Sie zeigen dann ein mehr und mehr dem Streptococcus viridans ähnliches Wachstum.

Über die Wasserstoffsuperoxydbildung bei der Atmung von Milchsäurebakterien berichteten auch BERTHO und GLÜCK aus der WIELANDSchen Schule. Der Atmungsmechanismus ließ sich durch CO und Blausäure unterdrücken.

FROMAGEOT und ROUX haben  $H_2O_2$ -Bildung durch Bac. bulgaricus festgestellt.

Wenn eine sehr geringe Menge  $O_2$  in Kontakt mit den Bakteriensuspensionen stand, bildet diese neben der Vergärung des Zuckers  $H_2O_2$ . Dieses wird durch seine Reaktion mit Kaliumjodid und durch titrimetrische Bestimmung des in Freiheit gesetzten Jods mit  $\frac{n}{250}$  Natriumthiosulfit bestimmt.

Man könnte nun daran denken, daß es sich bei der Wasserstoffsuperoxydbildung durch Bakterien um einen Spezialfall handle, wir werden jedoch durch Analogieschlüsse zu beweisen versuchen, daß peroxydative Vorgänge auch in Organen vorkommen.

Über Oxydationssteigerungen durch das Zusammenwirken von Hämинеisen mit Peroxydase. Wenn oben zu beweisen versucht wurde, daß die thermische Einwirkung auf die Katalase besonders die Trägersubstanz trifft, so zeigten weitere Versuche, daß der Funktionsausfall der Katalase nicht nur ihren zugehörigen Blutfarbstoff schutzlos macht, sondern daß dadurch noch besondere Kräfte mobilisiert werden können, die nunmehr eine noch wesentlich gesteigerte Zerstörung am Hämoglobinmolekül entfalten können. Hierzu sind einige Vorbemerkungen nötig:

Wir haben aus unserem Versuch entnehmen können, daß für die Zerstörung des Blutes durch  $H_2O_2$ , das eine bislang kaum geahnte oxydativ zerstörende Wirkung auf das Blut ausübt, eine vorherige chemische Umsetzung zu nächstniedrigen Derivaten für die Vernichtung nicht erforderlich ist. Dieser Zerstörung des Blutes durch  $H_2O_2$  — als spezifisch wirkendes Agens gegen Hämoglobin — kann in einer derartigen Intensität und Reaktionsgeschwindigkeit ein Abbau unter Einwirken hochkonzentrierter Säuren oder alkalischer Lösungen nicht zur Seite gestellt werden.

Während wir nämlich in der Katalase einen Schutz gegen  $H_2O_2$  haben, hält das Blutfarbstoffgerüst das zentrale Eisen in außergewöhnlich schützender Weise fest und macht es gegenüber äußeren Einflüssen dadurch auffallend widerstandsfähig.

Zum Beispiel können wir erst durch starkes Erhitzen über  $80^\circ$  Methämoglobinbildung und durch Zusatz von Säuren und Alkalien eine Spaltung des Hämoglobins in Hämatin und Globin erzielen, also einen Blutabbau, der — chemisch gesprochen — nicht sehr weitgehend ist. STEUDEL und PEYSER und HAUROWITZ glauben sogar, daß es durch einen bestimmten Neutralisierungsvorgang zu einer Wiedervereinigung der prosthetischen Gruppe und der Eiweißkomponente kommen könne.

Nach R. HILL sind Oxyhämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin selbst gegen 30% Natronlauge sehr widerstandsfähig. Reduzierende Stoffe wie Hydrazin, Schwefelammonium und Ferrosalze vermögen lediglich das Oxyhämoglobin in reduziertes Hämoglobin überzuführen.

Erst das Eingießen von Blut in heiße Salzsäure bei  $150^\circ$  läßt über das Hämatin hinaus eine Abspaltung des Eisens vom Farbstoffkomplex in Form von Hämatoporphyrin entstehen, aber auch hier handelt es sich um Farbstoffkörper, die spektroskopisch noch nachweisbar und zu identifizieren sind.

Die konzentrierte Chromsäure führt zwar nur zur Hämatinsäure; über diese Abbau-stufen vollzieht sich aber der physiologische Abbau nicht oder nur zum ganz geringen Teil in merkbaren Mengen; er endet vielmehr mit schnellster Reaktionsgeschwindigkeit bei dem oben beschriebenen Propentdyopent; sein Auftreten beweist allein schon den Reaktionsmechanismus Hämoglobin—Katalase—Peroxydase—Wasserstoffsperoxyd.

**Autokatalyse des katalasefreien Hämoglobins zu Propentdyopent unter  $H_2O_2$ :**  
Die Annahme einer Verstärkung des Oxydationspotentials des Sauerstoffes am Eisen durch das Zusammenwirken des Atmungssystems — als Pyrrol-Eisen-Komplex, d. h. einer häminartigen Verbindung — mit den Peroxydasen wird durch folgenden Modellversuch gestützt, durch den wir beweisen wollen, daß die peroxydatische Kraft des Hämins als eisenhaltiger Katalysator so hoch einzuschätzen ist, daß es unter der Einwirkung von  $H_2O_2$  autokatalytisch sogar schließlich der Oxydation bis zum Propentdyopent anheimfällt. Das Porphyringerüst mit seinem für das Eisen besonders geschützten Bau wird dabei selbst zerstört.

Der Versuch wurde folgendermaßen unternommen:

Wenn man 2 ccm 3proz.  $H_2O_2$ -Lösung mit 10 ccm Methylenblaulösung (einer deutlich noch blauen, klaren Lösung) versetzt, so sieht man, daß die Lösung unverändert blau bleibt. Das  $H_2O_2$  kann das Methylenblau nicht zersetzen.

Methylenblau wird eben durch schwache Oxydationsmittel nicht entfärbt, nur unter der Reduktion kommt es bekanntlich zur farblosen Leukobase.

Nun wird zur gleichen Methylenblaulösung 1 Tropfen erhitzten Menschenblutes gegeben (1 Teil Vollblut wird mit etwa 5 Teilen Aqua dest. verdünnt und vorsichtig unter stetem Schütteln bis auf etwa  $80^\circ$  erwärmt und die nur wenig koagulierte Lösung filtriert). Setzt man zu dieser Lösung nunmehr  $H_2O_2$  hinzu, so wird die Methylenblaulösung entweder ganz entfärbt oder colorimetrisch kann bei konzentrierteren Methylenblaulösungen ein wesentliches Hellerwerden festgestellt werden.

Versetzt man eine entsprechend verdünnte Methylenblaulösung mit einem oder mehreren Tropfen gewöhnlichen Taubenblutes, so kommt es auch dabei unter der  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Einwirkung zur Entfärbung. Der Versuch ist ebenfalls beweiskräftig, er ist aber nicht so sinnfällig wie bei der Anwendung gewöhnlichen Menschenkochblutes, da auch das Taubenblut trotz seiner Entfärbbarkeit seine Katalase nicht völlig verloren hat, weswegen die Wirkung des  $\text{H}_2\text{O}_2$  einigermaßen beeinträchtigt werden kann.

Versuche, die mit blutfreiem Menschenserum, mit Eiter, mit Milch, mit Eiweiß (Albuminen und Globinen), mit frischem, unpräpariertem, also katalasehaltigem Menschenblut und mit vielen anderen (nicht grob adsorbierenden) Substraten durchgeführt worden sind, haben in keiner Weise zu gleichen Resultaten geführt. Am besten gelingt der Versuch, wie oben erwähnt, mit Menschenblut, dem die Katalase künstlich entzogen worden ist. — Es hat sich gezeigt, daß die Entfärbung in einem leicht alkalischen Milieu am besten gelingt, das selbstverständlich nicht schon für sich zur Leukobase führen darf.

Als Katalysator wird auch bei unseren Versuchen das Eisen, das bei der Blutfarbstoffoxydation frei wird, angesehen. Es scheint aber, daß es noch in einer bestimmten Bindung mit seinem Substrat sein muß, und es ist feststellbar, daß eine gleiche Menge freien Eisens nicht in gleich hohem Grade katalytisch wirken kann. Es handelt sich hier, wie wir annehmen, um einen gesteigerten Oxydationsprozeß: Katalase und Peroxydase wirken hier nebeneinander, letztere hat vor der ersteren das Übergewicht oder wirkt zeitlich vor ihr.

Blutlösungen, die durch  $\text{H}_2\text{O}_2$  vorher entfärbt wurden, wirken nicht mehr fördernd auf den Oxydationsprozeß ein. Man hat vielmehr den Eindruck, als ob nur während des Oxydationsprozesses am Blutfarbstoffkörper zugleich eine Mitooxydation des Methylenblaus auftreten würde.

Die gleiche Beobachtung macht man, wenn man als oxydationssteigerndes Agens nicht Kochblut, sondern *Häminkristalle* wählt. Solange diese nicht restlos durch das  $\text{H}_2\text{O}_2$  entfärbt sind, wirken sie oxydationssteigernd, und die Methylenblaulösung wird hell und klar, das  $\text{H}_2\text{O}_2$  wird unter dem Reaktionsverlauf zu einem außerordentlich starken Oxydationsmittel. Hat man jedoch vorher die Häminkristalle schon durch  $\text{H}_2\text{O}_2$  entfärbt, d. h. von ihrem gebundenen Eisen frei gemacht, so wirken sie nicht mehr oxydationssteigernd.

Aus dem Versuch und seinen Kontrollen können wir demgemäß entnehmen: Eine verdünnte Methylenblaulösung, die bei einem  $p_{\text{H}}$  von etwa 7—8 unter  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Zusatz unverändert blau bleibt, wird wasserklar entfärbt, sobald man einige Häminkristalle hinzusetzt. Der gleiche Vorgang, der nicht etwa in einer Reduktion (Leukobase), sondern in einer völligen Destruktion des Methylenblaus (Überoxydation) besteht, zeigt sich auch bei Zugabe von unverändertem Oxyhämoglobin, dem seine Katalase entzogen ist, oder von Blut, das (wie bei der Gans z. B.) an und für sich keinen Schutz gegen  $\text{H}_2\text{O}_2$  gewährt (s. S. 21). Das Hämin mit seinem noch komplexen Eisen facht erst das  $\text{H}_2\text{O}_2$  zu gesteigerter Oxydation an, als katalysierendes Agens fällt es aber schließlich selbst der oxydativen Zerstörung anheim. Es zehrt sich selbst auf, es hat seine peroxydatische Kraft zu seinem eigenen Abbau verwendet, der auch hier wieder nachweislich beim Propentdyopent endet.

*Die Oxydation muß also wirklich weitergetrieben worden sein und muß zu einer völligen Molekülzerstörung geführt haben.*

Auf solche „Überoxydationsprozesse“ ist schon von anderer Seite unter anderen Voraussetzungen hingewiesen worden, vor allem haben hier die interessanten Versuche von KARCZAG, die er mit Hilfe von Verbrennungskatalysatoren an Farbstoffen angestellt hat, aufklärend gewirkt. KARCZAG stellte folgenden Versuch an: Oxydiert man Guajaclösung mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  und mit Kupfersulfat als

Katalysator, so entsteht ein blauer Farbstoff, der bei Überschuß von  $\text{H}_2\text{O}_2$  seine Farbe verliert, „überoxydiert“ worden ist.

KARCZAG stellte weiter fest, daß bei geeigneter Auswahl des Katalysators sämtliche Farbstoffe ohne Rücksicht auf ihre Konstitution und ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften unter Entfärbung von  $\text{H}_2\text{O}_2$  oxydiert werden können. (Er arbeitete mit 2 ccm einer 0,005proz. Farblösung und fügte je 2 Tropfen einer 30proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung hinzu. Als Katalysatoren kamen je 1 Tropfen einer Ni-, Mg-, Co-, Pt- oder Fe-Lösung hinzu.)

Am bemerkenswertesten erscheinen seine Resultate, die er mit Hilfe *des Eisens als Katalysator* gewonnen hat.

Zwischen der Einwirkung des Fe-i-Eisens und des Fe-o-Eisens besteht nach ihm nur ein Unterschied in der *Kürze* der Entfärbungszeit. Die Reaktionen unter Fe-o-Eisen verlaufen z. B. viel schneller als unter Fe-i-Eisen. Es wird dabei außerdem das 2wertige Eisen zu höherwertigem oxydiert.

Diese Resultate, gewonnen mit Hilfe von Farbstoffen aus der Triphenylmethanreihe, die einen Ringschluß zwischen den 2 Benzolringen aufweisen, lassen sich aufklärend auf gewisse Erscheinungen übertragen, die sich *mir bei meinen Arbeiten mit dem Hämoglobinkörper* dargeboten haben. Man möchte sogar annehmen, daß eine biologische Einwirkung auf das Hämoglobinmolekül noch wesentlich intensiver sein kann, als es der chemische Modellversuch aufzeigt.

Erinnern wir uns der Tatsache, daß sich z. B. Entenblut oder auf  $50^\circ$  erwärmtes Hundeblood viel rascher entfärben ließ als Kochblut. Ich glaube, daß dies darauf beruht, daß im Entenblut, das ja unverändertes Oxyhämoglobin enthält, die Oxydation deswegen rascher vor sich geht, weil man im Hämoglobin — wie nunmehr angenommen wird — das 2wertige Eisen besitzt, während im Hämatin (Kochblut) das 3wertige Eisen den Ablauf der oxydativen Entfärbung etwas verzögert. Daß auch bei längerem Erhitzen des Blutes noch eine Zersetzung des Hydroperoxydes sichtbar zutage tritt, kann wohl ungezwungen als Hämineisen-Wirkung erklärt werden.

Daß der Prozeß nicht bei noch eisenhaltigen Körpern unter  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Einwirkung auf Hämin zum Stillstand kommt, sondern daß darüber hinaus ein zerstörender, entfärbender Prozeß in der Reaktion Hämin- $\text{H}_2\text{O}_2$  sogar eine besondere Hinfälligkeit des Hämins gegen Hydroperoxyd anzeigt, wurde zwar auch von KUHN und BRAUN sowie von EULER festgestellt, auf die dadurch auftretenden Derivate ist jedoch von ihnen nicht näher eingegangen worden. Nach HAUROWITZ handelt es sich dabei nicht um eine einfache Oxydation, sondern um eine peroxydatische.

„ $\text{H}_2\text{O}_2$  wird durch das Hämin-Eisen zunächst aktiviert und vermag das organische Gerüst des Hämins zu oxydieren. Bei den Co- und Mg-Salzen der Porphyrine unterbleibt die Aktivierung und damit auch die Zerstörung.“

Es wird nun deswegen auch erklärlich, weshalb uns der Abbau des Chlorophylls zu Propentdyopent nicht möglich war. Dies ist eben nur bei Anwesenheit des Eisenkatalysators möglich.

Noch fehlt der so nötige tiefere Einblick in das rein naturbedingte Geschehen, das sich bei der Bildung des Bilirubins und des Harnfarbstoffs, vollzieht. Immerhin haben sich in den letzten Jahren unsere Kenntnisse in dieser Beziehung wesentlich erweitert. Während wir uns früher mit der bemerkenswerten Tatsache ab-

finden mußten, daß im Organismus Gallenfarbstoff gebildet wird, und daß dieses Bilirubin und seine Oxydations- und Reduktionsprodukte in chemischer Beziehung außerordentlich nahe mit dem Hämoglobin verwandt sind, ist inzwischen manches unserem Verständnis näher gerückt. So wissen wir jetzt, wo die Einbruchsstelle in dem Hämoglobinmolekül gelegen ist, an der sich biologisch die Umsetzung zu Bilirubin abspielt.

Seit der Entdeckung des „grünen Hämins“ (Verdohämochromogen) gelingt es sogar, den in der Natur so überraschend leicht verlaufenden Umbau von Hämoglobin zu Bilirubin bzw. Hämatoidin im Reagensglas nachzuahmen (siehe S. 37).

Im Laufe unserer eigenen Untersuchungen konnte erkannt werden, daß beim bakteriellen Blutfarbstoffabbau in gewisser Beziehung ein Mißverhältnis auftauchte zwischen der Katalasemenge, die man einer Blutlösung zum Schutz gegen  $H_2O_2$  zufügen muß, und der Katalasemenge, die man Koch-Blutagar zum Schutz gegen Pneumokokken- $H_2O_2$ -Einwirkung beigegeben mußte. Aber auch hier zeigte sich, daß die belebte Substanz eben fermentativ mehr Schutz gewährt, als sie der Zusatz isolierter Katalase gewährleistet. So reicht die Katalasebildung einer Staphylokokkenkolonie gut aus, um in ihrem Umkreis eine Blutzeretzung zu verhüten. Sie stellt sich inmitten der entfärbten Blutmasse wie eine Insel mit braunem Hof dar.

Selbstverständlich handelt es sich bei diesen Vorgängen noch keinesfalls um Wirkungen und Gegenwirkungen, die quantitativ nach mathematischen Berechnungen erfaßbar wären, aber schon tut sich uns dabei ein verschlungenes Katalysatorensystem auf, das durch mancherlei Varianten in seiner Reaktion gehemmt oder gesteigert scheint.

Unter den oxydationssteigernden Einflüssen wäre vorerst das Hämoglobin selbst zu nennen, das nach WILLSTÄTTER eine peroxydaseähnliche Wirkung aufweist. Darauf beruht ja unsere Benzidin- und VAN DEENSEHE Guajak-Harzprobe zum Nachweis von Blut im Stuhl und Harn, wobei der Blutfarbstoff das  $H_2O_2$ -Benzidin unter Farbumschlag oxydiert. Hämoglobin ist übrigens nicht wirksamer als Hämin, Globin spielt dabei keine Rolle.

Schon MADELUNG konnte übrigens zeigen, daß die Oxydation von Benzidin in Benzidinblau entweder durch ein System Eisensalz- $H_2O_2$  oder mit defibriertem Blut- $H_2O_2$  ausgeführt werden kann. Freilich bleibt die reine Eisenkatalyse in ihrer Wirkung quantitativ hinter der des Hämin-Eisens zurück. Während die eisenfreien Porphyrinverbindungen die bedeutsame Eigenschaft der Fluoreszenz und Lichtsensibilisation haben, das der Eisenverbindung Hämin abgeht, kann es durch das Eisen nunmehr als hochgradiger Katalysator wirken. Als Hämin-Eisen ist es nach KUHN sogar etwa 1000 mal wirksamer als anorganische Eisenionen.

Zusammenfassend möchte ich glauben, daß durch das Zusammenwirken der Blut-Eisen-Katalyse und der im Blut enthaltenen Peroxydase die Oxydationen im Körper noch leichter als unter gewöhnlichen Umständen außerhalb des Organismus verlaufen; nur ist, wie meine Untersuchungen zeigen konnten, vorher die Beseitigung des Schutzkomplexes nötig. Dies scheint erreicht werden zu können, wenn nur die Trägersubstanz stillgelegt wird. Es ist klar, wie bedeutungsvoll diese sein muß. Fällt sie weg, so ist der Zerstörungsvorgang über die Norm gesteigert.

### 3. Weitere Abspaltungsprodukte aus dem Blutfarbstoff durch $H_2O_2$ .

- a) Grünes Hämin (Pseudohämoglobin, Verdohämochromogen, Sulfhämoglobin).

Nachdem wir zur Frage der verschiedenen Wirksamkeit des freien Fermenthämins und seiner Trägersubstanz Stellung genommen haben, müssen wir auf andere Umsetzungsprodukte bei der Reaktion Hämoglobin- $H_2O_2$  eingehen. Nachdem H. FISCHER und F. LINDNER 1926 aus Pyridin-Hämin-Lösungen, die sie mit Hefe versetzten und bei Luftzutritt längere Zeit erhöhten Temperaturen ( $40-50^\circ$ ) ausgesetzt hatten, einen blaugrünen, eisenhaltigen Farbstoff entstehen sahen, wandte sich das Interesse den grünen Blutfarbstoffen zu. 1930 beobachtete insbesondere WARBURG und NEGELIN die Bildung „grüner Hämine“ bei der Einwirkung von Sauerstoff auf reduziertes Hämin.

Nach WARBURG ist diese Verbindung nur beständig in Gegenwart von Pyridin, also abhängig vom Lösungsmittel des Hämins. Dabei wird ein sog. Parahämatin gebildet, da Häme und Hämine leicht mit N-haltigen Basen zu festeren Verbindungen zusammentreten. Im obigen Falle also mit Pyridin. Solche Verbindungen mit dem Hämin nennt man allgemein Hämochromogen. Sie haben alle das gleiche Spektrum. Der Porphyrinring wird dabei geöffnet, das Eisen nach LEMBERG aber nur gelockert. Ein Kohlenstoffatom zwischen 2 Pyrrolkernen geht dabei verloren.

HAUROWITZ konnte 1937 zeigen, daß Hämin in Pyridinlösung unter Bildung einer  $H_2O_2$ -Hämatin-Verbindung reagiert. KEILIN und HARTREE sowie STERN konnten auf spektroskopischem Wege auch Verbindungen der natürlichen Katalase (also des Fermenthämins) mit  $H_2O_2$  nachweisen. Da die Bildung solcher graugrüner Verbindungen reversibel ist, kann es sich nicht bereits um eine Oxydation des Hämins durch  $H_2O_2$  handeln, sondern um eine tatsächliche Anlagerung von  $H_2O_2$  an das Hämin-Eisen. Die Verbindungen sind, wie oben angedeutet, nur in Lösungen beständig und nicht isolierbar.

Das Verdohämochromogen spielt also bei dem intermediär auftretenden  $H_2O_2$  eine große Rolle. Dies war besonders dann feststellbar, als die gekuppelte Oxydation des Pyridin-Verdohämochromogens von LEMBERG durch Sauerstoff und der biologisch reduzierenden Ascorbinsäure durchgeführt wurde; aus Sauerstoff und Wasser entsteht mit Ferropyrindinhämochromogen  $H_2O_2$ . Die Ascorbinsäure verhindert die Oxydation des Ferroeisens zum Ferrieisen. Aus  $H_2O_2$  und Pyridinhämochromogen bildet sich ein an der -Methingruppe substituiertes Oxyhämochromogen. Voraussetzung für diese Reaktion ist die 2-Wertigkeit des Komplexeisens (zitiert nach ENGEL).

BARKAN hat 1937 gezeigt, daß man besonders bequem zu einem grünen Derivat des Hämoglobins gelangt, wenn man die Blutlösungen mit  $H_2O_2$  behandelt und gleichzeitig die Katalasewirkung durch Kaliumcyanid ausschaltet. Diese Versuche wurden neuerdings von JUNG aufgenommen und bestätigt.

Im Grunde genommen scheint, worauf besonders LEMBERG hingewiesen hat, für die Entstehung gleichzeitig verlaufende Oxydations- und Reduktionsprozesse notwendige Voraussetzung zu sein.

BARKAN sowie LEMBERG und seine Mitarbeiter konnten bei ihren Arbeiten über Abbauprodukte des Blutes von grüner Farbe feststellen, daß sie die gleichen Eigenschaften wie das Sulfhämoglobin haben, auf dessen Auftreten HOPPE-SEYLER 1863 bereits hingewiesen hat.

Die von LEMBERG dafür aufgestellte Bezeichnung Verdohämochromogen (statt Pseudo-hämoglobin von BARKAN) ist von HEUBNER besonders empfohlen, nur um die Vielzahl der Bezeichnungen auszuschalten.

**Beziehung des Verdohämochromogens zu Gallenfarbstoff.** Mit ihrem leicht abspaltbaren Eisen sollen die Verdohämochromogenverbindungen bei der Bildung der *Gallenfarbstoffe* eine Rolle spielen. Offenbar tritt die physiologische Oxydation des Hämoglobins zu Bilirubin auf einer Stufe auf, wo das Eisen sich noch in der Verbindung befindet, also noch ein eisenhaltiges Hämin vorhanden ist. Mit Porphyrin hat es demnach nichts zu tun, dieses tritt nicht bei pathologischem Abbau, sondern bei Aufbauprozessen frei auf (HAUROWITZ).

Der Vorgang ist nach LEMBERG folgendermaßen aufzufassen: Das in Pyridin gelöste, mit bivalent gebundenem Eisen ausgestattete Verdohämochromogen geht an der Luft in das Pyridin-Verdoparahämatin über. Wird mit Alkali das Pyridin abgespalten, so entsteht Verdohämatin und bei Reduktion mittels  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  Verdohäm, das mit verdünnter HCl Biliverdin ergibt. Biliverdin als Vorstufe des Gallenfarbstoffes wird unter Aufnahme von  $\text{H}_2$  in Bilirubin umgewandelt.

Noch nicht ganz geklärt ist, ob die Ringsprengung zeitlich vor der Abspaltung der Eiweißkomponente erfolgt. BARKAN nimmt an, daß die Ringsprengung, die auf  $\text{H}_2\text{O}_2$  in statu nascendi zurückgeführt wird, vor der Eiweißabtrennung entsteht. Er nennt den Vorgang: Fraktion des leicht abspaltbaren Eisens.

Auch DUESBERG glaubt, daß der Abbau seinen Weg nicht über das globinfreie Hämin nimmt, sondern daß der Ring geöffnet wird, bevor das Globin abgekuppelt ist. Er spricht hier von einem Bilirubinglobin. Wird das Hämoglobin der schützenden Hülle der Erythrocyten beraubt, so ist es der sofort einsetzenden Zerstörung preisgegeben. Der Abbau entsprechend vorbereiteten Hämoglobins, das nach DUESBERG nicht über Hämatin geht, sondern direkt am Hämoglobinmolekül einsetzt, scheint ebenso rasch biologisch vor sich zu gehen wie der Abbau von katalasefreiem Hämoglobin oder Bilirubin zu Propentdyopent.

LEMBERG dagegen sieht in der vorhergehenden Denaturierung des Globins die erste Stufe des Abbaues, so daß das Hämochromogen für die Oxydation frei steht. *Immer ist dann die Gegenwart von  $\text{O}_2$  nötig, und immer konnte die gleichzeitig erfolgende Bildung von  $\text{H}_2\text{O}_2$  nachgewiesen werden.*

Nach LEMBERG fanden auch EDLBACHER und v. SEGESSER, daß bei Digestion gewaschener Erythrocyten in Gegenwart von Ascorbinsäure in Phosphatpuffer  $p_{\text{H}} = 7,2$  bei  $38^\circ$  unter Durchleiten von  $\text{O}_2$  ein tiefgrün gefärbtes Pigment auftritt.

Nach EDLBACHER stellt die Kombination Ascorbinsäure-Hämoglobin-Sauerstoff ein Oxydationssystem dar, das durch die peroxydatische Wirkung des Hämoglobins bedingt ist.

Die Identität des Farbstoffes mit Biliverdin ergibt demnach die überraschende Tatsache, daß die Ascorbinsäure bei der Entstehung der Gallenfarbstoffe beteiligt ist.

Diese Versuche zur Darstellung des Verdohämochromogens, in dem manche Autoren auch die unter der Einwirkung von Pneumokokken und grünen Streptokokken auf katalasehaltigen Blutnährböden auftretenden grünen Farbstoffes erblicken wollen, beabsichtigten bewußt keine tiefer greifende Zerstörung.

**Die verschiedenen Abbauprodukte des Hämoglobins unter Pneumokokkenwirkung.** Unsere eigenen Studien bei Pneumokokkenzüchtung auf katalase-

haltigem Menschenblutagar haben, wie wir 1929 mitteilten, zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. Das normale Bild ergibt das verhältnismäßig zarte Wachstum der Pneumokokken auf gewöhnlichem starrem Menschenblutagar.

2. Streicht man dieselben Keime auf einer Blutplatte aus, deren Blut man vorher auf etwa  $65^{\circ}$  erwärmt hat, so gewinnt man den *Eindruck, als habe man üppig dickes Blut mit dem Pinsel auf die Platte gestrichen*. Diese Auflagerung kann man leicht von der Unterlage trennen, und die spektroskopische Untersuchung ergibt *reines Hämatin* bzw. bei Reduktion den charakteristischen Hämochromogenstreifen.

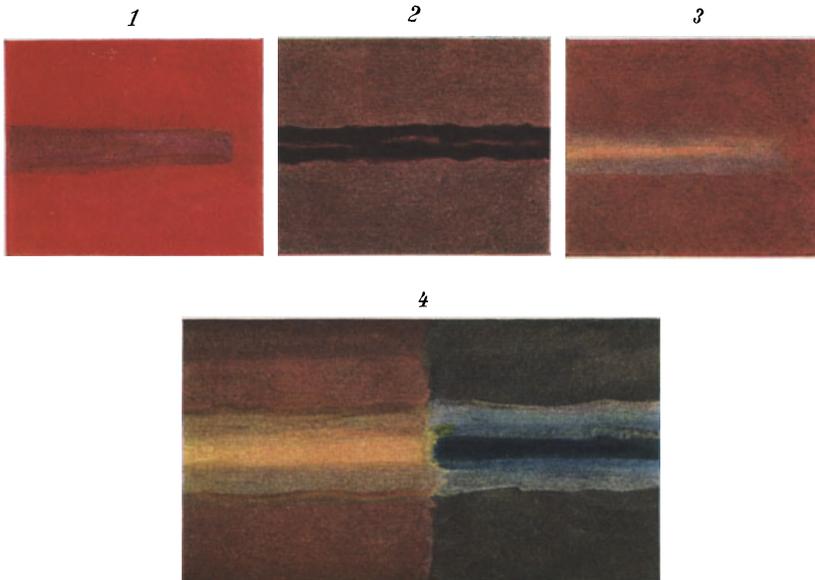


Abb. 4. Blutfarbstoffabbau durch lebende Bakterienzellen (*Pneumokokken*). ( $H_2O_2$ -Bildung kommt auf 1 und 2 nicht zur Auswirkung, da die Katalase sie unschädlich macht.)

*Pneumokokkenwachstum:*

1. auf gewöhnlichem Menschenblutagar. Keine Hgb.-Veränderung. Wachstum zart,
2. auf ( $65-68^{\circ}$ ) erhitztem Menschenblutagar. — Bildung eines reinen (abhebbaren) Hämatin-Bakterienbändchens. Wachstum üppig. „Blutanhäufung“.
3. auf *Entenblut*agar. Der  $H_2O_2$ -Bildung der Bakterienzellen setzt dieses Blut keinen Widerstand entgegen, es wird entfärbt,
4. stärkster Grad der Entfärbung auf ( $75^{\circ}$ ) erhitztem oder gekochtem Blut. Links:  $H_2O_2$ -Einwirkung der *lebenden* Bakterienzellen weit in die Umgebung hinein. Rechts: Die entsprechende Eisenabspaltung vom Blutfarbstoff ist durch die Berlinerblaureaktion nachweisbar. Die Pentdyopentreaktion ist bei Abbau 3 und 4 positiv.

Als erste Stufe des Abbaues erkennt man demgemäß eine Umwandlung von Oxyhämoglobin in Hämatin.

Es ist weiterhin folgendes festzustellen:

Die Bakterienzellen ziehen den Blutfarbstoff direkt in ihren Bereich. Es bildet sich so eine *zentripedale Hämolys*e um die Kolonien herum, die im Gegensatz zu der zentrifugalen Hämolys steht, und die nach *Kämmerer* durch eine Diffusion des Blutfarbstoffes weg vom Bakterienbereich hervorgerufen wird.

*Diese ausschließliche Hämatinbildung ist nur auf erhitztem Blut möglich.* Auf gewöhnlichem Blut ist die Ausbeute von Hämatin außerordentlich gering. Damit

ist aber die Möglichkeit, einen anderen Farbstoff noch spektroskopisch zu erfassen, nicht völlig erschöpft. In einzelnen Fällen sahen wir daneben den Sulfhämoglobin-Streifen.

3. Eine weitere Stufe des Abbaues über das Hämatin hinaus, d. h. eine Eisenabspaltung, findet, wie oben beschrieben, unter der Einwirkung derselben Keime auf folgende Weise statt:

Wenn man Menschenblut auf etwa  $74^{\circ}$  erhitzt, so zerstören die heranwachsenden Pneumokokken den Blutfarbstoff bis zur völligen Entfärbung zu Propentdyopent. Die Aufhellung geht vom Zentrum aus nach der Peripherie hin vor sich.

4. *In gleichem Maße wird die Berlinerblaureaktion auf freies Eisen positiv.* Nicht davon betroffen wird die hämolytische Zone. Hier handelt es sich auch nicht um einen Abbau, sondern um frei gewordenes oder restierendes Oxyhämoglobin. Am äußeren Rande der Bakterienkolonien ist häufig noch Hämatin übrig geblieben.

Wir können also gelegentlich 3 Zonen unterscheiden: im Zentrum Eisenabspaltung, Propentdyopent, in der Mitte ein schmaler Hämatinstreifen und außen eine hämolytische Zone, die noch Oxyhämoglobin enthält.

Am Schlusse reicht, unter optimalen Voraussetzungen, die Entfärbung weit über den Kolonienbereich hinaus oft in einen Umkreis von mehreren Zentimetern.

#### b) Ableitung von Harnfarbstoffen aus dem Hämoglobin.

Wir waren selbstverständlich auch darauf bedacht, den Umsetzungsvorgang zu studieren, bevor eine völlige Farbstoffzerstörung eingesetzt hatte. Als wir seinerzeit Oxydationsversuche am noch katalasehaltigen Blut mit  $H_2O_2$  vornahmen, gelang es 1933 unter der Einwirkung von Reduktions- und Oxydationsprozessen aus einem Hämoglobin- $H_2O_2$ -Produkt fraktioniert ein *grünes Blutfarbstoffgemisch* zu gewinnen. Mein Mitarbeiter NOTHHAAS konnte hieraus einen acet unlöslichen Farbstoff isolieren, *der durch das Verhalten bestimmter Reaktionen eine weitgehende Verwandtschaft mit gewissen natürlicherweise im Harn vorhandenen Urinfarbstoffen aufwies.*

Um den Nachweis dieser bislang so wenig scharf gekennzeichneten Körper im Urin haben sich vorher vor allem HEILMEYER und WEISS verdient gemacht. Ihre Studien auf diesem Gebiete erleichterten wesentlich auch unsere Versuche.

Es war schon aus den Untersuchungen von OTTO und HEILMEYER bekannt, daß bei erhöhtem Blutzerfall eine vermehrte Ausscheidung des Urochroms B erfolgt. Als ich meine Oxydationsversuche am Blutfarbstoff mit  $H_2O_2$  anstellte, wurde auch der Gedanke erwogen, ob das Zersetzungsprodukt nicht auch mit Harnfarbstoffen Beziehung habe, und wir haben unsere Untersuchung nach dieser Richtung hin aufgenommen.

Nachdem der Nachweis am katalasefreien Blut nicht gelang, stellten meine Mitarbeiter Oxydationsversuche mit  $H_2O_2$  am katalasehaltigen Blut an. Die Versuchsanordnung, die von NOTHHAAS beschrieben wurde, war folgende:

100 ccm hämolyisiertes katalasehaltiges Blut wird so lange mit 30proz.  $H_2O_2$  versetzt, bis Oxyhämoglobin spektroskopisch in Schicht von  $\frac{1}{4}$  cm kaum mehr nachweisbar ist. Nun tritt Verschattung von  $550 m\mu$  ab und ein Streifen bei etwa  $630 m\mu$  auf. Nach Entweißung mit 20% Trichloressig wird der Filtrerrückstand mit 100 ccm absolutem Alkohol extrahiert. Die klare dunkelrote Flüssigkeit ergibt mit Schwefelammonium Hämochromogenspektrum.

Nach Eindampfung des Alkohols bleibt eine schwarzbraune klebrige Masse übrig, die mit Aceton ausgezogen wird. Der orange bis rotbraune Acetonextrakt wird mehrmals mit Schwefelammonium versetzt, wobei sich ein grünlicher Niederschlag bildet, der sich in Schwefelammonium immer wieder löst und bei weiterem Erwärmen Urinfarbe annimmt. Bei Zusatz von Schwefelammonium oder Hydrazinhydrat erscheint abermals noch das Hämochromogenspektrum. Wenn man aber kräftig Luft zutreten läßt, schlägt die Farbe wieder in Rötlichgelb um.

Während bis jetzt der Streifen bei 630  $m\mu$  auftrat, sieht man nunmehr die Verschattung nur bei 550  $m\mu$ , die sich ins Violette fortsetzt.

Nunmehr ergeben sich beim abermaligen Verdampfen zwei Spaltprodukte:

Das eine ist wasserunlöslich. In Alkali gelöst erscheint wieder der Hämochromogenstreifen. Das andere ist wasserlöslich und stimmt in seinen Eigenschaften mit dem Urochrom B überein, wie sie von HEILMEYER und WEISS beschrieben wurden.

a) Sie sind demgemäß in Wasser und absolutem Alkohol löslich, an Talkum adsorbierbar und mittels absolutem Alkohol wieder eluierbar, mit Ammoniumsulfat fällbar und in heißem Wasser wieder löslich.

b) Die aus dem Harn wie aus dem Blut gewonnenen Farbstoffe zeigen gleicherweise hohe Lichtempfindlichkeit, Rotfärbung bei Säure- und Gelb- oder Grünfärbung bei Alkalizusatz.

c) Spektroskopisch zeigen beide Farbstoffgruppen je nach Konzentration eine Auslöschung des Spektrums von 540—560  $m\mu$  bis zum Violett.

d) Die mittels des Spektrometers gewonnenen Lichtextinktionskurven steigen parallel vom Rot nach dem Violett gleichmäßig an.

Wir sehen also, daß wir bei fortgesetzten Reduktionen und Oxydationseinwirkungen auf Blut zuerst einmal ein Hämatin bekamen, das vermutlich in seiner Struktur kaum mit dem natürlichen Hämatin (Oxyhäm) übereinstimmt. Das Eisen ist vielleicht auch hier — ähnlich wie beim Verdohämochromogen — bereits in gelockerter Form vorhanden. Im Zuge der reaktiven Veränderungen am Hämatin spaltet sich also ein eisenfreies Substrat ab, das nach Enteiweißung in alkoholische Lösung übergeht und nach Verdampfung acetonlöslich ist. Nach weiteren reduktiven und oxydativen Einwirkungen lassen sich wiederum zwei Spaltungen erzielen, bei denen das eine Reaktionsprodukt die größte Ähnlichkeit mit dem Urinfarbstoff Urochrom B aufweist.

Auch bei seinem Zustandekommen wäre an Redoxvorgänge in der Niere zu denken. In welcher Weise der Urinfarbstoff vorgebaut in die Niere kommt, welche Umsetzungen sie selbst noch vorzunehmen hat, ist noch unbekannt. Im Glomerulus stellt der Harn ein eiweißfreies Ultrafiltrat des klaren Blutplasmas dar. Es spielen sich in dem ungeheuer verzweigten Capillaren- und Kanälchensystem so viele Teilprozesse durch Filtration, Diffusion, Osmose, Oxydation und Reduktion ab, daß uns Teilaktionen vorläufig kaum trennbar erscheinen.

Daß nicht die Eiweißkomponente die Muttersubstanz für das Urochromogen abgibt, konnten ebenfalls meine Mitarbeiter nachweisen, indem sie Urochrom aus Häm in darstellen konnten.

Dabei wurde folgende Versuchsanordnung gewählt:

0,05 g Häm in werden in Alkohol gelöst, dem einige Tropfen Schwefelammonium zugesetzt waren. Die Lösung wird eingedampft und mit Aceton extrahiert. Der gelbrötliche Acetonauszug wird nun weiter mit 10 ccm Schwefelammonium versetzt. Es tritt eine Rotfärbung auf, und im Spektrum erscheinen die beiden Hämochromogenstreifen, die dann bei Luftzutritt allmählich verschwinden. Durch weitere Acetonzugabe wird nun auch hier der oben beschriebene grünliche Niederschlag ausgefällt und der Filterrest eingedampft. Hierbei tritt ein unangenehmer Geruch auf. Der Rückstand ist wasserlöslich und gibt mit dem im Urin natürlich vorkommenden Urochrom B und dem aus Hämoglobin gewonnenen (Häm-Uro-

chrom) gemeinsame Eigenschaften, die in folgendem bestehen: Löslichkeit in Aceton, Schwerlöslichkeit in Äther, *vor allem das Vermögen, freies Jod zu binden*. Die Endprodukte nach Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure und Lauge sind die gleichen und weisen folgende Spektren auf:

1. Im sauren Milieu eine gleichmäßige Verschattung von 550  $m\mu$  ab nach dem Violett zu, die von 520  $m\mu$  ab sprunghaft wesentlich dunkler wird.

2. Im alkalischen Milieu eine gleichmäßige Verschattung von 520  $m\mu$  ab nach dem violetten Ende des Spektrums zu.

Die 3 Farbstoffe haben auch die gleiche Extinktionskurve.

Der endgültige Beweis für ihre völlige Identität wäre natürlich erst durch die Konstitutionsaufklärung zu erbringen. Zweifellos kann man aber jetzt schon chemische Zusammenhänge erkennen. Weiterhin wäre erneut nachzuprüfen, wieweit bei der vorbereitenden Manipulation mit Hilfe von Schwefelammonium tatsächlich Verdohämochromogen in Erscheinung tritt. Gerade die jüngsten Untersuchungen von JUNG im HEUBNERSchen Institut haben hier manche neue Erkenntnisse zutage gefördert.

Im übrigen spielt auch das  $H_2O_2$  bei der Reaktion von Hämoglobin und Schwefelwasserstoff eine eindeutige Rolle (MICHEL). Wenngleich der Schwefelwasserstoff zu den Reduktionsmitteln gehört, so liefert er wie andere Reduktionsmittel (z. B. Ascorbinsäure) aus Hämatin auf dem Weg über  $H_2O_2$  Verdohämochromogen (HEUBNER).

Wir könnten uns also wohl vorstellen, daß ähnlich wie beim Verdohämochromogen verwandte Vorgänge sich abspielen. Die eine Zielrichtung weist nach der Entstehung des Bilirubins hin, die andere nach der vom Harnfarbstoff. Bei beiden Prozessen ist die Katalase unter hemmenden Einwirkungen noch nicht ganz ausgeschaltet. Es wird nicht oder wenigstens nicht in dem Umfange die Trägersubstanz betroffen, wie das bei Einstellung des Blutes auf seine Zerstörungstemperatur der Fall ist. Die Ausschaltung des Blutfarbstoffschutzes durch die thermisch-physikalische Einwirkung läßt das Hydroperoxyd in anderer Weise an das Molekül herantreten, es spaltet das Eisen heraus und durchbricht den Porphinring. Das entstehende Substrat ist auf diese Weise das Häm-Propentdyopent.

c) Unterschied zwischen der Katalasehemmung durch Cyanidvergiftung und der durch Temperatureinwirkung.

Um nun festzustellen, warum bei der  $H_2O_2$ -Oxydation des Hämins unter Cyanid das Pentdyopent den Autoren nicht entgegengetreten war, ging ich folgendermaßen vor:

Zu einer Menschenblutlösung wird eine 3proz. Cyankalilösung tropfenweise gebracht, wodurch bei Zusatz von 3%  $H_2O_2$  die Gasentwicklung eine Zeitlang ausbleibt. Die Katalase läßt sich aber dadurch nicht völlig ausschalten, denn nach einiger Zeit tritt doch wieder Sauerstoffbildung auf.

Daß das Problem der Katalasehemmung nicht so einfach ist, wie es scheint, betont auch JUNG bei seinen Untersuchungen über das „sog. Sulfhämoglobin“; wir führen seine Ansichten im Wortlaut an:

„Ein beliebter Vorlesungsversuch zur Frage der Fermenthemmung ist die Einwirkung von Cyanid auf Blutkatalase. Die Wirkung derselben scheint auch tatsächlich völlig verschwunden. Unter der Reaktion wird das Blut zunehmend grün gefärbt. Dann aber muß aus didaktischen Gründen das Objekt aus dem Gesichtskreis der Hörer entfernt werden. Nachträglich setzt nämlich ganz plötzlich und intensiv eine neue Entwicklung von Sauerstoff und Schaum ein.

Dazu lassen sich verschiedene Möglichkeiten denken:

1. Das  $\text{H}_2\text{O}_2$  zerstört das Cyanid.
2. Da die entstehende, 3wertiges Eisen enthaltende Verbindung auch Cyanid bindet, entzieht sie dieses der Katalase. Diese wird dann allmählich wieder wirksam.
3. Die entstandene grüne Verbindung mit ihrem 3wertigen Eisen kann auch eine Katalasewirkung entfalten.“

Wir möchten selbst der letztgenannten Auffassung zustimmen.

*Wenn wir nun zu der Lösung, die unverändert dunkel bleibt, auch fortgesetzt  $\text{H}_2\text{O}_2$  hinzusetzen, so tritt dennoch keine Entfärbung ein.*

Es konnte also festgestellt werden, daß der Zusatz 3proz. Kaliumcyanidlösung zu einer Blutlösung eine Zerstörung zu Propentdyopent auch unter größeren Mengen von  $\text{H}_2\text{O}_2$  noch nicht eintreten läßt, während bei Ausschaltung der Katalasewirkung durch Erwärmen des Blutes auf Zerstörungstemperatur ungleich geringere Mengen von  $\text{H}_2\text{O}_2$  mit großer Reaktionsgeschwindigkeit zu Propentdyopentbildung führten!

Die Wärmeeinwirkung auf die Blutkatalase — die bei der entsprechenden Temperatur ja keinesfalls eine Veränderung des aktiven Fermenthämins hervorruft — kann logischerweise *nur die Trägerkomponente* beeinflussen. Es wird aber bereits dadurch die Gesamtwirkung der Katalase so stark gehemmt, daß nunmehr das noch unzerstörte  $\text{H}_2\text{O}_2$  zu einem unter peroxydativer weit über die Verdohämochromogenbildung hinausgehenden Oxydationsvorgang ausholen kann.

Die physikalisch-thermische Einwirkung auf die Funktionsfähigkeit der Katalase ist für die *Oxydationsfähigkeit* des Hämoglobins von größerer Bedeutung als die durch Vergiftung mittels Cyanide. Beim Zusatz einer Cyankalilösung wird nämlich zugleich auch die Peroxydasewirkung gehemmt. Der Vorgang ist also verschieden gerichtet:

Ist thermisch die Trägersubstanz allein ausgeschaltet, so kann sich die dadurch nicht gehemmte Peroxydasewirkung frei entfalten und die Zerstörung des Blutes zu Propentdyopent herbeiführen. Ist jedoch, wie es bei der Cyanidvergiftung der Fall ist, auch der peroxydatische Prozeß ausgeschaltet, so reicht der Oxydationsvorgang durch  $\text{H}_2\text{O}_2$  am Hämoglobin nicht aus, um den Blutfarbstoff vollständig zu Propentdyopent abzubauen.

Wir konnten das in Versuchen am Entenblut feststellen.

Unerwärmtes Entenblut fällt, wie wir auf S. 21 betont haben, ohne weitere Präparation der entfärbenden Einwirkung durch  $\text{H}_2\text{O}_2$  anheim. Setzt man dem Entenblut aber vorher eine 3proz. Kaliumcyanidlösung hinzu, so sehen wir makroskopisch kaum einen Farbenumschlag, während die Kontrollprobe in der gleichen Zeit milchweiß entfärbt wurde. Die spektroskopische Untersuchung zeigt nach Kalilaugezusatz und Reduktion mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  vorherrschend den Hämochromogenstreifen neben nur geringen Mengen Pentdyopent, während die Kontrollprobe lediglich die Pentdyopentreaktion positiv ergibt.

Zu einer anderen Beweisführung gelangten wir durch folgenden Versuch:

Menschenblut wird auf seine Zerstörungstemperatur gebracht. Der Zusatz von  $\text{H}_2\text{O}_2$  führt entsprechend der Ausschaltung der Trägersubstanz eine völlige Entfärbung herbei. Hat man zu der gleichen Blutprobe aber vorher Kaliumcyanid gebracht, so bleibt auch hier in der gleichen Zeit die Lösung noch in derselben Farbe, woraus zu entnehmen ist, daß das Peroxydaseferment durch die Cyanidlösung ebenfalls vergiftet war.

*Die Oxydations- und Reduktionsprozesse am Blutfarbstoffmolekül verlaufen demnach in verschiedener Richtung:*

1. Hämoglobin +  $\text{H}_2\text{O}_2$  = *Methämoglobin.*

2. Hämoglobin +  $H_2O_2$  = *Wasserstoffsuperoxydhämoglobin* (künstliches Produkt).

3. Hämoglobin + Cyanidlösung +  $H_2O_2$  = *Verdohämochromogen* (natürliches grünes Hämin = Sulfhämoglobin). Über den Vorgang s. S. 36.

Der Abbau zu Verdohämochromogen ist auch durch Ascorbinsäure zu bewerkstelligen (LEMBERG, EDLBACHER und v. SEGESSER, BARKAN und SCHALES). Dazu ist  $O_2$  nötig. Aber auch hierbei ist die gleichzeitige Bildung von  $H_2O_2$  nachweisbar und, wie es scheint, von Wichtigkeit beim oxydativen Vorgang (s. S. 37).

Verdohämochromogen + Alkali = Verdohämatin +  $Na_2S_2O_4$  = Verdohäm;

Verdohäm + HCl = Biliverdin +  $H_2$ -Aufnahme = *Bilirubin*.

Bilirubin +  $H_2O_2$  = Propentdyopent.

4. Hämoglobin +  $H_2O_2$  nach Enteiweißung, Alkoholfällung, Eindampfung, Reduktion mit Schwefelammonium, Lösung des Filterrestes mit Aceton und mehrmaliger Reduktion mit Schwefelammonium = *Urochrom B*.

5. Hämoglobin + Cyanidlösung (Katalase-Peroxydase-Hemmung) +  $H_2O_2$  = *Stillstand der  $H_2O_2$ -Oxydation bei Verdohämochromogen*.

6. Hämoglobin (Katalaseausschaltung durch Erhitzen) +  $H_2O_2$  = „*Überoxydation zu Propentdyopent*“, da die *Peroxydase nicht zugleich mit der Katalase (= bzw. deren Trägersubstanz) ausgeschaltet ist*.

#### 4. Katalaseabtrennung und Oxydationen von Farbstoffen durch $H_2O_2$ im Zellverband der Niere.

Es drängt sich die Fragestellung auf, ob sich die im chemischen Experiment und die von mir bei der bakteriellen Atmung beobachteten Umsetzungen am Hämoglobin auch auf den animalischen Organismus übertragen lassen.

Der Auffassung, daß die  $H_2O_2$ -Bildung im Zellstoffwechsel funktionelle Bedeutung haben könne, setzte man größte Skepsis entgegen, und erst im letzten Jahrzehnt liegen bei biologischen Vorgängen gewisse Grundlagen dafür vor. WIELAND konnte zwar im atmenden Herzmuskelbrei zugesetztes  $H_2O_2$  mit Cer-3-Hydroperoxyd abfangen, aber kein entstehendes (zit. nach RUSKA). Es ist wohl verständlich, daß überall dort, wo die Katalasewirkung einsetzen kann, Hydroperoxyd sofort zerstört wird. Voraussetzung für seinen Nachweis würde demgemäß nur dort gegeben sein, wo im Zellverband Katalase nicht mehr in Erscheinung treten kann.

Es sind daher mehr Analogieschlüsse, die bei den verschiedensten Oxydationsprozessen auch die Beteiligung eines in statu nascendi vorhandenen  $H_2O_2$  postulieren. Man denke nur an den Umbau von Verdohämochromogen zu Biliverdin (s. S. 37).

So müssen wir Umschau halten, ob sich vom biologischen Standpunkt aus gesicherte Anhaltspunkte dafür aufdecken lassen, daß in einem Organ einerseits eine Katalaseabtrennung sich vollziehen kann, andererseits daselbst eine Oxydation, die eine *peroxydative* Umsetzung vermuten läßt. Auch hier ergaben sich bei unseren Studien über das Zusammenwirken von Katalase und Hydroperoxyd am Hämoglobin manche Hinweise.

##### a) Katalaseabtrennung vom hämolysierten Blutfarbstoff durch die Niere.

1928 habe ich zum erstenmal bei einer Gasbacillensepsis feststellen können, daß der stark mit Blut vermengte Urin einen oxydierbaren Blutfarbstoff darbot.

Der Farbstoff im Harn unterschied sich von dem aus der Vene entnommenen Blutes ohne weiteres dadurch, daß  $H_2O_2$  eine restlose Entfärbung hervorrief.

Schon damals tauchte die Frage auf, an welcher Stelle die Katalase vom Blutfarbstoff losgetrennt sein könnte.

#### *Klinische Beobachtungen bei Hämoglobinurien.*

In der Folgezeit konnten wir die Beobachtung, daß bestimmten Bluturinen die Fähigkeit abgeht,  $H_2O_2$  zu zersetzen, noch an vielen weiteren Fällen von Hämaturien machen. Immer handelte es sich dabei um schwere Blutzerstörungen, die schon in der *Blutbahn* vor sich gegangen sein mußten.

Zur Untersuchung standen zur Verfügung Harnproben von:

##### *I. Hämoglobinurien infolge endogenen Schädlichkeiten.*

1. Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie.
2. Fälle, die idiopathisch anfallsweise mit Blutausscheidung im Urin einhergingen, bei denen aber Beziehungen zu Kälteeinflüssen oder zu Lues und das Vorhandensein von Kälteamboceptoren nicht nachweisbar waren.
3. Diesen Fällen reihten sich hämolytische Zustände nach Injektionen artfremder Sera und nach Transfusion artfremden Blutes an.

##### *II. Myogene und dermatogene Hämoglobinurien.*

1. 2 Fälle von Pferdehämoglobinurie.
2. 3 Fälle von flächenhaften ausgedehnten Muskel-Weichteilzertrümmerungen durch stumpfe Gewalteinwirkung.
3. Nach Verbrennungen.

##### *III. Exogen bedingte Hämoglobinurien.*

1. 1 Fall von Hämoglobinurie bei einer Pilzvergiftung durch *Amanita phalloides*.
2. Chemische Vergiftungen.

##### *IV. Infektiöse Hämoglobinurien.*

1. Gasbacillensepsisfälle.
2. 1 Fall von Schwarzwasserfieber.

Der Nachweis ist leicht zu führen: Während künstlich zu Urinen zugesetztes Blut so viel Katalase enthält, daß es trotz anfänglich etwas verzögerter Reaktionsgeschwindigkeit — gemessen an einer gleichkonzentrierten Blutwasserlösung — zu einem immer mehr zunehmenden Aufschäumen und zur *völligen Abspaltung von Sauerstoff aus dem  $H_2O_2$  kommt, zeigt das Blut im Urin bei der Hämoglobinurie im Gegensatz dazu entweder keine oder stark verzögerte Gasbildung, zugleich wird es durch das  $H_2O_2$  restlos entfärbt.*

Die Farbe des Blutharnes wird anfangs vorübergehend oft noch dunkler. Untersucht man in diesem Stadium spektroskopisch, so findet man im allgemeinen kein anderes Spektrum als das desjenigen Farbstoffes, der vorher schon darin enthalten war. Ob der Bluturin bereits Methämoglobin oder Hämatin beigemischt enthält, spielt keine besondere Rolle.

Tatsache ist aber, daß es bei der Hämoglobinurie Bluturine gibt, die *reines Oxyhämoglobin* enthalten können.

Im allgemeinen findet man im zentrifugierten Sediment mehr Hämatin als in der darüberstehenden Bluturininlösung, und gerade deshalb ist es um so bemerkenswerter, daß die Zersetzung des Blutfarbstoffes durch  $H_2O_2$  schon das spektroskopisch unveränderte Oxyhämoglobin treffen kann.

Man hat auf jeden Fall sofort den Eindruck, daß die Katalase nicht genug oder nicht in entsprechender Weise zur Verfügung steht, daß also die Abwehr

nicht wirksam genug ist. Die Entfärbung macht erst bei normaler Urinfarbe halt. Ein Zusatz von Salzsäure und Ferrocyankalium läßt dann eine dem Blutfarbstoffgehalt entsprechende mehr oder weniger starke Berlinerblaureaktion erkennen. Spektroskopisch zeigt sich im Endstadium der Reaktion erst ein Absorptionsband mit Hilfe der Pentdyopentreaktion.

Schon die leicht zu beweisende Tatsache, daß bei diesen hämolytischen Vorgängen das peripher entnommene Arterien- und Venenblut desselben Individuums eine unveränderte Zerstörungstemperatur aufweist, und daß der Katalasegehalt mit der Titrationsmethode keine irgendwie verwertbaren Abweichungen darbietet, mußte daran denken lassen, daß das der Niere zugeführte — teilweise wohl hämolysierte — Arterienblut bei *der Filtration durch die Niere* seiner Katalase bzw. seines Farbstoffschutzes beraubt wird.

Den Beweis, daß die Lostrennung der Katalase einer Funktion der Niere zuzuschreiben sei und nicht etwa auf einer Vermengung des Blutes mit dem Urin beruht, haben wir durch mancherlei Versuche begründet:

Wir wissen, daß die Katalase schon in niedrigster Konzentration gegenüber  $H_2O_2$  wirksam bleibt; setzt man z. B. zu 10 ccm eines sterilen Urins, dessen  $p_H$  nahe am Neutralpunkt liegt, nur 1—2 Tropfen defibrinierten Blutes hinzu, so kommt es (auch nach mehreren Tagen noch) unter Zusatz von etwa 5 ccm 3proz.  $H_2O_2$ -Lösung zu Gasentwicklung und der Blutfarbstoff ist, wie die spektroskopische Untersuchung ergibt, noch als Oxyhämoglobin nachzuweisen, als Zeichen, daß dieses noch genug schützende Katalase gegenüber  $H_2O_2$  besaß. Mit anderen Worten: Diese starke Blutverdünnung hatte auch im Urin noch so viel  $O_2$  abspaltende Kraft, daß 5 ccm einer 3proz.  $H_2O_2$ -Lösung nicht in der Lage waren, völlig vernichtend auf das Hämoglobin einzuwirken.

Wir können zwar beobachten, daß die Gasentwicklung im Bluturinröhrchen gegenüber der in einer entsprechend konzentrierten Blut-Wasser-Lösung etwas verzögert einsetzt, daß sie dann aber um so länger anhält.

Es tauchte dabei die Frage auf, ob der Urin nicht etwa ein antikatalatisches Ferment enthielte:

Auch darüber haben wir eingehendere Versuche angestellt.

Meine Mitarbeiter NOTHHAAS und ELLNER haben zu diesem Zwecke die verschiedenen Urine gleichmäßig auf ein  $p_H$  von 7,3 eingestellt. Dies ist nur dadurch zu erreichen, daß man ungefähr das 6fache an Pufferlösung zum Urin zusetzt.

Als Resultat der Untersuchungen fand sich, daß in einer Blut-Urin-Pufferlösung gegenüber Kontroll-Blut-Wasser-Pufferlösung kein Unterschied im Katalasegehalt besteht.

Selbstverständlich mußte ausgeschlossen werden, daß nicht durch Beimischungen von Gewebsabkömmlingen, Leukocyten usw. noch Katalase im Urin vorhanden war.

Zu gleichen Resultaten kamen wir auch bei Versuchen, die nicht mit Vollblut, sondern mit gereinigter Katalase angestellt wurden.

Eine antikatalatische Wirkung des Urins, die von Bedeutung hätte sein können, konnte demgemäß nicht nachgewiesen werden. Das Milieu, in dem sich das Blut befindet, die Ionenkonzentration usw., spielt natürlich ebenfalls eine nicht zu unterschätzende Rolle für die Wirksamkeit der Blutkatalase. Es kann aber ein verändertes  $p_H$  sicher nicht ausschließlich dafür angeschuldigt werden, daß der Bluturin bei hämolysierenden Prozessen gar keine wirksame Katalase mehr enthält. Das steht ja auch im Gegensatz zu Bluturinen, bei denen das Blut aus den unteren Harnwegen beigemengt wird.

Stammt das Blut aus dem Nierenbecken, dem Ureter oder der Blase, dann scheint anfangs die Abwehr so gehemmt zu sein, daß sogar eine Entfärbung

mäßigen Grades einzusetzen vermag. Es ist nicht ausgeschlossen, daß hier kolloidale Verhältnisse (Oberflächenspannung usw.) mitspielen. Bald darauf kommt es jedoch dann zu einer um so stürmischeren Gasentwicklung, und es werden ungewöhnlich große Mengen  $O_2$  gebildet.

Dies ist — wie gesagt — nie der Fall, wenn der Niere Blut zugeleitet wird, das im Kreislauf bereits hämolysiert war. Wir haben dabei Urine gesehen, die jede Spur von Gasentwicklung vermissen ließen.

Zu bedenken ist allerdings, daß die Hämolysen oft mit echten Nierenstörungen (sogar im Sinne einer Glomerulonephritis) vergesellschaftet sein kann. *Die echte Hämoglobinurie scheidet fast keine Erythrocyten aus.* Je mehr diese vorhanden sind, desto mehr müssen wir eine Nierenreizung selbst annehmen, und dann enthält auch der hämolytische Urin wirksame Katalase.

Es muß zugegeben werden, daß die Verhältnisse beim Blutharn der echten hämorrhagischen akuten diffusen Glomerulonephritis noch nicht ganz geklärt sind.

Wir sahen analoge Fälle, bei denen reichlich Katalase vorhanden war, und wieder solche, bei denen die Wirksamkeit der Katalase auch dabei zum mindesten stark gehemmt war.

Man beobachtet also, daß bei reinen Hämoglobinurien das teilweise hämolytisch gewordene Blut noch unveränderte Mengen Katalase in der Gefäßbahn selbst enthielt, während das gleiche hämolysierte, im Urin ausgeschiedene Blut katalasefrei war (sich demgemäß mit  $H_2O_2$  sofort entfärben ließ, wobei Propentdyopent gebildet wurde).

**Tierversuche zum Nachweis der Katalaseabspaltung in der Niere.** *Die Auffassung, daß in der Niere Katalase losgetrennt werden könne, fand ihre experimentelle Bestätigung in unseren Katzenversuchen.* Wurde bei diesen Tieren eine Hämolysen verursacht, so enthielt das arterielle Blut in den Nierenarterien noch Katalaseschutz, während das durch die Nieren filtrierte Blut katalasefrei war.

Die Versuchsanordnung, die wir ausführlicher schon an anderer Stelle mitgeteilt haben, wurde in Zusammenarbeit mit NOTHHAAS folgendermaßen durchgeführt:

Bei Katzen wurde in tiefer Narkose durch intravenöse Injektion von Aqua dest. eine Hämoglobinurie bzw. Hämaturie erzeugt und der dabei ausgeschiedene Urin aufgefangen. Wir gingen dabei so vor, daß bei dem narkotisierten und in Rückenlage aufgespannten Tier zuerst die V. jugularis freigelegt und mit einer Kanüle versehen wurde, durch die die Wasserinjektionen gemacht werden sollten. Sodann wurde mittels eines Medianschnittes in der Linea alba dicht über der Symphyse die Bauchhöhle eröffnet, und zwar nur so weit, daß die Blase hervorgeholt werden konnte. Diese wurde durch einen kurzen, etwa  $1\frac{1}{2}$  cm langen Schnitt eröffnet und entleert. Der entnommene Urin wurde aufgehoben. Der Schnitt wurde dann auf etwa 3 cm erweitert; mittels dreier Arterienklemmen wurden die Ränder der Blasenöffnung entlang der Schnittfläche gefaßt, wodurch gleichzeitig die Blutung aus dieser gestillt war. Nun wurden die Schnittländer durch Drehen der Klemmen um etwa  $90^\circ$  aufgerollt, so daß eine Blutung in das Blasenlumen ausgeschlossen war.

Jetzt wurden alle 3—4 Minuten etwa 5 ccm destilliertes Wasser durch die Kanüle in die V. jugularis gegeben und der in die Blase sezernierte Urin mittels einer mit einem weichen Gummischlauch versehenen Spritze vorsichtig aus der Blase entnommen. Es muß natürlich dabei peinlich darauf geachtet werden, daß eine Verletzung der sehr empfindlichen Blasen-schleimhaut vermieden wird.

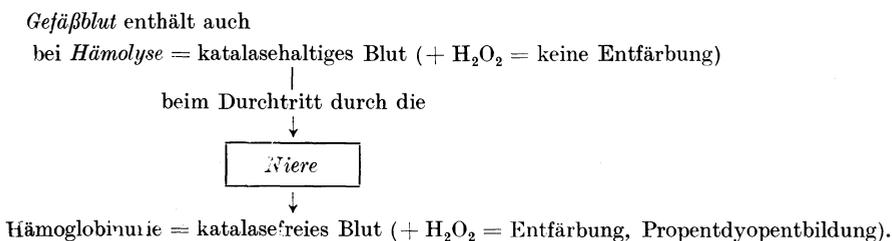
Nach Ablauf von etwa einer halben Stunde, also nach Verabreichung von etwa 40 ccm Wasser, setzte gewöhnlich die Hämoglobinurie ein. Der Urin enthielt keine Erythrocyten im Sediment, der in ihm enthaltene rote Farbstoff war spektroskopisch einwandfrei als Hämoglobin zu erkennen. Er konnte in vitro durch Zugabe von gleichen Mengen einer

3proz. Wasserstoffsuperoxydlösung vollkommen und fast ohne Gasentwicklung entfärbt werden. In der resultierenden farblosen Flüssigkeit war mittels der Berlinerblaureaktion Eisen deutlich nachweisbar.

Dabei ist zu bemerken, daß es unseren Erfahrungen gemäß von großer Bedeutung ist, daß die Wasserinjektionen keinesfalls schneller als in dem oben beschriebenen Tempo verabreicht werden dürfen, da es andernfalls leicht — wahrscheinlich durch Nierenschädigung — zu einer vollkommenen Anurie kommen kann, die auch nicht durch Injektionen von Salyrgan behoben wird.

Aus sämtlichen Katzen- und Kaninchenversuchen konnte erkannt werden, daß eine Abtrennung der Katalase vom Hämoglobin erfolgt war, wie sie an unverändertem Hämoglobin bis jetzt auf chemischem Wege nicht erzielt werden konnte. Wir haben die Frage noch offen gelassen, ob es sich lediglich um eine filterartige Tätigkeit des Nierenepithels oder um eine Zerstörung bzw. Inaktivierung der Katalase handelt.

Zusammenfassend läßt sich also sagen:



Wenn wir also festgestellt haben, daß *in der Niere Katalase biologisch vom Blutfarbstoff abgetrennt werden kann*, so wird dies unter normalen Umständen keine ausschlaggebende Bedeutung haben, denn das so katalasefrei gewordene Blut wird ja nicht als solches völlig von der Niere ausgeschieden, sondern teilweise in die Blutbahn wieder aufgenommen, und findet dort erneut reichlichen Katalaseschutz. Liegt aber ein Überangebot von hämolysiertem Blut in der Niere vor, dann wird es in größtem Ausmaße vom Nierenparenchym katalasefrei gemacht und in diesem Zustande (hämoglobinurisch) ausgeschieden.

Es war natürlich hierbei auch die Frage zu lösen, ob das aus der Niere wieder durch die Nierenvene dem Kreislauf zurückfließende Blut nun nicht eine verminderte Menge von Katalase aufweisen würde. Wir haben im Anfang geglaubt, daß eine bis zu 10proz. Verminderung der Katalase im Nierenvenenblut gegenüber dem Nierenarterienblut nachzuweisen sei; diese Zahlen erwiesen sich später nicht als stichhaltig.

*Zudem hat Hämolyse an und für sich nicht das geringste mit Katalasemangel oder Katalaseverlust zu tun.* Das kann jederzeit auch im Reagensglas nachgeprüft werden. Mit Wasser verdünntes Blut behält seine relative Katalasezahl.

**Nachweis der Katalaseabtrennung an histologischen, überlebenden Präparaten.** Als wichtige ergänzende Bestätigung der Katalase abspaltenden Fähigkeit des Nierengewebes erscheint uns eine Arbeit von WIDENBAUER und BRUCKER. Die Untersuchungen wurden von den Autoren an überlebenden Gewebsschnitten verschiedener Organe durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, daß die Niere in der Lage ist, regelmäßig eine ungleich stärkere Menge von Katalase zu zerstören als andere Organe.

Die überlebenden von Meerschweinchen verwendeten Gewebsschnitte werden durch 3maliges Waschen und Extraktion im Verlauf von 45 Minuten von Katalase befreit und dann auf die Fähigkeit geprüft, zugefügte Katalase zu inaktivieren.

Das Ergebnis war folgendes:

1. Lebergewebsschnitte vermögen Katalase nicht zu zerstören.
2. Milzgewebe zerstören selten und wenig Katalase.
3. Lungengewebsschnitte zerstören fast immer, aber geringe Mengen von Katalase.
4. Nierengewebsschnitte vermögen regelmäßig am meisten Katalase zu zerstören.

Die Autoren führen den hohen Katalasegehalt der Leber und die Unfähigkeit des Lebergewebes, Katalase zu zerstören, darauf zurück, daß in der Leber bei Oxydationsprozessen (im Sinne der Dehydrationstheorie) eben ein erhöhter Schutz durch Katalase gegenüber der zellbiologisch ebenfalls wesentlich reichlichen  $H_2O_2$ -Bildung in diesem zellreichen Organ zur Verfügung stehen müsse.

**Physiologische Abhängenfunktion der Niere bei anderen Eiweißkörpern.** Die hier unter pathologischer Voraussetzung gemachten Beobachtungen drängen zur *Fragestellung*, ob nicht auch ein gewisser Teil des Blutes schon physiologischerweise seine Katalase in der Niere verliert.

Für die Abhängenfunktion der Niere zeugen weiterhin folgende Tatsachen:

BENNHOLD konnte zeigen, daß die Serumeiweißkörper dem Bilirubin gegenüber, insbesondere die durch Elektrolyse abtrennbaren Albumine, physiologische Transportfunktion haben. Bilirubin ist ein an sich im Wasser unlöslicher Körper, der ohne Schutzkolloid nur in deutlich alkalischem Medium bei  $p_H = 8,2$  in Lösung zu halten ist. Wenn der gesamte Gallenfarbstoff an die Serumeiweißkörper gebunden im Blute kreist, dann ist es nicht einzusehen, wie die scheinbar diffuse Gelbfärbung beim Ikterus zustande kommt. In Wirklichkeit besteht aber gar kein diffuser Ikterus, sondern er beschränkt sich auf gewisse Gewebsarten, während wäßrige Gallenfarbstofflösungen ziemlich wahllos alle Gewebe färben. Durch Eiweißschutz werden dagegen nur Gewebe höchster Affinität durchtränkt.

BENNHOLD hat mit Hilfe des STARLINGSchen „Herz-Lungen-Nieren-Präparates“, also an der „künstlichen Niere“ festgestellt, daß das Nierenparenchym — welches bei diesem Versuch als einziges lebendes Gewebe zwischen dem Durchströmungseritratblut eingeschaltet ist — die Bindung von Bilirubin am Plasmaeiweiß lösen konnte.

Es besteht nun die Tatsache bei der Bilirubinurie, daß nennenswerte Eiweißmengen nicht mit ausgeschieden werden. Es ist demnach anzunehmen, daß die Nieren auch hier wie bei der Katalaseabtrennung die Funktion besitzen, Stoffe, die an den Serumeiweißkörpern haften, „abzuhängen“ und eiweißfrei auszuscheiden.

Ob bei den hämolysischen Vorgängen der ganze Katalasekomplex oder aber nur die Trägersubstanz abgetrennt wird, müssen weitere Untersuchungen ergeben. Es wird sich dies nicht so leicht feststellen lassen, da das Fermenthämin sich unter den Deckmantel der ausgeschiedenen hämolysierten Massen verbergen wird. Unter physiologischen Verhältnissen dürfte übrigens die frei werdende Menge so klein sein, daß sie sich dem Nachweis entziehen wird.

b) Beweise für die oxydierenden Fähigkeiten des Nierenparenchyms.

Es erhebt sich von selbst die Frage, ob die Abtrennung der Blutkatalase in der Niere nicht logischerweise den Zweck haben müsse, das hämolysierte Blut

der Zerstörung durch  $H_2O_2$  zugänglich zu machen, mit anderen Worten: *Stehen im Nierenparenchym tatsächlich entsprechende Mengen von  $H_2O_2$  zur Verfügung, so daß dadurch — wie im Experiment — eine Zertrümmerung des schutzlosen Farbstoffmoleküls sich vollziehen kann?*

### 1. Oxydative Umsetzung der Leukobase des Methylenblauen in der Niere.

Daß in der Niere bedeutende Oxydationsprozesse stattfinden müssen, ist schon seit längerer Zeit bekannt. Der EHRLICHsche Grundversuch ließ in den Geweben vor sich gehende Reduktionen und Oxydationen direkt verfolgen.

Nach Injektion einer Methylenblaulösung werden die Organe, in denen der Farbstoff eindringt, nicht etwa davon gefärbt, sondern sie können vielmehr das Methylenblau zur farblosen Leukobase reduzieren. Erst bei Luftzutritt findet dann wieder eine Oxydation zu Methylenblau statt. Nun ist bemerkenswert, daß die ungebläute Leber blaue Galle und die ungebläute Niere blauen Harn absondert.

An irgendeiner Stelle dieser Organe muß also ein Oxydationsprozeß an der Leukobase wieder eingesetzt haben. Daß das Methylenblau im Blut als Leukobase kreist, ergibt sich auch aus einem andern alten Versuch:

Sogar dann, wenn man einem Hund Methylenblau einspritzt und das Serum seines die Leukobase enthaltenden Blutes einem anderen normalen Versuchstier intravenös injiziert, so erscheint auch bei diesem Versuchstier ein blauer Harn.

Eine Ergänzung zu diesen Injektionsversuchen, bei denen immer nur die Organe als Ganzes auf ihr Sauerstoffverhalten geprüft werden konnten, stellte die UNNASche Methode dar, mit der man auch die einzelnen Teile der Organe hinsichtlich ihrer Oxydations- und Reduktionskraft ausfindig machen kann.

### 2. UNNASche Rongalitweißmethode.

UNNA verdanken wir die Erkenntnis, daß jedes Zellelement sich als ein Mosaik von sauren und basischen sauerstoffspeichernden und verzehrenden Eiweißen darstellt, in welchen diese Eigenschaften nebeneinander bestehen können, ohne sich gegenseitig aufzuheben. Er hat mit Hilfe seiner sog. Rongalitweißmethode die Sauerstofforte im Gewebe aufdecken können.

Rongalit ist eine stark reduzierende Substanz, die zu einem Leukofarbstoff zugesetzt wird, der spontan schon an der Luft zum Farbstoff oxydieren würde. Setzt man nun Rongalit zu, so gewinnt der Leukofarbstoff Zeit, in das Gewebe, z. B. in Schnitte reduziert und ungefärbt, wie er ist, einzudringen. Entfernt man nun durch Ausspülen das Rongalit und den überschüssigen Farbstoff aus dem Gewebe, so wird der zurückbleibende Leukofarbstoff dort oxydiert, wo sich freier Sauerstoff befindet. Es heben sich mithin diese Orte des Gewebes, die *Sauerstofforte*, gefärbt von dem farblos bleibenden übrigen Gewebe ab. Auf diese Weise konnte festgestellt werden, daß ein regulärer Ablauf der Sauerstoffversorgung auch in dem von der Atmosphäre entferntesten Gewebsteil gewährleistet werden kann.

Uns interessiert an den UNNASchen Versuchen vor allem, wie sich die Niere hinsichtlich ihrem Verhältnis zum Sauerstoff erweist. Auch hier gibt es Orte, bei denen die reduzierende Kraft bis auf ein Minimum herabgesetzt ist und bei denen man den Eindruck hat, als ob sie mit Sauerstoff geradezu gesättigt sein müssen. Diese Stellen bläuen das Rongalitweiß und treten dadurch im mikroskopischen Präparat sehr scharf hervor. Das sind in der Niere neben den Kernen der Glomeruli vor allem die Ausführungsgänge.

Gerade am Glomerulus fällt der Kontrast zwischen den, blauen Oxydationsvorgängen entsprechenden Endothelien der Glomeruluscapillaren und den, gelblichen Reduktionsorten entsprechenden, sich dem Glomerulus entgegenstülpenden Epithelien der Keimblätter der Tubuli contorti auf. Ganz im Hintergrund stehen

die ungefärbt bleibenden Kerne der Epithelien der gewundenen Kanälchen; *dagegen müssen die geraden Harnkanälchen und die Sammelröhren der Niere, hier vor allem die Papillengegend, geradezu als „Sauerstoffmastorte“ angesprochen werden.* Der relativ große Kern in den kleinen kubischen Epithelien der Tubuli recti und der Sammelröhren zeigt eine besonders starke Blaufärbung, ja, die in der Kernnähe liegenden Gewebe scheinen von der Sauerstoffproduktion so durchdrungen zu werden, daß sogar das Protoplasma der benachbarten basalen Epithelien mitgefärbt wird. Man kann *nach der Blaufärbung manchmal wahrnehmen, daß die gesamten geraden Harnkanälchen samt Inhalt am Oxydationsprozeß teilnehmen.* Man muß allerdings daran denken, daß die Prozesse, die den Blutfarbstoff treffen, doch wohl schon in den oberen Nierenabschnitten vor sich gehen. Angenommen, es würde die Lostrennung der Katalase und oxydative Einwirkung schon in MALPIGHISCHEN Körperchen erfolgen, so müßten wir ja wohl in den histologischen Präparaten der Harnkanälchen mehr Pigmentmassen finden, als das gewöhnlich der Fall ist. Das schließt freilich nicht aus, daß an eisenfreien Blutfarbstoffderivaten in den besonders starke Oxydationsorte enthaltenden Mark-Harn-Kanälchen eine weitere Oxydation vielleicht bis zu den farblosen Körpern einsetzen kann.

Den Befund, daß sich an den Ausführungsgängen Oxydationsorte zusammendrängen, hat die Niere auch mit den Gallengängen und mit dem Bronchialepithel gemeinsam. Vielleicht wird so auch der auffallende Überreichtum an Kanälchen in der Niere erklärlich. Für die mechanische Funktion oxydativer Umsetzungen kann dadurch eine relativ große Oberfläche zur Verfügung stehen (s. auch S. 40).

UNNA hat aus der Intensität des Oxydationsvermögens den Schluß gezogen, daß diese Orte so mit Sauerstoff gesättigt sind, daß sie sogar selbst aktiven Sauerstoff (Peroxyde) abgeben können. Intravital scheinen diese Sauerstoffinseln in ihrer Oxydationsfähigkeit mit Hilfe von Peroxyden noch weit mehr gesteigert zu sein, als dies an den postmortalen Präparaten erkennbar ist.

**3. Oxydation der Bilirubine in der Niere zu Propentdyopent.** *Die Fähigkeit der Niere, durch Oxydationen Umsetzungen an Farbstoffen zu bewirken, zeigt sich auch dadurch, daß Bilirubin und Urobilin (und vermutlich auch noch mehrere andere Farbstoffe) ebenfalls beim Passieren des Nierenfilters zu Propentdyopent abgebaut werden kann.*

Der Beweis konnte folgendermaßen erbracht werden:

a) Das Blut zeigt einen ziemlich konstanten normalen Propentdyopentspiegel.

Das Verfahren, das ich zu diesem Nachweis eingeschlagen habe, und bei dem ich künstlichen Einwirkungen auf Hämoglobin aus dem Weg ging, wird so durchgeführt, daß man etwa 20—50 ccm defibriniertes Vollblut zentrifugiert und das Plasma abgießt; das Sediment wird dann mit reichlich absolutem Alkohol versetzt, so daß eine Koagulation entsteht. Nach Abfiltrieren hat der Alkohol Farbstoff nicht nennenswert aufgenommen. Der Blutfilterrest wird im Trockenofen oder im Vakuum getrocknet und pulverisiert. Setzt man später Aqua dest. hinzu, so löst dieses das Propentdyopent heraus. Die Lösung muß stark eingengt werden, um die stets nur geringen Mengen von Propentdyopent spektroskopisch nachweisen zu können.

HULST und GROTEPASS, die ebenfalls in jeder Blutprobe Propentdyopent fanden, haben nach Überprüfung meiner Methodik folgendes Vorgehen vorgeschlagen:

200 ccm Blut werden in 20 ccm Trinatriumcitrat vorsichtig gemischt, das Plasma abzentrifugiert und abgossen. Der Blutzucker wird mit salzsauerem Aceton versetzt, wobei sich ein Niederschlag formt. Das saure Acetonwassergemenge ist nun gelbgrün. Wasser wird durch Na. aceticum entzogen und das zurückbleibende Aceton im Vakuum eingedampft. Daraufhin wird die Pentdyopentreaktion angestellt.

b) *Im Gegensatz zu dem auch bei stärkstem Ikterus nicht gesteigerten Propentdyopentspiegel im Blut bzw. im Blutplasma enthält der Urin bei Ikterus stets außergewöhnlich hohe Mengen von Propentdyopent in natürlichem Zustande. Eine Umsetzung des Bilirubins kann demnach erst beim Durchtritt durch die Niere erfolgt sein.*

Über den Nachweis von Propentdyopent im Harn haben wir auf S. 14 berichtet.

Die Entstehung des Propentdyopents in der Niere bestätigen auch HULST und GROTEPASS. Bei einem Fall von HANOTScher Lebercirrhose fanden sie in der Leber kein Propentdyopent, obwohl der Patient vor dem Tode große Mengen dieser Substanz ausschied. Sie schließen demgemäß daraus, daß das Propentdyopent erst in der Niere peroxydativ aus Bilirubin gebildet wurde.

### III. Propentdyopent in seiner physiologischen Bedeutung.

#### 1. Als Redoxsystem.

Das rasche Erlöschen des Pentdyopentspektrums fiel uns bereits auf, nachdem wir zum erstenmal Propentdyopent aus dem Blut dargestellt hatten. Die rote Farbe, die bei der Reduktion mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  so deutlich in Erscheinung getreten war, wich bald wieder der ursprünglichen Farbtönung. Sie ließ sich aber rot erhalten, wenn man die Lösung mit Paraffinöl überschichtete. Als wir dann dazu übergehen konnten, unsere Untersuchungen an reinem, uns vom FISCHERschen Laboratorium zur Verfügung gestellten Bilirubin und Mesobilirubin aufzunehmen, zeigte sich folgendes:

Löst man Bilirubin und Mesobilirubin in  $\text{NH}_3$  und reduziert dann unter Aufkochen bei Zusatz von Natriumhydrosulfit, so zeigt sich keine Absorption, die der des Pentdyopents entsprechen würde.

Nach Zusatz von Kalilauge erkennt man gelegentlich eine nicht sehr deutliche Verschattung in der Gegend, die dem Pentdyopent entspricht.

Läßt man aber die Bilirubin- oder Mesobilirubin- $\text{NH}_3$ -Lösungen mehrere Stunden bei Luftzutritt stehen, so zeigen diese einen Farbenumschlag in etwa Schweinfurtergrün, und zugleich sieht man im Spektroskop einen Absorptionsstreifen bei  $640\ \mu$ .

Reduziert man jetzt die Lösungen in der oben beschriebenen Weise, so bekommt man einen Farbenumschlag in Schwachrosa. Dabei tritt ein Absorptionsstreifen auf  $545\ \mu$  auf.

Fügt man nunmehr Kalilauge hinzu, so geht die Schwachrosafärbung in eine intensivere rote Färbung über, und die Lage des Absorptionsstreifens verschiebt sich bald nach  $525\ \mu$ .

*Neu war also, daß das Bilirubin schon durch die bloße Luftoxydation Propentdyopent positiv entstehen läßt.*

Wie mir Herr Geheimrat FISCHER damals mitteilte, konnte er diesen Befund seinerzeit bestätigen. Er konnte auch feststellen, daß an bestimmten von ihm untersuchten Pyrrolderivaten s. S. 16) ebenfalls der Luftsauerstoff bereits imstande ist, eine Oxydation bis zum Propentdyopent hervorzurufen.

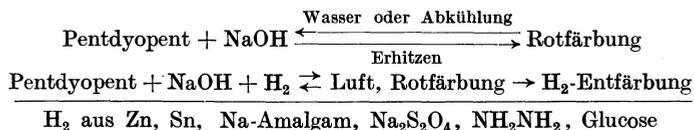
Nach H. FISCHER bewirkt der Luftsauerstoff offensichtlich  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Bildung, der dann, wenn man lange genug wartet, naturgemäß den gleichen Effekt erzeugt wie  $\text{H}_2\text{O}_2$  selbst.

Unsere mit Hämin angesetzten Versuche zeigten dieses Verhalten nicht. Der Abbau von katalasefreiem Hämoglobin oder von Häminkrystallen bis zu Propentdyopent ließ sich bis jetzt nur mit Hilfe von  $H_2O_2$  erzielen.

Gerade bei der an Bilirubin und Mesobilirubin angestellten Pentdyopentreaktion zeigte sich deutlich der reversible Vorgang der Reaktion. Schüttelte man die reduzierte Lösung, so verschwand die rosa Farbe, und fügte man wieder  $Na_2S_2O_4$  hinzu, so färbte sich die Lösung wieder rot. Reduktion und Oxydation ließ sich so mehrmals wiederholen. Die Mitteilung von HULST und GROTEPASS machte uns darauf aufmerksam, daß diese Eigenschaft STOKVIS schon bei seiner Arbeit „Über Gallenfarbstoffe und deren Erkennung mit Hilfe des Spektroskopes“ entgegengetreten sei. Bei der Oxydation von Gallenfarbstoff fand er einen Stoff, der in alkalischer Lösung beim Kochen mit Ammoniumsulfid oder Zucker eine braunrote Färbung auftreten ließ. Diese Verbindung wurde durch eine Absorptionsbande im Spektrum zwischen D und E, die vor E endete, charakterisiert. Beim Schütteln an der Luft verschwand die Absorptionsbande wieder. HULST und GROTEPASS konnten in ihren Nachuntersuchungen am Pentdyopent den gleichen Vorgang beobachten!

Die redoxible Eigenschaft des Pentdyopents stellte auch FISCHER und MÜLLER fest.

Pentdyopent, das aus 4,4'-Dimethyl-5,5'-dicarboxypyromethan-3,3'-dipropionsäure in wäßrigem Ammoniak mit  $H_2O_2$  gewonnen wurde, ergab hier schon bei Zusatz von 10proz. NaOH ohne Reduktionsmittel den roten Farbstoff. Durch „Verdünnen der roten Lösung mit Wasser oder 10% NaOH geht die Rotfärbung wieder quantitativ zurück; verdünnt man nicht zu stark, so kann man durch Erwärmen der Lösung den Farbstoff wieder erhalten, beim Erkalten verschwindet er dann abermals“.



Der Fall, bei dem Pentdyopent bei Zugabe von NaOH allein unter Rotfärbung entsteht, entspricht nach FISCHER etwa der Rotfärbung des Anthrahydrochinons. Die Bildung von Pentdyopentpräparaten erfolge durch eine Spaltung des Äthers B zum Natriumsalz des Dioxymethens. Bei starker Luftzufuhr durch Schütteln der roten Lösung verschwindet die Farbe und könne durch Erhitzen wieder hervorgerufen werden. Der Prozeß läßt sich oft 10mal wiederholen, bis das ganze Dioxymethen vermutlich zu *Hämatinsäureanhydrid* (oder diesen näherstehenden Produkten) zerstört wird. War die Luftzufuhr zu den Lösungen (Zuschmelzen der Reagensgläser) unterbunden, so hielt sich die rote Pentdyopentlösung jahrelang.

*Die Oxydations-Reduktionslage, das sog. Redoxpotential, ist auf meine Bitte hin am Propentdyopent von MULLI näher untersucht worden.*

MULLI benutzte einen Apparat, in dem sich ein elektrisches Element befindet, dessen einer Pol aus der Mischung der oxydierten und reduzierten Form des Redoxsystems gebildet wird. In das zu messende Redoxsystem wird eine unangreifbare Elektrode aus den Edelmetallen Gold, Platin, Platiniridium usw. eingeführt und dieses Halbelement mit einer Bezugselektrode (gesättigte Kalomelektrode, Wasserstoffelektrode) unter Zwischenschal-

tung einer Stromverbindung (gesättigte KCl-Lösung) zu einem elektrischen Elemente vereinigt. Die elektromotorische Kraft dieser Versuchsanordnung ergibt das Redoxpotential.

Der Energiewechsel ist demnach auch beim Propentdyopent gekoppelt aus Reduktions- und Oxydationsvorgang, nicht im Sinne eines idealen Redoxsystems, sondern wie andere gefärbte biologische Redoxsysteme der Natur vom Milieu abhängig. In der Biologie stellen allgemein die reduzierten Stoffe die energiereicheren gegenüber den oxydierten dar (KOLLATH).

Die Messungen am Propentdyopent haben nun ergeben, daß hier das Potential einen stark positiven Charakter hat, d. h. daß es oxydierend wirken kann. Da alle physiologisch aktiven Stoffe, wie z. B. auch die Vitamine und Hormone, Redoxsysteme darstellen, kann man mit Recht annehmen, daß auch dem Propentdyopent eine hohe physiologische Aktivität innewohnt, und daß ihm eine Rolle als Oxydationskatalysator der Zelle zuerkannt werden muß.

Dies wäre mit den modernen Anschauungen vom Wesen der Oxydationsvorgänge wohl vereinbar. Die ursprüngliche Annahme, daß eine Oxydation ohne Beteiligung von Sauerstoff bzw. eine Reduktion ohne Beteiligung von Wasserstoff unmöglich sei, hat ja eine wesentliche Änderung erfahren, als man einsehen lernte, daß oxydative Prozesse auch mit Wasserstoffabspaltungen (Dehydrierung, ohne Sauerstoffbeteiligung, aber unter Addition von Sauerstoff) und reduktive unter Wasserstoffanlagerung (ohne die Gegenwart von Wasserstoff) erfolgen könnten (s. S. 28).

Ohne einen stetig sich vollziehenden Energieunterschied, einen Wechsel zwischen der oxydierten und reduzierten Stufe, ist aber auch das Leben derjenigen cellulären Elemente nicht denkbar, die unter sog. anaeroben Verhältnissen, also sogar unter Sauerstoffabspernung, sich entwickeln, vermehren und Lebensäußerungen aufweisen können. Auch hier vermittelt das Energiegefälle und die Reaktionsgeschwindigkeit, unter der sich der Wechsel der Redoxlage vollzieht, Stoffwechsel und Arbeitsleistung der organisierten Gebilde. Würde sich das Redoxpotential ausgleichen, das Hin- und Herschwanken von einer Stufe zur anderen zum Stillstand kommen, so würden die Reaktionen immer geringer werden und schließlich ganz erlöschen.

Wie weit das Propentdyopent als Redoxsystem in die Zellatmungsvorgänge eingzugreifen vermag, können wir noch nicht übersehen. Schließlich bestehen ja immer mehr oder weniger komplizierte Zusammenhänge mit anderen Systemen. Nicht zu unterschätzen ist sicherlich auch das cellulär gebildete Wasserstoff-superoxyd, als dessen Indicator wir das Reaktionsprodukt zwischen  $H_2O_2$  und Hämin, das Propentdyopent, erkennen.

## 2. Propentdyopent in seiner Bedeutung für den Blutfarbstoffaufbau.

Nachdem wir festgestellt hatten, daß das Propentdyopent zu den natürlichen Bestandteilen des Blutes gehört, versuchten wir es aus dem Hämin rein zu gewinnen, um mit dem im Wasser gelösten Substrat Injektionen vornehmen zu können. Die Reinigung wurde folgendermaßen vorgenommen:

Hämin in wäßrig-ammoniakalischer Lösung wird vorsichtig bis zum Farbumschlag und deutlicher Ausflockung des ausfallenden Eisenhydroxydes mit  $H_2O_2$  versetzt und filtriert. Die beim Abbau auftretende Hämatinsäure ist ätherlöslich und kann damit ausgeschaltet werden. Sodann wurde die Lösung durch vorsichtiges Verdampfen vom Ammoniak befreit. Nach seiner Verflüchtigung wird mittels Chromsäure festgestellt, daß auch

keine Spuren von  $H_2O_2$  mehr vorhanden sind. Die Lösung wird nunmehr im Exsiccator eingengt. Der bis zur klebrigen Konsistenz eingedickte Rückstand wird mehrmals mit absolutem Alkohol versetzt und schließlich so lange mit Äther gewaschen, bis dieser keinen Farbstoff mehr aufnimmt. Der Rückstand läßt sich auf diese Weise leicht trocknen, und es bleibt eine sehr hydrophile metallisch schimmernde Substanz zurück, die mit Wasser entsprechend verdünnt werden kann.

Nachdem wir die experimentellen Grundlagen für das Bestehen eines Redoxsystems erbracht hatten, überzeugten wir uns in Tierversuchen, daß Propentdyopent in gering konzentrierten Lösungen keinerlei giftige Wirkung hervorruft. Wir stellten fest, daß diese Substanz bei oraler, subcutaner und intravenöser Injektion bei größeren Versuchstieren, insbesondere bei Hunden, auch in höheren Dosen keinerlei unangenehme Nebenwirkung aufweist.

Die Tierversuche ermutigten uns allerdings zuerst nicht sehr. Kaninchenversuche, die auf meine Bitte hin 1935 in Höchst durchgeführt wurden, reagierten eher mit einem Abfall der Werte, und sie führten auch sonst zu keinen verwendbaren Resultaten. Da wir uns aber daran erinnerten, daß ja auch ganz groteske Unterschiede im Verhalten der Katalase der Tierblutarten untereinander von uns nachgewiesen werden konnten, so war uns von vornherein klar, daß eine kritische Verwertung hinsichtlich der Wirksamkeit des Propentdyopents nur beim Menschen allein in Frage kommen konnte. Selbstverständlich mußte auch hier vorher die relative Ungiftigkeit des Propentdyopents bestätigt werden, ehe wir dazu übergehen konnten, die Lösung in 1proz. Konzentration (in Selbstversuchen) zu injizieren. Es ergab sich dabei durchwegs, daß die Personen auf Befragen nach der Injektion eher über eine auffrischende Wirkung berichteten.

An anderer Stelle (Wiener med. Wsch. 1940) haben wir einen Ausschnitt aus unserem Kurvenmaterial gegeben und darauf hingewiesen, daß unter gleichen Voraussetzungen sich merkwürdig wechselnde Resultate darbieten.

So sahen wir Anstiege der Erythrocytenzahl innerhalb 3 Stunden um 1 Million Erythrocyten und mehr, in der gleichen Zeit aber wieder ein Absinken auf die Ausgangswerte.

Wieder andere Kurven ließen in schneller, zeitlicher Reihenfolge rasche An- und Abstiege erkennen. Keineswegs konstant zeigte sich eine Übereinstimmung der Hämoglobinzahlen mit den Erythrocytenwerten. Nicht selten war die Hämoglobinkurve keinen Schwankungen ausgesetzt, obgleich die Erythrocyten um eine Million und mehr in die Höhe gegangen waren.

Bei einem Fall betrug 1 Stunde nach der Injektion der Ausgangswert der Erythrocyten 4,5 Mill., nach 6 Stunden 6,9 Mill., nach 12 Stunden 4,4 Mill.

Ganz allgemein konnte beobachtet werden, daß die Hämoglobinwerte zwischen 10 bis 20% nach 3—6 Stunden in die Höhe gingen.

Das Leukocytenbild wurde fast gar nicht beeinflußt. Nur selten hatten wir Fälle, die gar nicht reagierten.

Die Schwierigkeit, unsere Versuche einheitlich zu gestalten, lag vor allem darin, daß das Blut-Propentdyopent bei der eigenen Herstellung nicht einheitlich genug dosiert werden konnte. Sie kann behoben werden, wenn das Präparat in reiner Form vorliegt. Ob dann der Propentdyopentkörper, wenn er aus anderen abbaufähigen Substanzen (Bilirubin oder Dioxypyromethenen) gewonnen wird, oder wenn er an andere Substrate (Lipoide?) gebunden ist, gleichmäßigere Resultate zeitigt, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

Unsere Ausscheidungsversuche nach Propentdyopentinjektion ergaben folgendes:

Nach der Injektion trat niemals Eiweiß, Erythrocyten, Bilirubin, Urobilin oder Urobilinogen auf. Der Blutdruck erwies sich als gleichbleibend.

Die Ausscheidung von Propentdyopent findet schon in den ersten Stunden nach der Injektion statt. Nach 10 Stunden konnte in keinem Fall mehr Propentdyopent im Urin festgestellt werden. Im Blutserum konnte ein erhöhter Propentdyopentspiegel während der Injektion nicht mit Sicherheit wahrge-

nommen werden. In 3 von 5 Fällen ließ sich zur Zeit der Blutentnahme im Urin Pentdyopent nur in Spuren nachweisbar erkennen, so daß man annehmen mußte, daß es entweder im Organismus an einem vorläufig noch unbekanntem Ort zurückgehalten oder weiter abgebaut wurde (Hämaminsäure?).

Gerade bei zwei von diesen Fällen (Nephrosklerosen) war die Hämoglobinvermehrung außergewöhnlich hoch. Ein anderer Fall hatte eine ungewöhnlich schnell einsetzende Erythrocytensteigerung um 2 Millionen, so daß die roten Blutkörperchen geradezu ausgeschüttet worden sein mußten.

Die Versuche konnten aus äußeren Gründen vorläufig nicht fortgesetzt und ausgebaut werden.

Wenn wir es aber unternommen haben, jetzt schon einige Ergebnisse mitzuteilen, so geschah dies, um auf eine gewisse Übereinstimmung mit Versuchen von VERZAR und seinen Mitarbeitern hinzuweisen.

Sie fanden, daß bei Injektion von Bilirubin eine blutsteigernde Wirkung einsetzte, die sich aber auch bei Anwendung anderer Blutfarbstoffderivate zeigte. So wirkte auch Oxyhämoglobin, Hämatin, Hämoglobin, Bilirubin, Biliverdin, gewöhnliche Galle, hämopoetische Organextrakte aus Milz und Knochenmark als blutfördernder Reiz. Sie schlossen daraus, daß ein Hämoglobinprodukt als „wirksames Hormon“ nicht unbedingt mit Bilirubin identisch zu sein braucht, sondern daß Zerfallsprodukte der Erythrocyten ganz allgemein als Reiz für die Neubildung in Betracht kämen.

Die Frage, ob die Galle nur als eine Stoffwechselschlacke anzusehen sei oder für andere Aufgaben dem Organismus bereitgestellt werde, wurde immer wieder von neuem angeschnitten. Mit diesem Problem hatte sich besonders SEYDERHELM beschäftigt und den Gallensäuren und dem Ergosterin in der Beeinflussung der Blutbildung und des Kalkstoffwechsels besondere Aufgaben zuschreiben zu müssen geglaubt.

Nun kann man sich nicht gut vorstellen, daß die Anwesenheit von gallensauerem Salzen allein schon blutanregend wirkt. Wir müßten doch sonst auch bei einem intensiven Stauungsikterus wesentlich höhere Hämoglobinwerte haben. Eher ist anzunehmen, daß die experimentelle Einverleibung von gallensauerem Salzen hämolytisch wirkt, und daß eben erst die Zerfalls- und Abbauprodukte auf den Blutstoffwechsel Einfluß haben. Bilirubin und andere gallenfarbstofffähige Stoffe werden der Niere fertig zur Ausscheidung angeboten und können in der Niere zum großen Teil zu Propentdyopent umgesetzt werden. *Es ist also sehr wohl möglich, daß erst die zu Propentdyopent abgebauten Stoffe in den Regulationsmechanismus des Blutfarbstoffwechsels eingreifen.* Wenn dabei dann Propentdyopent nicht das Blut überschwemmt, so darf das nicht wundernehmen. Es genügen eben, wie bei anderen Katalysatoren, geringe Mengen, um große physiologische Wirkungen auszulösen. Daß es zu keiner Überladung des Blutes kommt, liegt wahrscheinlich darin, daß das wasserlösliche Substrat sehr leicht durch die Niere ausgeschieden wird. Allenfalls könnte das Propentdyopent auch, um wirksam zu werden, in ein weiteres Abbauprodukt umgewandelt worden sein.

#### **IV. Propentdyopent, Blutkatalase und Hydroperoxyd in ihrer Bedeutung für den Gesamt-Blutstoffwechsel.**

Werden und Vergehen des Hämoglobins halten sich unter physiologischen Bedingungen in auffälliger Weise die Waagschale. Konstant sehen wir einen bestimmten Blutfarbstoffgehalt des Blutes. Die Erforschung des Schicksals des

zum Untergang reifen Blutes hat sich bislang auf klinische Messungen bereits *bekannter Farbstoffe* beschränken müssen. Dabei besteht auch jetzt noch kein klarer Einblick über die Beteiligung der einzelnen Gewebe bzw. Gewebszellen und -säfte am Hämoglobinumsatz und über die biologische Feinmechanik innerhalb des Körpers.

Muß der Blutfarbstoff erst aus den Erythrocyten heraus hämolysiert werden, oder sind es nur Bruchstücke der Erythrocyten, die phagocytiert zum Weitertransport an die Umbildungsstätten von globuliferen, wandernden oder fixen Zellen aufgenommen werden?

Ziehen wir pathologische Zustände zum Vergleich heran, so können wir sagen:

**Hämolyse ist nicht identisch mit Blutfarbstoffabbau.** Zweifellos ist die Tatsache, daß das Hämoglobin im Erythrocyten eingeschlossen ist, als sinnvolle Vorrichtung aufzufassen, die den Farbstoff auf seinem Transport durch Organe, in denen sich Redoxvorgänge abspielen, schützt. Der Beweis, daß prinzipiell eine vorherige Zerstörung des Blutkörperchens die Voraussetzung für den Abbau darstellt, ist nicht erbracht. BARKAN nimmt vielmehr eine Öffnung des Häminringes auch innerhalb der Erythrocyten an. Man könnte sich freilich vorstellen, daß zu dem einen Vorgang — mag es sich um eine gekuppelte Reaktion handeln oder um eine rein oxydative — die Öffnung des Erythrocyten nötig ist, während eine andere Hämoglobinumsetzung schon intraglobulär stattfinden kann. In beiden Fällen scheint aber die Katalase im positiven oder negativen Sinne eine zielgebende Rolle zu spielen. Hier ist meines Erachtens für die Abbaustufen in erster Linie das quantitative Verhältnis maßgebend.

So wird es auch verständlich, warum katalasehaltige Ergüsse von Blut in Gewebe zu Hämatoidin-Bilirubin abgebaut werden. Der Katalasegehalt des Hämatoms verhindert die völlige Blutzerstörung (zu Propentdyopent). Hier wird nur der Ring geöffnet und das eisengelockerte Substrat wird für Redoxprozesse bis zur Bilirubinbildung frei gemacht.

Schließlich führt jeder zerstörende Einfluß auf Blut zur erhöhten Bilirubinbildung, wenn er nicht zu kurze Zeit andauert. Wir sehen das nach Hämolysen bei Bluttransfusionen, weiter bei schweren Vergiftungen und bestimmten Infektionen (Gasbacillensepsis) und anderen hämolytischen Anämien.

Wenn wir auch in der Konstitutionsforschung des Hämins und in der physiologischen Funktion des Hämoglobins in den letzten Jahren wesentlich weitergekommen sind, so klaffen doch noch manche Lücken in der Erkenntnis der biologischen Vorgänge beim Blutumsatz des Hämoglobins.

Wir dürfen uns nicht der Tatsache verschließen, daß der Automatismus, unter dem das normale Hämoglobin den lebenswichtigen Gasaustausch vollzieht, praktisch nur dem Hämoglobin zukommt, das mit dem Sauerstoff im Erythrocyten noch eine reversible Verbindung einzugehen fähig ist. Keine von den Verbindungen, die man künstlich in Laboratoriumsversuchen aus dem Hämoglobin abgebaut hat oder aus denen man das Hämoglobin synthetisch aufgebaut hat, besitzt die Fähigkeit, den Gasaustausch nutzbringend für den Organismus zu bewerkstelligen. Wer für die Klinik Nutzen ziehen will, darf sich demgemäß in seinen Untersuchungen nicht zu sehr von der Betrachtung derjenigen Farbstoffe abdrängen lassen, die sich unter physiologischen oder pathologischen Bedingungen natürlich im Körper selbst vorfinden. Dies gilt sowohl für den Aufbau wie für den Abbau. Damit ist noch lange nicht gesagt, daß uns alle sich aus dem Blutfarbstoff ableitenden Derivate bereits bekannt wären. Unsere Kenntnisse über die Fermenthämine sind erst in den letzten Jahren etwas gesicherter geworden. Sie müssen ebenso in den Bereich unserer Berechnungen gezogen werden, wie die Abbauprodukte des Muskelfarbstoffes.

**Der WHIPPLEsche Pigmentkomplex als Muttersubstanz hämoglobinähnlicher Farbstoffe.** Ob auch aus Eiweißkörpern (Globin) Farbstoffe wie Bilirubin, Urobilin, Urinfarbstoff entstehen, und ob die Außerachtlassung dieser Faktoren zur Aufstellung einer falschen Blutstoffwechselbilanz führen kann, halte ich für zweifelhaft. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß WHIPPLE glaubte, daß die Gallenfarbstoffbildung nicht allein aus dem Hämoglobin, sondern aus Eiweißkörpern der Nahrung, auch aus „zerfallenden Körperzellen“ entstehen könne. Dieser „Pigmentkomplex“ sei als Muttersubstanz aller hämoglobinähnlichen Farbstoffe anzusehen.

WHIPPLE gab ein Schema dafür, wie er sich den intermediären Stoffwechsel der Körperpigmente dachte.

Aus dem Körper- wie aus dem Nahrungseiweiß entstehe einerseits das Urochrom, andererseits ein „Pigmentkomplex“, der zum Teil direkt in Gallenpigment übergehe und zum Teil zum Aufbau von Blut- und Muskelhämoglobin Verwendung finde. Bluthämoglobin und Muskelhämoglobin würden zu Gallenpigment abgebaut, sie könnten aber zu einem mehr oder weniger großen Anteil auch wieder den Pigmentkomplex liefern, der zu einem Neuaufbau von Hämoglobin dienen könne.

Nach WHIPPLE wird daraus geschlossen, daß bei anämischen Tieren injiziertes Blut- oder Muskelhämoglobin die Neubildung von Hämoglobin verstärkt. Dagegen liegt nach ihm kein Anhaltspunkt dafür vor, daß Gallenpigment als Material für Hämoglobinbildung verwendet werden könne.

Diese neuen Theorien, die WHIPPLE und seine Mitarbeiter HOOPER, ROBSCHKEIT und ASHBY durch interessante Belege und Zahlen zu bekräftigen versuchten, sind neuerdings hinfällig geworden, seit die Forschungen über das Verdohämochromogen die Ableitung des Bilirubins vom Hämochromogen unter Beweis stellen konnten. Ebenso konnte dadurch gezeigt werden, daß zur Bildung der Gallenfarbstoffe eine vorherige Umwandlung des Hämoglobins zu Hämatin nicht nötig ist.

#### **Die Beziehung der natürlichen Hämoglobinderivate zum Blutfarbstoffabbau.**

1. Aus der Reihe der natürlichen Körper, die noch im roten Blutkörperchen selbst eine Änderung in der chemischen Struktur erfahren können, muß zuerst das *Methämoglobin* herausgegriffen werden.

Über die Methämoglobin bildenden Gifte, ihre Reaktionsweise, die zum Methämoglobin führt, schließlich über die Natur des Methämoglobins selbst sind wir neuerdings durch eine zusammenfassende Darstellung von HEUBNER und seinen Mitarbeitern genauer orientiert.

Methämoglobin, das im Grunde genommen mit dem Oxyhämoglobin größte Verwandtschaft besitzt und nur den Sauerstoff viel fester gebunden hat, gibt seinen Sauerstoff nicht mehr an das Gewebe ab und ist für die Atmung unnütz geworden, *sobald es aus dem Blutkörperchen ausgetreten ist*. Das sehen wir gelegentlich bei chemischen Vergiftungen, bei Schwarzwasserfieber und bei Fällen puerperaler Gasbacillensepsis. Solche Patienten gehen an ihrem Sauerstoffmangel häufig zugrunde.

Bleibt das Hämoglobin in den Blutkörperchen eingeschlossen, so vermag der Organismus es zum großen Teil wieder nutzbringend zu verwerten und der Atmungsfunktion wieder zuzuführen. Methämoglobin kann leicht eine Umsetzung zu Propentdyopent sowohl durch chemisches wie cellulär gebildetes  $H_2O_2$  erfahren.

2. Von JUNG wissen wir, daß viele Methämoglobin bildende Gifte zugleich einen weiteren Abbau zum *Verdohämochromogen* vollziehen können. Hierbei

findet bereits eine irreversible Schädigung des Blutfarbstoffes statt, die bekanntlich am stärksten beim CO-Hämoglobin vorhanden ist. Eine Rückverwandlung in das Hämoglobin ist dann nicht mehr möglich. Im Verdohäochromogen findet sich schon eine Öffnung des Porphyrinringes, aber ohne Herausspaltung des Eisens, das noch in gelockerter Form vorhanden ist (LEMBERG). Hier spielt das  $H_2O_2$  bereits eine wichtige Rolle. Die Farbstoffkomponente des Hämoglobins ergibt bei Katalasehemmung unter Einwirkung von  $H_2O_2$  den „grünen Farbstoff“, der auch mit dem früher bei bestimmten Vergiftungen auftretenden *Sulfhämoglobin* identifiziert wird (s. S. 37). Es soll nach LEMBERG ein normales Stoffwechselprodukt des Hämoglobins sein, das mit Hilfe seines wenig geschützten, demgemäß leichter abspaltbaren Eisens unschwer zu erfassen sei. Im Blut kann es nur unter pathologischen Verhältnissen bei der sog. Sulfhämoglobinämie nachgewiesen werden (s. S. 61). Wieweit das Verdohäochromogen auch noch Angriffspunkte für andere oxydative und reduktive Umsetzungen bietet, ist noch nicht festgestellt.

3. Unter peroxydativer Einwirkung auf *katalasehaltiges* Hämoglobin (ebenso auf in Schwefelammonium gelöstes Oxyhämin) bildet sich ein Körper, der nach Enteiweißung, Alkoholfällung, Eindampfung und Reduktion mit Schwefelammonium einen grünlichen Niederschlag gibt, der noch das Eisen gebunden hat und in seiner Struktur noch nicht weit vom Hämochromogen entfernt sein kann.

Nach Abfiltrieren löst sich aber aus dem Filterrest in Aceton ein Farbstoff, der nach mehrmaliger Reduktion mit dem Schwefelammonium und erneuter Lösung in Aceton gleiche Eigenschaften mit *Urochrom B* aufweist (s. S. 39).

Eine weitere Reduktion und Oxydation führt bei diesem Harnfarbstoff zu keinen neuen, mit bereits bekannten Körpern übereinstimmenden Produkten.

4. Einen tieferen Eingriff am Hämoglobin stellt die Lostrennung des Farbkörpers vom Globin dar. Das dabei gebildete *Hämatin* enthält wie Methämoglobin 3wertiges Eisen. Es kann aus Chlorhämin in vitro zustande kommen durch Einwirkung von Alkali, wobei Cl abgespalten wird. Die Reduktion mit Schwefelammonium ergibt das Hämochromogen mit seinem sehr typischen Streifen. Natürliches Hämatin kommt beim Menschen ausschließlich unter pathologischen Verhältnissen vor (s. S. 61).

5. Eine wesentlich intensivere Einwirkung auf den Blutfarbstoff ist nötig, um das Eisen vom Farbstoffrest abzukuppeln.

Es entstehen auf diese Weise die *Porphyrinkörper*, die am meisten zur Konstitutionserörterung des Hämoglobins beigetragen haben.

In Anlehnung an SCHREUS seien hier die Möglichkeiten des Vorkommens der Porphyrine unter pathologischen und physiologischen Verhältnissen kurz aufgezählt:

*Urin*: Koproporphyrin, Uroporphyrin, unter Umständen Protoporphyrin (nach BOAS).

*Kot*: Koproporphyrin, Protoporphyrin, Deuteroporphyrin (ersteres in geringen Mengen auch normal vorhanden).

*Blutserum*: Koproporphyrin (nur bei stärkster Porphyrie und Porphyriehämie).

*Rote Blutkörperchen*: Protoporphyrin (in geringen Mengen immer vorhanden nach HYMANS v. D. BERGH, GROTEPASS und REVERS sowie SCHREUS).

*Galle*: Kopro- und Protoporphyrin.

*Speichel, Zähne und Zunge*: Koproporphyrin.

*Knochen und Gewebe:* Kopro- und Uroporphyrin, besonders Uroporphyrin in den Knochen der Menschen und Tiere (Ochronose).

*Hautblasen:* Koproporphyrin (?) (fluoroskopisch in Blasen bei Porphyrie von SCHREUS und CARRÉ gefunden).

Nach BORST und KÖNIGSDÖRFER handelt es sich bei der Porphyrinbildung um eine fetale Porphyrinsynthese, auf die der Erwachsenenorganismus nur bei schweren Krankheitszuständen zurückgreift. Obwohl die Porphyrine auch in Nahrungsmitteln und in Pflanzen weit verbreitet sind, muß doch angenommen werden, daß es sich im Körper sowohl unter physiologischen wie pathologischen Verhältnissen um eine selbständige Synthese handelt.

So interessant und lehrreich die chemischen Befunde bei den immerhin seltenen angeborenen und erworbenen Porphyrien sind, und so sehr uns die Forschungen von GÜNTHER, HAUSMANN, MEYER-BETZ, HANS FISCHER, HIJMANS v. D. BERGH, SCHREUS u. a. auf diesen Gebieten Aufklärungen verschafft haben, so leicht der Nachweis dieser Farbstoffabkömmlinge zur Sicherung mancher klinischer Diagnosen ist, so glaube ich doch, wie noch näher ausgeführt werden soll, annehmen zu dürfen, daß — zum mindesten der oxydative, biologische Abbau im Körper nicht erst über diese Farbstoffe vor sich geht.

Nun noch kurz ein Wort zur Bedeutung der Porphyrine für den Blutstoffwechsel.

Mit ihm hängen sie insofern zusammen, als sie sowohl mit dem Blutfarbstoff wie mit dem Gallenfarbstoff innig verwandt sind. FISCHER betont aber, daß trotzdem Porphyrin und Gallenfarbstoff nach den Ergebnissen des *chemischen* Abbaues nichts miteinander zu tun haben. Eher ist anzunehmen, daß sie als Bausteine des Hämoglobins in Frage kommen. Es ist bemerkenswert, daß in die Porphyrine künstlich Metalle komplex eingeführt werden können, wobei durch diese „Eisen“ ein den entsprechenden Blutfarbstoffderivaten ähnliches spektroskopisches Bild entsteht (v. ZALESKI). Damit wird aber selbstverständlich der wiedergewonnene Blutfarbstoff nicht wieder für den Organismus verwertbar. Immerhin ist das Uro- und Koproporphyrin — unabhängig von der Nahrung — also als normales Stoffwechselprodukt aufzufassen (SCHUMM, FISCHER). Beide zusammen finden sich im Harn bei der sog. *kongenitalen Porphyrie*, ein Krankheitsbild, dessen Erforschung wir, vor allem an der Hand des „Falles Petry“, GÜNTHER, H. FISCHER, SCHUMM, E. FRAENKEL, BORST, KÖNIGSBERGER u. a. verdanken.

Die sich vom Ätioporphyrin I ableitenden Porphyrine wie Kopro-Uroporphyrin scheinen nicht mit dem Abbau in Beziehung zu bringen sein, sondern mit einem falsch geleiteten Aufbau.

Der Abbau zu Porphyrinen im Verdauungskanal nach Genuß von bluthaltigen Speisen ist nicht sehr hochgradig. Wenn auch gewisse Fäulnisbakterien Hämoglobin in vitro zur Hämaterinsäure (Protoporphyrin) abbauen können, so handelt es sich hier mehr um einen Modellversuch, der für den biologischen Abbau keine ausschlaggebende Bedeutung haben dürfte.

Von den Porphyrinen war nach H. FISCHER nur der „Petrijarbstoff“ mit  $H_2O_2$  in ammoniakalischer Lösung zu Propentdyopent abzubauen, die anderen Porphyrine ergaben die Pentdyopentreaktion negativ.

6. Während die Porphyrinkörper noch ringförmig verbunden sind, ist beim Bilirubin der Ring geöffnet. Er besteht aus 4 Pyrrolkernen, die über je ein Kohlenstoffatom miteinander verknüpft sind. Beim Bilin, nach FISCHER dem Grundtyp für bilirubinoide Körper, liegt eine offene Kette gegenüber dem Ring beim Porphin vor (s. S. 15).

Auf die Bedeutung des Verdohämochromogens als Muttersubstanz für das Bilirubin wurde oben bereits hingewiesen, für diesen Abbau sind oxydative und reduktive Einwirkungen maßgebend. Die Reaktionen gehen nach LEMBERG folgendermaßen vor sich:

Verdohämochromogen + Alkali = Verdohämatin,

Verdohämatin +  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  = Verdohäm,

Verdohäm + HCl = Biliverdin, aus dem unter  $\text{H}_2$ -Aufnahme Bilirubin entsteht.

Auf den Abbau von Bilirubin, als Muttersubstanz von Urobilin, Urobilinogen usw., sei hier nicht weiter eingegangen.

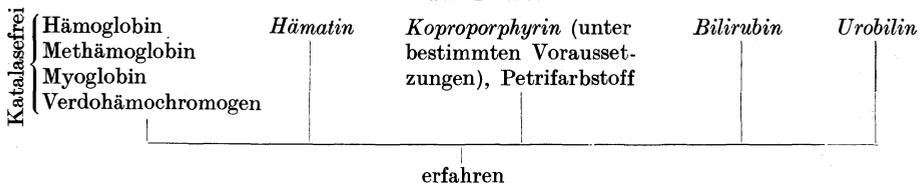
Der Abbau zu Verdohämochromogen ist auch durch Ascorbinsäure zu bewerkstelligen (BARKAN und SCHALES, EDLBACHER und v. SEGESSER). Dazu ist Sauerstoff nötig. Aber auch hierbei ist die gleichzeitige Bildung von  $\text{H}_2\text{O}_2$  nachweisbar, und wie es scheint, von Wichtigkeit beim oxydativen Vorgang.

Auf die Streitfrage, ob im Rahmen der hepatischen Gallenfarbstoffbildung der Leberzelle oder der KUPFFERSchen Sternzelle der Vorrang gebührt, soll nicht näher eingegangen werden, aber gerade die überraschend leichte Umwandlung von Blutextravasaten zeigt, wie das lebende Gewebe unabhängig von spezifischen oder komplizierten Gewebszellen spielend den Blutfarbstoff zu Bilirubin abbauen kann. Es erweist sich, daß dazu die Leber eigentlich keinen großen funktionellen Mechanismus benötigt.

Wie dieser Abbau der Reihe nach erfolgt, ist noch unklar. Wahrscheinlich wird nicht zunächst Eisen aus dem Blutfarbstoff abgespalten, sondern der Gesamtkomplex als solcher erfährt eine oxydative Veränderung, und erst später geht das Eisen aus seiner Bindung.

Bezüglich der Umsetzungsmöglichkeit der Gallenfarbstoffe zu Propentdyopent verweisen wir auf das auf S. 13 Gesagte.

*Peroxydative Spaltung der verschiedenen Hgb.-Derivate zu Propentdyopent in der Niere.*



durch 3proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung und, wie wir zeigen konnten, durch Zellperoxyde eine Oxydation zu Propentdyopent.

**Der spektroskopische Nachweis von Hgb.-Derivaten bei pathologischen Vorgängen.** Es ist vielleicht angebracht, an dieser Stelle nochmals in großen Zügen auf die diagnostische Bedeutung des spektroskopischen Nachweises der verschiedenen eisenhaltigen Blutfarbstoffderivate hinzuweisen.

Je nach dem Auftreten von Hämatin, Methämoglobin (meist zugleich mit Bilirubin) läßt sich gewissermaßen eine Dreiteilung der hämolytischen Ikterus- bzw. Anämieformen aufstellen:

Die *erste Gruppe* weist neben der *Oxyhämoglobinämie* nur eine Bilirubinämie auf (kongenitaler hämolytischer Ikterus, Hämolyse nach Bluttransfusionen und nach Injektion artfremden Serums).

In der *zweiten Gruppe* erscheint neben Bilirubin ausschließlich noch *Hämatin*. In ihr findet sich unter den Anämien allein die perniziöse Anämie. Man kann sogar so weit gehen und sagen: Findet sich einmal im Serum bei einer Anämie Hämatin, so ist es höchst wahrscheinlich, daß es sich um eine *BIERMERSche Krankheit*, um eine perniziöse Anämie, handelt.

Zu ihr ist unter den Infektionen allein die Malaria zu rechnen, ferner gehören hierher der Ikterus nach geplatzter Tubargravidität und nach schweren Bauchhöhlenblutungen sowie bestimmte Fälle von Schwangerschaftseklampsie und von Kampfgasvergiftungen.

Das Serum der *dritten Gruppe* enthält *neben* Oxyhämoglobin, Bilirubin und Hämatin häufig auch noch *Methämoglobin*. In dieser Gruppe steht an erster Stelle die paroxysmale Hämoglobinurie und die Gasbacillensepsis. Es ist aber bemerkenswert, daß es beim gewöhnlichen Gasbrand der Verwundeten nicht zu einer solchen Blutzerstörung kommt, sondern daß sich eine solche fast nur bei der puerperalen Gasbacillensepsis findet, einer Infektion also, die die Uterusmuskulatur betrifft.

Um so interessanter ist es, daß bei bestimmten Tierkrankheiten eine ähnliche Blutzerstörung auftreten kann wie beim Menschen. So konnten wir neuerdings bei einem Falle von *Pferdehämoglobinurie* im Blutserum neben Hämatin insbesondere Methämoglobin spektroskopisch nachweisen. Der gleiche Farbstoff war neben überreichlichen Mengen von Oxyhämoglobin im Urin vorhanden.

Kürzlich beobachtete ich auch mehrere Fälle von besonders ausgedehnten *Muskel-Weichteilquetschungen* beim Menschen, die ausgesprochene Zeichen schwerster Blutschädigung darboten.

Schließlich gehören in diese Gruppe auch die chemischen Vergiftungen mit Dinitrobenzol-Phenylhydrazin, Kalichloricum, Kampfgas usw.

Diesen Gruppen reiht sich bei gewissen Fällen die Porphyrinämie und die Lutinämie (bei manchen Diabetikern) und, wie wir im folgenden beschreiben werden, das Auftreten von *Sulfhämoglobin* im Blut an, das sowohl bei hämolytischen wie nichthämolytischen Zusuärjen, mit und ohne Methämoglobinämie, in Erscheinung treten kann.

Are Jes Krankheitsbild der Sulfhämoglobinämie selbst (nach HEUBNER, Verdohämochromogenämie) ist vor einigen Jahrzehnten bereits näher hingewiesen worden. Hierfür liegen mancherlei Ursachen vor, und man kann unterscheiden:

1. **enterogene** autotoxische Entstehung der Sulfhämoglobinämie (Fälle von STOKVIS, TALMA, HYMANS v. D. BERGH u. a.),
2. **bakteriell** bedingte Sulfhämoglobinbildung bei Sepsis durch Anaerobier (HYMANS v. D. BERGH),
3. **chemische**, durch Medikamente ausgelöste Sulfhämoglobinämie (Anilinderivate, Prontosil) (SNAPPER, BINGOLD u. a.).

Das Sulfhämoglobin kann dabei frei im Blutplasma vorhanden sein, häufiger dagegen ist es noch im roten Blutkörperchen verankert. Gegenüber der Methämoglobinämie spielt die Sulfhämoglobinämie in ihrer Gefährlichkeit eine geringere Rolle; zum mindesten ist die dadurch bedingte Anämie wesentlich schwächer, auch wenn sie längere Zeit anhält.

Schließlich muß auf die besondere Bedeutung des Propentdyopents als Abbauprodukt des Hämoglobins und des Bilirubins sowie auf die biologische Mechanik hingewiesen werden. Ausführlicher wurde darüber an anderer Stelle berichtet.

**Können die bisher bekannten Blutfarbstoffderivate zur Messung des Blutumsatzes herangezogen werden?** Für die medikamentöse und Ernährungstherapie würden sich dadurch verheißungsvolle Ausblicke ergeben. Methämoglobin-Hämatin-Porphyrine, mögen sie auch eine unanfechtbare diagnostische Bedeutung bei pathologischen Prozessen haben, kommen für die Berechnung des Blutumsatzes nicht in Betracht. Der Abbau ist hier irreführend, er endet in einer Sackgasse.

Unter der Voraussetzung, daß tatsächlich das Bilirubin bzw. das Urobilin die Endstufe des Hämoglobinstoffwechsels darstellte, könnte man in der Bestimmung der quantitativ ausgeschiedenen Gallenfarbstoffmenge einen Maßstab für den Hämoglobinabbau haben.

Die Möglichkeit, das Bilirubin zu erfassen, wäre auf zweifachem Wege gegeben; einmal, indem man bei Gallen fisteln auf spektrochemischem Wege die Menge des Gallenfarbstoffes

bestimmt. Die Zahlen waren aber dabei weit auseinandergehend, sie schwankten zwischen 2,5% (EPPINGER) bis 7% (BRUGSCH). Weiterhin könnte man die Galle mit Hilfe der Duodenalsonde ableiten. Die Versuchsfehler sollen sich angeblich hier in Grenzen bewegen, die den Wert der Analysen nicht wesentlich beeinträchtigen, besonders wenn man vorher das Biliverdin in Biliverdin umwandelt.

Auch hier waren die Resultate nicht zuverlässig, und man gab die Berechnung des Bilirubins auf und wandte sich dem Urobilin zu.

EPPINGER mißt der Urobilinurie nur im Zusammenhang mit der Bilirubin-ausscheidung in den Faeces diagnostischen Wert bei. MORAWITZ hat auch diese Methode kritisiert, da die in den Darm sich ergießenden Bilirubinmengen sicher nicht unerheblich größer sind als die errechneten.

Alle die Meßmethoden, mögen sie auf Bilirubin oder Urobilin, auf Stereobilinogen oder Mesobilirubinogen im Stuhl (HEILMEYER) gerichtet sein, sind zu vielen Fehlerquellen ausgesetzt, als daß sie sich zu einer einwandfreien Stoffwechselbilanz verwerten ließen. Wir wissen ja überhaupt noch nicht, wieviel Blut bis zu diesen Farbstoffen umgebaut wird. Ein nicht unbeträchtlicher Teil wird auch zur Bildung anderer Farbstoffe, z. B. vom Porphyrincharakter, oder gewisser Harnfarbstoffe (Urochrom B) zur Verfügung gestellt; ein anderer Teil des Farbstoffes wird wiederum vom Darm teils resorbiert, teils zerstört oder in andere noch unbekannte Körper verwandelt.

Eine nicht geringe Zahl dieser Farbstoffe kann auf dem Weg zum Ausscheidungsorgan noch eine oxydative Umwandlung zum Propentdyopent erfahren.

Weiterhin ist zu bedenken, daß die Quelle für die aus dem Blutferment gebildeten Abbaukörper nicht allein aus den Farbstoffkomponenten des Blutes sondern auch aus dem Muskelhämoglobin, aber auch aus den Fermenthämminen (Katalase, Peroxydase, WARBURGS Atmungsferment, Cytochrom) ihren Ursprung haben kann. Auch diese Hämine erfahren einen bisher in der Stoffwechselbilanz nur zu wenig berücksichtigten Abbau. Weiterhin fand erst der Harnfarbstoff seit den Untersuchungen von HEILMEYER das verdiente Interesse.

So wie der Abbau von Bilirubin und Urobilin durch  $H_2O_2$  ohne Umwege über intermediäre Produkte direkt zum Propentdyopent auslaufen kann, so ist auch anzunehmen, daß das Hämoglobin nach Katalaseverlust ohne Zwischenkörper durch Peroxyde zum Propentdyopent umgebildet werden kann.

Als weitere Umsetzungsprodukte sehen wir daneben die Hämatinsäure, Bernsteinsäure und vielleicht in Spuren Essigsäure entstehen.

Alle diese Überlegungen lassen erkennen, wie vielseitig die Abbaumöglichkeiten aus dem Hämoglobin sein können. Die Veränderungen am Hämoglobin, das physiologisch zum Untergang bestimmt ist, könnten demnach auf folgende Weise vor sich gehen:

1. Methämoglobinbildung (Oxydation des Eisens).
2. Oxydationen und Reduktionen am Porphyrinring mit Lockerung des Eisens (Verdohämochromogen = Sulfhämoglobin).
3. Abspaltung des Globins vom Farbstoffrest = Hämatinbildung.
4. Herausspaltung des Eisens = Porphyrinbildung.
5. Oxydative Ringsprengung. Aufspaltung des Blutfarbstoffringes zur Gallenfarbstoffkette—Bilirubin—Urobilinogen—Urobilin.
6. Abspaltung einer mit dem Urochrom B identischen Verbindung aus dem oxydativ-reduktiv beeinflussten Blutfarbstoffmolekül.

7. Umwandlung des Hämoglobins durch biologisch-fermentative Einflüsse zu *Propentdyopent*.

Den Vorgang veranschaulicht das Schema auf S. 60.

**Zur Frage des aus den Abbauprodukten frei gewordenen Eisens.** Es wäre ein leichtes, den *Blutumsatz quantitativ zu bestimmen*, wenn es sich ermöglichen ließe, das abgetrennte Eisen restlos zu erfassen. Aber hier ergeben sich fast noch mehr Schwierigkeiten wie bei den Bestimmungsmethoden von Bilirubin und Urobilin. Dies liegt vor allem darin, daß das abgetrennte Eisen ja nicht an der Stelle der Farbstoffumsetzung liegenbleibt. Die Galle z. B. ist sehr eisenarm.

In anderen Fällen, besonders unter pathologischen Verhältnissen, die mit dem vermehrten Blutuntergang verbunden sind, wird das dem zerstörten Blut entsprechende Eisen in Organen retiniert, die mit dem Abbau keinesfalls direkt in Beziehung stehen (Niere, Milz, Knochenmark, Hämolympdrüsen).

Die ganz unbestimmbare Größe der Eisenretention und die Verzögerung der Ausscheidung des Eisens haben bis jetzt die Aufstellung einer Eisenbilanz erschwert, ja geradezu unmöglich gemacht. Das zeigt sich auch daraus, daß man — bei der Annahme einer täglichen Umsetzung von 12—14 g Hämoglobin in Gallenfarbstoff — etwa 42—50 mg Eisen als frei geworden berechnen muß. Die tägliche Eisenausscheidung mit dem Harn wird auf höchstens 1 mg geschätzt. Sichereres wissen wir auch darüber nicht. LINTZEL hält das Vorkommen des Eisens im normalen Menschenharn sogar für zweifelhaft. Nicht einmal bei der perniziösen Anämie finden sich übereinstimmend Werte für das Harneisen.

An der Ausscheidung beteiligt sich nach M. B. SCHMIDTS Untersuchungen besonders der Dickdarm, während im Ileum Resorption stattfindet. 7—8 mg werden durch den Dickdarm und durch die Galle ausgeschieden. Der Eisenrest muß also auch zufolge solcher Berechnungen wohl zurückgehalten werden.

Tritt Eisen im Darm auf, so bleibt zweifelhaft, ob nicht in den Faeces vorhandenes unresorbierbares Nahrungseisen mit in Rechnung gezogen werden muß.

## V. Natürliches Vorkommen von Propentdyopent.

**Nachweis in Blut und Urin.** Als wir zum erstenmal das Spektrum des Pentdyopents aus dem Blutfarbstoff gewonnen hatten, versuchten wir erklärlicherweise nach dem neuen Farbstoff in den verschiedenen Körperflüssigkeiten und Organen zu fahnden. Der Niere als Ausscheidungsorgan von natürlichen Farbstoffen (Gallenfarbstoff, Urobilin, Porphyrine, Urinfarbstoff) galt in erster Linie unser Interesse, und wir stießen dabei schon sehr bald auf Propentdyopent, als wir Urine von Ikterischen untersuchten. Ursprünglich dachten wir auch hier, daß es sich um eine Ausscheidungs- und nicht um eine Bildungsstätte handle, und wir gingen dazu über, bei Patienten mit viel Propentdyopent im Harn das Blutserum zu untersuchen. Dabei konnten wir feststellen, daß hier ein Mißverhältnis zwischen Bilirubinämie und Pentdyopentämie bestehe. Wir sind auf diese Befunde und auf die Untersuchungsmethode auf S. 50 näher eingegangen. Aus ihnen konnten wir erkennen, daß die Gallenfarbstoffe erst in der Niere ihre Umsetzung erleiden. Als wichtige Tatsache zeigte sich:

Propentdyopent tritt sofort in mehr oder weniger starkem Grade in Erscheinung, sobald der Niere zur Oxydation aus dem Blute Farbstoffe angeboten

werden, die sich zu Propentdyopent abbauen lassen. Dies ist in erster Linie der Fall beim *Icterus* und bei *Stauungsercheinungen*.

Das Blut nimmt dabei aber wieder nur eine verhältnismäßig kleine Menge von Propentdyopent auf. Es belädt sich nur so wenig mit Propentdyopent, als es vermutlich zu physiologischen Zwecken benötigt. *Dies ersehen wir aus einem relativ konstanten Propentdyopentblutspiegel.*

*Wir entnehmen daraus: Es muß schon physiologisch ein kleiner Teil von Blut- oder Gallenfarbstoff dauernd zu Propentdyopent abgebaut und in physiologischen Mengen von der Blutbahn aufgenommen werden.* Es ist nicht ausgeschlossen, daß Propentdyopent an Lipide oder an einen Eiweißkörper gebunden ist. Läge es in wasserlöslicher Form vor, würde es vermutlich rasch ausgeschieden.

Entgegen unserer früheren Auffassung, daß der normale Urin gar kein Propentdyopent aufweise, glauben HULST und GROTEPASS mit ihrer auf den Nachweis von Propentdyopent im Blut gerichteten Methode feststellen zu können (s. S. 51), daß bei Anreicherung in jedem Urin Spuren von Propentdyopent vorhanden sind; sollte dies zutreffen, so müßte sie meines Erachtens ihre Herkunft wohl aus dem im Blutserum normalerweise vorhandenen Bilirubin haben müssen. Mit der von mir angegebenen und für praktische Zwecke ausreichenden Reaktion sind im normalen Urin keine bzw. kaum meßbare Spuren von Propentdyopent zu erkennen, wie auch die holländischen Forscher vorher bestätigt hatten.

So einfach sich der qualitative Nachweis von Pentdyopent gestaltet, so schwer war es bis jetzt, die Menge festzustellen. Sie konnte sich nur nach der Schichtdicke richten, in der das Absorptionsspektrum sichtbar war. Um einigermaßen einen Maßstab zu bekommen, muß rasch gearbeitet und die Probe mit Äther oder Paraffinöl vor Luftzutritt möglichst abgeschlossen werden, um eine Nachoxydation zu verhindern.

Auf Grund von über 2000 Urinuntersuchungen an Proben verschiedenster Herkunft gelangten wir zu folgendem Ergebnis:

Propentdyopent ist regelmäßig dann zu finden, wenn im Körper Voraussetzungen vorliegen, die zu einer Gallenfarbstoffausscheidung führen. Es kann auch unabhängig von Bilirubin und Urobilin auftreten.

Hier muß auf unseren Fall vom Panzerherz hingewiesen werden. Dieser Patient hatte die höchsten Grade von Propentdyopent, die wir je beobachten konnten.

Ein anderer Patient mit einer schweren Gärungsdyspepsie und einer funktionellen Leberschädigung (Galaktoseprobe auffallend stark positiv) hatte ebenfalls nur Pentdyopent neben relativ geringen Mengen von Urobilin. Es schien, als ob das Urobilin hier in der Leber nicht hätte aufgenommen werden können und daß es bei diesem Überangebot an die Niere sehr schnell zu Propentdyopent abgebaut wurde.

Bei einem Fall von sehr akut verlaufender gelber Leberatrophie war gegen Ende der Erkrankung, als urämische Erscheinungen auftraten, Propentdyopent in wesentlich geringem Maße vorhanden als am Anfang. Schlüsse wollen wir aus diesem Falle nicht ziehen.

Daß Pentdyopent auch wochenlang noch bei Fällen im Urin nachzuweisen ist, wenn der *Icterus* schon vollkommen abgeklungen war, haben wir sehr oft beobachtet.

Besonders fiel dies bei einem Patienten auf, der im August die ersten Zeichen eines *Icterus catarrhalis* hatte. Der Harn wurde bald bierbraun und wies ungewöhnlich große Mengen von Bilirubin auf. Der Stuhl war völlig acholisch, und der äußerst intensive *Icterus*, das Hautjucken, die Bradykardie, schwere nervöse Erscheinungen usw. wiesen auf einen

völligen Verschuß der Gallenwege hin. Während der ganzen Zeit war sehr viel Bilirubin, aber auch entsprechend viel Pentdyopent dauernd im Harn vorhanden. Erst in der 2. Hälfte des Oktobers waren die schweren Erscheinungen des Ikterus im Abklingen begriffen. Der Urin wurde heller, der Bilirubingehalt nahm ab, aber Pentdyopent war in unverminderter Stärke nachzuweisen. Von der ersten Novemberwoche ab waren nur noch bei genauere Betrachtung Spuren von Ikterus vorhanden, und es war bei unverminderter Pentdyopent-ausscheidung mehr die Urobilin- und Urobilinogenausscheidung im Vordergrund. Seit dem 15. 12. war der Urin vollkommen hell und klar. Aber bis in die letzte Zeit konnten trotz Fehlens von Bilirubin, Urobilin und Urobilinogen *noch erhebliche Mengen von Propentdyopent* festgestellt werden. Der Patient hatte außer einer geringen Leberschwellung keinen krankhaften Befund mehr, so daß er schon lange wieder beruflich tätig sein konnte.

Unsere Untersuchungen bei anderen Patienten mit schwerem Ikterus haben regelmäßig ein ähnliches Ergebnis für Pentdyopent gezeigt.

In die erste Gruppe der Fälle, bei denen die Pentdyopentreaktion positiv ist, sind demgemäß alle Ikterusfälle einzureihen:

1. Der *katarrhalische* Ikterus.
2. Fälle von *Cholecystitis* und Cholelithiasis mit Ikterus.

Hier ist bemerkenswert, daß häufig schon vor dem eigentlichen Anfall Propentdyopent in reichlichem Maße im Urin vorhanden war, und zwar auch ohne daß bereits Bilirubin beigemischt war. Aber auch hier zeigte sich, daß nach Abklingen der Kolik (ohne Ikterus) Pentdyopent noch viele Tage festzustellen war.

3. *Okklusionsikterus* durch Neubildung. Hier konnte der Nachweis von Pentdyopent gelegentlich schon vor Auftreten des mechanischen Ikterus geführt werden. Die Menge des Propentdyopents nahm stufenweise zu mit dem Grad der Abflußbehinderung. Auch hier hatte man den Eindruck, daß Pentdyopent die Menge des ausgeschiedenen Bilirubins überwog.

4. Wir hatten auch Gelegenheit, einen typischen *hämolytischen Ikterus* mit sehr großem Milztumor und jahrelangen Beschwerden zu untersuchen und längere Zeit zu beobachten.

Auch dieser Fall hatte im Urin kein Bilirubin, dagegen Urobilin. Das Blutserum war stets dunkel gefärbt und wies außer mäßigen Mengen gelösten Blutfarbstoffes keine Abbauprodukte auf. Die Resistenz der Erythrocyten war stets erheblich herabgemindert. Dieser Patient hatte dauernd einen Subikterus, der sogar gelegentlich als deutlicher Ikterus der Haut und Skleren ausartete.

Der Urin enthielt ständig mittlere bis große Mengen von Propentdyopent bis zur Splenektomie, aber auch danach fand sich 4 Wochen nach der Operation bei dauerndem Wohlbefinden noch Pentdyopent positiv, wenn auch in verminderter Stärke.

Bei einem Subikterus, der nach einer stärkeren abdominellen Blutung aufgetreten war, weiterhin bei einem Fall von ungewöhnlich stark blutigem Ascites und Hämatothorax konnte im Urin Pentdyopent nachgewiesen werden, obgleich auch hier nur Urobilin im Harn war. Man konnte dabei daran denken, daß allein das überstarke Angebot von Blutfarbstoff an die Leber zu einer Propentdyopent-ausscheidung auf Umweg über Bilirubinbildung geführt hat. Weitere Untersuchungen ergaben jedoch, daß nicht alle solche Zustände mit gesteigertem Blutumsatz eine entsprechende Pentdyopent-ausscheidung haben.

In der zweiten Gruppe befinden sich gewisse *Infektionen*:

Bei hochfiebernden Pneumonien, die mit Gelbfärbung oder Skleren einhergehen, haben wir Pentdyopent ebenfalls durchweg gefunden. Wir möchten annehmen, daß diese Fälle bereits als infektiöser Ikterus aufgefaßt werden mußten, doch ist zu bedenken, daß bei anderen hochfieberhaften, infektiösen Prozessen Pentdyopent auch fast stets, wenn auch zumeist nur in mäßiger Menge, vorhanden war.

Zur Untersuchung standen auch 2 Urine zur Verfügung von Patienten mit Weilscher Krankheit. Auch diese Urinproben ergaben ein positives Resultat. Des weiteren Typhusfälle im akuten Stadium und Sepsisfälle verschiedener Genese (Fälle von Endocarditis lenta, postanginöser thrombophlebitischer Sepsis, puerperaler Sepsis u. dgl.).

Bei den Sepsisfällen ist Propentdyopent nicht nur dann nachzuweisen gewesen, wenn der Bilirubinspiegel im Blut erhöht ist, sondern auch dann, wenn keine Bilirubinurie oder Ikterus vorhanden war. Das färbende Agens beim septischen Ikterus ist stets das Bilirubin. Eine Ausnahme macht die puerperale Gasbacillensepsis (nicht die Gasgangrän!). Hier können wir unter Umständen alle Teilfaktoren einer Giftwirkung (Hämolyse, schwere Hämoglobinurie, Methämoglobinämie und Bilirubinämie und Hämatinämie) beobachten. Der Urin enthält dann, wie wir oben betonten, neben den erwähnten Farbstoffen katalasearmes oder -freies Blut. Aber auch in einem solchen Falle können wir keinen erhöhten Propentdyopent Spiegel im Blut nachweisen. Dagegen ist Pentdyopent erklärlicherweise im Urin vermehrt.

Ungewöhnlich hochgradige Propentdyopenturie fand sich bei 3 Fällen von chronischer, mit rezidivierendem Fieber einhergehender Cholangie (chronische cholangitische Sepsis), die ohne Bilirubinurie verliefen und zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten führten.

Ähnliche Erscheinungen fanden sich, wie wir 1933 mitteilen konnten, bei Fällen schwerer Muskel-Weichteil-Quetschungen ohne Infektion. Bei Malariafällen stellten wir im Blutserum mäßige Mengen Hämatin, im Urin neben Urobilin Propentdyopent fest.

In der dritten Gruppe finden sich die Fälle, die infolge von schweren *Herzstörungen* Stauungsorgane aufweisen. Nach Salzyrganinjektionen schien mit der Ausschwemmung zugleich vermehrt Propentdyopent aufzutreten. Mit Besserung der Stauungserscheinungen wurde nicht nur der Urin heller, sondern es wurde auch die Farbstoffmenge geringer. Es zeigte sich aber auch, daß Propentdyopent sofort wieder vermehrt war, sobald eine neue Stauung einsetzte.

Die vierte Gruppe umfaßt *Leberschädigungen*.

Auffallend war, daß bei den Fällen von reiner Lebercarcinomatose, bei denen nicht gleichzeitig ein Ikterus vorhanden war, Propentdyopent nicht in dem Maße auftrat, wie man es hätte erwarten sollen. Hier beobachteten wir also die gleiche Erscheinung, die man sonst bei Carcinomatose vorfindet, daß die Leber trotz großen Ausfalls von Parenchym noch lange funktionstüchtig bleibt.

Bei Lebercirrhose findet sich Pentdyopent schon wesentlich häufiger, meist natürlich parallelgehend mit dem Grade des Ikterus und der Allgemeinstauung.

Ein negatives Ergebnis boten bis jetzt unkomplizierte *Nierenerkrankungen* (auch im Stadium der Urämie), ebenso akute und chronische *Magen-Darmstörungen*.

Bei der fünften Gruppe, den *Blutkrankheiten*, ist eine gesetzmäßige Propentdyopenturie nicht festzustellen. Entsprechend einer schweren Blutzersetzung mit ikterischer Hautfärbung fand sich die Pentdyopentreaktion bei 2 Fällen von akuter Leukämie positiv, desgleichen bei 3 Fällen von Agranulocytose. Ein Schluß kann daraus vorläufig nicht gezogen werden.

Die *Verhältnisse bei der perniziösen Anämie*. Wenn wir oben behauptet haben, daß Propentdyopent im Harn immer dann in Erscheinung tritt, wenn ein erhöhter Bilirubinspiegel im Blutserum vorhanden ist, so erfordert dies

insofern eine Einschränkung bei der *perniziösen Anämie*. Dieser negative Befund hierbei stellt aber etwas Außergewöhnliches dar, denn bei manchen Fällen von acholurischem Ikterus wird das Bilirubin im Blutserum durch die Niere sogar quantitativ zu Propentdyopent abgebaut, so daß der Harn kein Bilirubin, sondern nur noch ausschließlich Propentdyopent enthält. Hier muß auf die Auffassung von H. FISCHER hingewiesen werden, daß kein eigentliches Urobilin, sondern vielleicht ein Stercobilin in Frage kommt. Die negativen Befunde bei der perniziösen Anämie lassen aber meines Erachtens daneben den Schluß zu, daß dabei eine Störung innerhalb der physiologischen Redoxsysteme vorliegt, so daß die Niere ihre oxydierende Fähigkeit auf das Bilirubin — und vor allem auch auf das Urobilin — einbüßt.

Die Folge ist, daß eine ungewöhnlich starke Urobilinurie einsetzen kann. Wann die Niere bei der perniziösen Anämie ihre Oxydationsfähigkeit wiedergewinnt, ist aus unseren Untersuchungen noch nicht ganz zu ersehen. Wir glauben aber schon jetzt sagen zu können, daß die Lebertherapie auch hierauf einen großen Einfluß hat, denn bei einigen unserer mit Hepatrat behandelten Fälle trat mit zunehmender Besserung langsam auch eine Pentdyopentzunahme im Harn auf, während sie bei einem sog. „leberrefraktären“ Fall ständig vermißt wurde. Immerhin geht die Erholung der Oxydationskraft langsam vor sich.

Im Verlauf der perniziösen Anämie treten 2 Symptome hervor, aus denen der Erfolg der Lebertherapie zu erkennen ist:

Bei der unbehandelten perniziösen Anämie kann man im Gegensatz zu anderen Blutkrankheiten eine Hämatinämie feststellen (SCHUMM, LOREY, HEGLER, HYMANS v. D. BERGH, BINGOLD, DUESBERG u. a.). Sobald man einige Tage eine energische Lebertherapie eingeleitet hat, verschwindet die Hämatinämie (BINGOLD, DUESBERG). Die Lebertherapie schaltet also das hämatinbildende Gift aus.

Im weiteren Verlauf ist auch bei unkomplizierten Fällen keine Urobilinurie mehr festzustellen, dagegen nunmehr das Auftreten der Pentdyopenturie. Letztere weist vermutlich zugleich darauf hin, daß die Niere ihre Fähigkeit wiedergewinnt, in den physiologischen Oxydationsprozeß sich einzuschalten.

**Zur Frage der direkten und indirekten Bilirubinreaktion** (nach HJMANS v. D. BERGH). Schon in meiner ersten Veröffentlichung über das aus dem Blut gewonnene Propentdyopent konnte ich darauf hinweisen, daß man diesen neuen Farbstoff auch in gewissen Exsudaten nachweisen könne, daß aber dies nicht gesetzmäßig der Fall sei. In der Folgezeit bestätigte sich dies immer mehr. Merkwürdig war, daß bei 2 Fällen von bilirubinreichem Ascites die Pentdyopentreaktion negativ war; in diesen Fällen ergab auch die Probe die indirekte Diazoreaktion. Die Feststellung H. FISCHERS und REINDLS 1922, daß Hämatoidinkristalle erst dann die direkte Reaktion ergaben, wenn sie mit Alkohol oder Pepsin-Salzsäure behandelt waren, ließ die Autoren daran denken, daß das Hämatoidin bzw. das hämatogen oder anhepatisch gebildete Bilirubin von irgendeiner Hülle umgeben sei. DUESBERG denkt an ein „Bilirubin-Globin“. In dem Eiseneiweißkomplex-Hämosiderin, der in der Peripherie von Blutextravasaten, wo Hämatoidin-Bilirubin-Bildung stattfand, und bei hämolytischen Prozessen in Milz und Leber gefunden wird, kann die Eisenglobinkomponente des zerstörten Hämoglobins vermutet werden. BENNHOLD glaubt (s. S. 48) an die Bindung der Gallenfarbstoffe an Albumine.

Es war nun interessant, daß die Ascitesflüssigkeit auch dann nicht Pentdyopentreaktion ergab, wenn man die Flüssigkeit kräftig an der Luft geschüttelt hatte. War sie aber vorher mit Alkohol versetzt und zentrifugiert worden, so konnte man nachher Pentdyopent deutlich nachweisen.

## VI. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Die bislang ungelöste Frage nach dem Schicksal des überalterten Blutfarbstoffes wurde auf Grund von neuen chemischen und biologischen Erkenntnissen zu klären versucht. Als Ausgang diente ein Modellversuch, der zeigte, daß im Gegensatz zu früheren Theorien der Untergang des Farbstoffes unmittelbar an seiner reifsten und funktionsfähigsten Substanz, am Hämoglobin selbst, ansetzen kann und daß dabei ein neues, vorher unbekanntes Substrat, die Vorstufe des Pentdyopents entsteht. Als solche ist sie im Organismus natürlicherweise vorhanden und gibt bei Reduktion mit dem Natrium-Hyposulfit in alkalischer Lösung die sehr anschauliche Pentdyopentreaktion.

Zwei Faktoren sind es, denen bei diesem Mechanismus, der sich bei dem Abbau abspielt, die wichtigste Rolle zugesprochen werden muß:

1. *Die Katalase.* Sie hat die früher für das Blut unbekannte Aufgabe, als spezifischer Blutfarbstoffschutz gegenüber Peroxydationen zu wirken.

2. Hydroperoxyd (chemisch oder zellbiologisch gebildet) ist dem Hämoglobin gegenüber geradezu als spezifisch zerstörendes Agens aufzufassen.

Dabei konnte festgestellt werden, daß bei der Ausschaltung der Katalase sich ein eigenartiger Prozeß vollzieht: es kommt zur Spaltung des Fermentes, indem die zwei Komponenten des Katalasekomplexes (Fermenthäm in und Eiweißträgersubstanz) unter der Einwirkung einer bestimmten Temperatur (Zerstörungstemperatur) voneinander getrennt werden. An der Hand von Versuchen, die am Blut von verschiedenen Tierarten vorgenommen wurden, zeigte es sich, daß zur Ausschaltung der blutkatalatischen Wirkung bei manchen Tierarten nur eine relativ geringe Temperatureinwirkung nötig ist, die nach bisheriger Erfahrung kaum das Fermenthäm in selbst beeinflussen kann. Zwischen der Zerstörungstemperatur von Menschen- und Hundeblood liegt z. B. die fast unerklärlich große Differenz von über 20° Celsius! Da sich Gänse- und Entenblood schon bei Zimmertemperatur durch  $H_2O_2$  entfärben läßt — was beim Menschenblood auch bei schwersten Blutzerstörungen (Hämolyse, perniziöse Anämie) niemals der Fall ist —, muß angenommen werden, daß bei der Gans und anderen bestimmten Blutarten das  $H_2O_2$  schon ausschaltend an der Trägersubstanz der Katalase angreift.

Ist das Fermenthäm in von seiner schutzhüllenden kolloiden Trägersubstanz entblößt, so herrscht das Peroxydasevermögen des Hämoglobins vor und kann sich zu Farbstoffumsetzungen entfalten, bei denen es sich nicht um einfache, nach chemischen Berechnungen ergebende Oxydationen handelt. Das Verhältnis von  $H_2O_2$  zu Blutfarbstoff wirkt sich biologisch in erheblich gesteigerter Form aus. Diese Verstärkung des Oxydationspotentials des Sauerstoffs erfolgt nunmehr durch das Zusammenwirken des Pyrroleisenkomplexes mit den Peroxydasen.

Diese peroxydatische Kraft des Hämins als eisenhaltiger Katalysator, die durch die Wärmeeinwirkung nicht gelähmt wird, ist so hoch einzuschätzen, daß das Hämoglobin unter der Einwirkung von  $H_2O_2$  autokatalytisch — vermutlich

auch die Fermenthämине mitreißend — schließlich selbst der Oxydation bis zum Endprodukt anheimfällt. Es zehrt sich selbst auf, es hat seine peroxydatische Kraft zu seinem eigenen Abbau verwendet, der nachweislich bei dem von uns gefundenen Abbauprodukt evtl. bei Hämaminsäure oder Bernsteinsäure endet.

Nun wird aus unserem Modellversuch erklärlich, wieso die winzigen Mengen von biologisch beim Wachstum der Bakterien gebildeten  $H_2O_2$  ausreichen, am Hämoglobin-Agarnährboden so tiefgreifende Veränderungen hervorzurufen, wie es im Reagensglasversuch mit stärksten chemischen Mitteln kaum gelingt (auch nicht mit rauchender  $HNO_3$  oder konzentrierter Chromsäure). Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir diesen Versuch auch auf celluläre Vorgänge im Organismus übertragen.

Diese physikalisch-thermische Einwirkung trifft nach unserer Auffassung zwar die Wirksamkeit der Gesamtkatalase viel stärker als die Vergiftung durch Cyanide, es schaltet aber, wie wir glauben müssen, im Gegensatz zu letzterer nicht zugleich das Peroxydaseferment aus. Bei der thermischen Hemmung der Katalase bleibt also die Peroxydase noch für Überoxydationsprozesse zur Verfügung.

*Es besteht demgemäß zwischen den beiden Katalasehemmungsmethoden ein wesentlicher Unterschied.*

Wie wir an anderer Stelle näher ausführten, wird selbst das normalerweise unter  $H_2O_2$  schnell zu Propentdyopent zerfallende Entenblut durch  $H_2O_2$  nicht mehr angegriffen, wenn man durch Cyanid die Gesamtwirkung des Fermenthämins gelähmt hat.

Erst als wir diese Verhältnisse in Modellversuchen geklärt hatten, wurde uns die spezifische Einstellung der Blutkatalase zu Hydroperoxyd klar. Hier stehen Abwehr und Angriff gegeneinander. Die Natur hat deswegen das Blut mit so ungeheuren Mengen von Katalase bedacht, um es vor der lebensbedrohlichen Zerstörung durch  $H_2O_2$  zu schützen. Kein chemisches Reagens war bisher auffindbar, das mit entsprechender Reaktionsgeschwindigkeit einen gleichen Abbau zu dem natürlicherweise im Körper vorhandenen Propentdyopent hervorzurufen vermöchte.

Es konnte fernerhin folgendes aufgeklärt werden:

1. Während man sich früher den Abbauprozess am Blutfarbstoff nur in komplizierten Vorgängen vorstellen konnte, zeigen die Modellversuche, daß das Endprodukt des physiologischen Blutfarbstoffabbaues — das als solches wenigstens in seiner Strukturformel noch Beziehung zum Hämoglobinmolekül aufweist — fast plötzlich, ohne Überleitung über die bekannten Farbstoffderivate, beim (eisenfreien) Propentdyopent (BINGOLD) zu Ende kommt. Nebenprodukte wie Hämaminsäure und Bernsteinsäure spielen eine untergeordnete Rolle.

2. Das bei dem Hämoglobinabbau frei werdende Eisen wird nicht ausgeschieden, sondern tritt wieder in die Blutbahn über.

3. Der biologische Abbauprozess spielt sich hauptsächlich in der Niere ab. — Daneben bleibt natürlich die Bedeutung der Umsetzung des Hämoglobins zu Methämoglobin, Verdohämochromogen, CO-Hämoglobin, Hämatin, den Porphyrinen unter pathologischen, des Bilirubins, Urobilins, Urochromogens usw. unter physiologischen Verhältnissen unberührt. Demgegenüber schlägt der Abbauprozess zu Propentdyopent aber zweifellos eine ganz andere Richtung ein.

4. Seine Entstehung im intermediären Stoffwechsel erscheint uns als weiterer Beweis für die von WIELAND begründete Dehydratationstheorie bzw. der früher postulierten intermediären Bildung von  $H_2O_2$  bei der intercellulären Atmung. Das Auftreten von  $H_2O_2$  ist aber auch bei der Umsetzung des Hämoglobins zu Verdohämochromogen und bei der Bildung von Urochromogen zu vermuten.

**Schlußbetrachtungen.** Aus unseren Modellversuchen hat sich kurz zusammengefaßt folgendes ergeben:

Entzieht man dem Blutfarbstoff künstlich lediglich seinen Katalaseschutz, so gewinnt Hydroperoxyd die Übermacht, weil es — wie das sonst gesetzmäßig ist — nicht durch die Katalase zerstört werden kann; das Hämoglobin erleidet hierbei eine Umsetzung zu Propentdyopent. Das Blut wird milchigweiß entfärbt und ergibt eine positive Pentdyopentreaktion.

Die Ausschaltung der Blutkatalase gelingt a) künstlich durch jeweiliges Erwärmen des Blutes auf seine Zerstörungstemperatur. Diese erwies sich für die meisten Tierblutarten verschieden. b) Die Abtrennung der Katalase findet im Körper durch celluläre Einwirkung vor allem in der Niere statt.

Diese Vermutung gründete sich auf die Beobachtung von Blutharnen bei bestimmten hämolysierenden Krankheitsprozessen, bei denen es auch zu Hämaturie infolge Hämolyse kam. Die im Blutharn befindliche Katalase kann bei solchen Fällen nur so wenig Schutz einer 3proz.  $H_2O_2$ -Lösung entgegensetzen, daß die Urine klar entfärbt werden. Die Auffassung, daß in der Niere Katalase losgetrennt werden könne, fand ihre Bestätigung in Katzenversuchen. Wurde bei diesen Tieren eine Hämolyse verursacht, so enthielt das arterielle Blut in den Nierenarterien noch Katalaseschutz, während das durch die Nieren filtrierte Blut katalasefrei war. Die Abtrennung scheint nur die Katalase, nicht dagegen wie bei der Cyanidvergiftung auch die Peroxydase zu treffen.

Der Nachweis eines zerstörenden Einflusses auf katalasefreies Hämoglobin gelingt auch durch cellulär gebildetes  $H_2O_2$ . Wir berichteten früher darüber, daß gewisse Bakterienzellen (insbesondere die Pneumokokken)  $H_2O_2$  bilden und mit diesem katalasefreie Blutnährböden entfärben, Eisen abspalten und zu Propentdyopent abbauen. Diese Fähigkeit würde ihnen abgehen, wenn neben der Katalase auch die Peroxydase abgetrennt wäre. Letztere steht aber hier zum biologischen „Überoxydationsprozeß“ zu Propentdyopent noch zur Verfügung.

Propentdyopent wird biologisch und chemisch auch aus Bilirubin und Urobilin gebildet, und auch hierbei ist der Ort der Entstehung in der Niere zu suchen. So enthält das Blutserum bei Gelbsucht zwar große Mengen von Bilirubin, aber keinen gesteigerten Pentdyopentspiegel (Bilirubinämie ohne Pentdyopentämie). Das Pentdyopent tritt erst jenseits der Niere in entsprechend gesteigerter Menge in Erscheinung (Bilirubinurie + Pentdyopenturie, evtl. letztere quantitativ die des Bilirubins sogar überwiegend). Es muß also auch hier biologisch das Propentdyopent aus dem Gallenfarbstoff in der Niere umgesetzt werden. Die Oxydation ist in diesem Falle noch leichter als beim Hämoglobin.

Normalerweise ist im Körper das Propentdyopent nur in den Erythrocyten (nicht im Serum) ständig in geringen Mengen nachzuweisen. Der Umbau des Hämoglobins in der Niere hält sich, wie es scheint, unter physiologischen Bedingungen in bestimmten Grenzen. Wird zuviel gebildet, so wird es im Urin

ausgeschieden, das frei gewordene Eisen dagegen dem Blut wieder zur Verfügung gestellt.

Eingehende Untersuchungen über die Struktur des Pentdyopents und seiner Vorstufe wurden in den letzten Jahren von HANS FISCHER und seiner Schule angestellt. Danach muß Propentdyopent als ein Trioxy- oder Trioxopyrromethen bzw. eine Kombination beider aufgefaßt werden. Dem Abbau von Blutfarbstoff liegt eine Dioxypyrrromethenstruktur zugrunde. Diese muß als Zwischenstufe angenommen werden. FISCHER hat weiterhin eine sehr nahe Verwandtschaft zwischen dem Mesobilifuscin (identisch mit Myobilin, einem Gemisch von 2 Dioxypyrrromethenen) und dem Propentdyopent vorgefunden. Das Myobilin ist als natürliches Substrat bei Fällen von progressiver Muskelatrophie von MELDOSI in Form eines braunen amorphen Pigments isoliert worden.

Die Tatsache, daß es sich um ein Redoxsystem handelt, ist auch von H. FISCHER anerkannt worden. Es hat demgemäß wie andere Redoxsysteme (Vitamine und Hormone) eine hohe physiologische Aktivität inne, die sich im Sinne eines Regulationsfaktors im Blutauf- und -abbau äußert.

*Als Reaktionsprodukt zwischen katalasefreiem Hämoglobin und Hydroperoxyd ist das Propentdyopent anzusehen. Hier scheint die Oxydation geradlinig (ungekoppelt) zu verlaufen*

*Ein Abbau unter ähnlichen Voraussetzungen, bei denen der von mir aufgefundene Mechanismus (Hämoglobin—Blutkatalase—Hydroperoxyd) ebenfalls eine Rolle spielt, bei dem aber sich einschaltende reduktive Prozesse (vielleicht Ascorbinsäure u. a.) den Reaktionsverlauf bestimmen, führt nach 2 Richtungen; der eine nach Bilirubin und der andere sehr wahrscheinlich nach Urochrom B.*

*Der Abbau des Hämoglobins ist durch das Spiel und Gegenspiel von  $H_2O_2$  und Katalase sorgsam ausreguliert.*

## II. Die fetalen Erythroblastenkrankheiten (Hydrops congenitus universalis, Icterus neonatorum gravis, Anaemia neonatorum) als Ausdruck funktioneller Unreife.<sup>1</sup>

Von  
**JOACHIM WOLFF-Breslau.**

Mit 5 Abbildungen.

### Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	72
1. Einleitung . . . . .	78
2. Die Neugeborenenanämie . . . . .	80
3. Die schwere Gelbsucht der Neugeborenen . . . . .	91
a) Der physiologische Icterus neonatorum . . . . .	91
b) Der Icterus gravis neonatorum . . . . .	103
c) Der Kernikterus der Neugeborenen . . . . .	112
4. Hydrops congenitus universalis . . . . .	118
5. Familiarität und Erblichkeit . . . . .	127
6. Die Ursache der sog. fetalen Erythroblastenkrankheiten . . . . .	130
7. Prophylaxe und Therapie . . . . .	135

### Literatur.

- ABBOTT, K. H., and F. F. ABBOTT: Idiopathic Anemia of the Newborn. Amer. J. Dis. Childr. **49**, 724 (1935).
- ABT: Anemia of the Newborn. Amer. J. Dis. Childr. **43**, 337 (1932).
- ALTZITZOGLOU: Das Blutbild beim Icterus neonatorum familiaris gravis und seine diagnostische Bedeutung. Mschr. Kinderheilk. **58**, 329 (1933).
- ANSELMINO u. F. HOFFMANN: Vergleichende Untersuchungen über osmotische Resistenz und Permeabilität der roten Blutkörperchen von Mutter und Kind. Arch. Gynäk. **142**, 649 (1930).
- — Die Ursachen des Icterus neonatorum. Arch. Gynäk. **143**, 477 (1930).
- — Über die Bedeutung der Durchlässigkeit der Hautcapillaren für das Zustandekommen des Icterus neonatorum. Arch. Gynäk. **143**, 500 (1930).
- — Die Ursachen des Icterus neonatorum. Klin. Wschr. **1931 I**, 97.
- ARKWRIGHT: Zit. nach YLPPÖ [2].
- ARONDEL: Ictère grave familial du nouveau-né sans érythroblastose. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **1938**, 670.

<sup>1</sup> Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Breslau (Direktor: Prof. Dr. STOLTE).

- ASCHOFF: Über den Ort der Gallenfarbstoffbildung. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 961.
- ASSMANN: Zit. nach WETZEL.
- ASTRACHAN: Jaundice in children. *Amer. J. Dis. Childr.* **53**, 137 u. 541 (1937).
- BALLANTYNE: Diseases of the foetus. Edinburgh 1898.
- BARCROFT: Die Atmungsfunktion des Blutes. I. Teil. Berlin: Julius Springer 1927.
- BEKER et S. VAN GELDER: Hydrops universalis foetus et placenta und Icterus gravis neonatorum. Ref. in *Zbl. Kinderheilk.* **28**, 173.
- BENEKE, R.: Über den Kernikterus der Neugeborenen. *Münch. med. Wschr.* **1907 II**, 2023.
- BENECKE, E.: Hyperinsulinismus und Glykogenspeicherung beim Icterus gravis familiaris. *Zbl. Path.* **72**, 401 (1939).
- BERNHEIM-KARRER: Über Icterus gravis beim Neugeborenen. *Z. Kinderheilk.* **58**, 105 (1937).
- u. GROB: Zur Prophylaxe des Icterus neonatorum gravis. *Z. Kinderheilk.* **50**, 672 (1931).
- BIÉMOND and VAN CREVELD: Nuclear Jaundice in neonatal (umbilical) Sepsis with Jaundice. *Arch. Dis. Childh.* **12**, 273 (1937).
- BISCHOFF: Untersuchungen über die Resistenz des Hämoglobins des Menschenblutes mit besonderer Berücksichtigung des Säuglingsalters. *Z. exper. Med.* **48**, 472 (1926).
- BOEHNCKE: Beitrag zur Kenntnis des Icterus gravis. *Z. Kinderheilk.* **60**, 666 (1939).
- BÖRNER: Das Blut des Menschen mit neueren Methoden untersucht. II. Das Blut des Neugeborenen in bezug auf absoluten Hämoglobingehalt, Erythrocytenzahl, Gehalt eines Erythrocyten an Hämoglobin, Hämoglobin pro  $\mu^2$  Oberfläche des Erythrocyten und Brechungsexponent bzw. Eiweißprozentente des Plasmas. *Pflügers Arch.* **220**, 716 (1928).
- BOKELMANN: Beitrag zur Frage der Bedeutung des Blutbildes im mensuellen Cyclus des Weibes. *Arch. Gynäk.* **164**, 597 (1937).
- BOCK: Über den Hydrops universalis congenitus. *Z. Geburtsh.* **97**, 257 (1930).
- BONAR and SMITH: Anemia in the Newborn. *Amer. J. Dis. Childr.* **45**, 594 (1933).
- BOSLER u. WEITZ: Zit. nach PACHE [2].
- BROCK: Biologische Daten für den Kinderarzt. I. Teil. Berlin: Julius Springer 1932.
- BROWN, MORRISON and MEYER: Anemia of the Newborn without Erythroblastosis. *Amer. J. Dis. Childr.* **48**, 335 (1935).
- BURGHARD u. SCHLEUSSING: Folgezustände des Icterus gravis neonatorum. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1526.
- VAN CREVELD: Über die Rolle des Glykogens bei der Entstehung von Organvergrößerungen. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 529.
- u. HEYBROEK: Ref. in *Kinderärztl. Prax.* **1936**, 278.
- CSERNA u. LIEBMANN: Beitrag zur Lehre des Icterus neonatorum. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 2122.
- DAVISON and WECHSLER: Erythroblastic (Cooley) anemia and Complications (Status dysmyelinatus). *Amer. J. Dis. Childr.* **58**, 362 (1939).
- DIAMOND, BLACKFAN and BATY: Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. *J. Pediatr.* **1**, 269 (1932).
- DONALLY: Anemia in the newborn. *Amer. J. Dis. Childr.* **27**, 368 (1924).
- ECKLIN: Ein Fall von Anämie bei einem Neugeborenen. *Mscr. Kinderheilk.* **15**, 425 (1919).
- EICHELBAUM: Über die Erythroblastose (Hydrops congenitus) der Neugeborenen und ihre Beziehung zum Icterus neonatorum. *Arch. Gynäk.* **119**, 149 (1923).
- ESCH: Über Kernikterus der Neugeborenen. *Zbl. Gynäk.* **1908**, 969.
- FANCONI: Die primären Anämien und Erythroblastosen im Kindesalter. *Mscr. Kinderheilk.* **68**, 129 (1937).
- FAXÉN: The red blood picture in healthy infants. *Acta paediatr. (Stockh.)* **19**, Suppl. 1 (1937).
- FISCHER-WASELS: Über Gasbehandlung bösartiger Geschwülste und kachektischer Zustände. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 53.
- FORDYCE u. McAFEE: Zit. nach PACHE (2).
- FORSGRÉN: Mikroskopische Untersuchungen über die Gallenbildung in den Leberzellen. *Z. Zellforsch.* **6**, 647 (1928).
- FRANK: Zit. nach STRANSKY.
- FUJIMORI: Ref. in *Zbl. Kinderheilk.* **28**, 592.
- GIANNINI: Über die Wirkung starker Luftverdünnung auf Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt des Blutes bei normalen und milzlosen Tieren. *Z. exper. Med.* **64**, 431 (1929).

- v. GIERKE: Kernikterus und Erythroblastose. Verh. dtsch. path. Ges. **18**, 322 (1921).  
 — Über fetale Erythroleukoblastose. Virchows Arch. **275**, 330 (1929).  
 — Hepato-Nephromegalia glykogenica. Beitr. path. Anat. **82**, 497 (1929).  
 — Über fetale Blutkrankheiten. Klin. Wschr. **1931 II**, 2295.  
 — Über Icterus gravis neonatorum und Hydrops congenitus. Zbl. Gynäk. **1933**, 2310.  
 — Über Glykogenspeicherungskrankheit. Beitr. path. Anat. **99**, 369 (1937).
- GOLDBLOOM and GOTTLIEB: Icterus neonatorum. Amer. J. Dis. Childr. **38**, 57 (1929).
- GUTHRIE: Case of (?) kernikterus associated with choreiform movements. Proc. roy. Soc. Med. **7**, 86 (1914).
- GYÖRGY: Zit. nach KNAUER in BROCKS Biologischen Daten für den Kinderarzt. 3. Teil, 70. Berlin: Julius Springer 1939.
- HAMPSON: Zit. nach PACHE [1].
- HART: Über den Kernikterus der Neugeborenen. Berl. klin. Wschr. **1917 I**, 71.
- HARTGE: Zit. nach WETZEL.
- HASELHORST u. ALLMELING: Die Gewichtszunahme des Neugeborenen infolge postnataler Transfusion. Z. Geburtsh. **98**, 102 (1930).  
 — u. STROMBERGER: Über den Gasgehalt des Nabelschnurblutes vor und nach der Geburt des Kindes und über den Gasaustausch in der Placenta. Z. Geburtsh. **98**, 49 (1930).
- HEILMEYER u. OETZEL: Blutfarbstoffwechselstudien. II. Ergebnisse bei Gesunden. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 365 (1931).
- HERZ: Hämatologische Untersuchungen bei Frühgeburten. Mschr. Kinderheilk. **40**, 1 (1928)
- HEYNEMANN: Die Entstehung des Icterus neonatorum. Z. Geburtsh. **76**, 788 (1915).
- HILGENBERG: Beitrag zur Frage des familiären, habituellen Icterus gravis neonatorum. Mschr. Geburtsh. **70**, 261 (1925).
- HIRSCH: Die physiologische Ikterusbereitschaft des Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **9**, 196 (1913).
- HITTI: Zit. nach LEHNDORFF [3].
- HOFFMANN, W.: Beitrag zur Pathogenese des Icterus gravis neonatorum. Jb. Kinderheilk. **105**, 155 (1924).  
 — u. HAUSMANN: Icterus neonatorum gravis (Folgezustände und Pathogenese). Mschr. Kinderheilk. **33**, 192 (1926).
- HONECKER: Die erbbiologische und praktische Bedeutung der fetalen Blutkrankheiten. Arch. Gynäk. **157**, 604 (1934).
- HOTZ: Geheilter Icterus neonatorum gravis familiaris nach Vorbehandlung der Mutter mit Leber in graviditate. Kinderärztl. Prax. **1937**, 283.
- HUWER: Der Kernikterus der Neugeborenen. Z. Geburtsh. **94**, 150 (1928).
- IBRAHIM: Die extrapyramidalen Erkrankungen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **47**, 458 (1930).
- JAKESCH: Ein Fall von Hydrops universalis der Frucht und Hydrops placentae. Zbl. Gynäk. **1878**, 619.
- KATO: Physiological variations of reticulocytes in the newborn, a study of 219 cases. Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 337 (1932).
- KING: Zit. nach PETERS.
- KLEINSCHMIDT: Icterus neonatorum gravis. Klin. Wschr. **1930 II**, 1951.  
 — Die erblichen und konstitutionellen Anämien des Kindesalters. Med. Welt **1939 II**, 1291 u. 1313.
- KNOLL: Blut und blutbildende Organe menschlicher Embryonen. Zürich: Gebr. Fretz 1927.
- KOVACS: Über die angeborene allgemeine Wassersucht der Frucht an der Hand eines Falles. Zbl. Gynäk. **1930**, 1948.
- KRAMSZTYK: Zur Frage des Icterus neonatorum gravis. Z. Kinderheilk. **51**, 273 (1931).
- KU u. LI: Zur Kenntnis der fetalen Erythro-Leukoblastose und des Icterus neonatorum malignus. Virchows Arch. **283**, 62 (1932).
- LAGRÈZE: Über habituellen Icterus neonatorum Neugeborener. Diss. Straßburg 1904.
- LAHM: Zur Frage des Hydrops universalis congenitus. Arch. Gynäk. **102**, 284 (1914).  
 — Der Hydrops universalis congenitus. Mschr. Geburtsh. **79**, 63 (1928).
- LANDÉ: Beitrag zur Hämatologie, Ätiologie und Therapie der Frühgeburtenanämie. Z. Kinderheilk. **22**, 295 (1919).

- LANDOIS-ROSEMANN: Lehrbuch der Physiologie. 20. Aufl. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1932.
- DE LANGE: Extrapyramidale Bewegungsstörung bei Sepsis neonatorum. Acta paediatr. (Stockh.) **4**, 60 (1924).
- Angeborener Ikterus bei normal gebildeten Gallenwegen. Jb. Kinderheilk. **114**, 15 (1926).
- Icterus familiaris gravior und Hydrops foetalis cum Erythro-Leukoblastosi. Acta paediatr. (Stockh.) **13**, 292 (1932).
- Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Icterus familiaris gravis. Jb. Kinderheilk. **142**, 255 (1934).
- Kernikterus (ORTH-SCHMORL) mit und ohne Erythroblastose. Jb. Kinderheilk. **145**, 273 (1935).
- Erythroblastosis foetalis maxima ohne Hydrops congenitus. Jb. Kinderheilk. **150**, 321 (1938).
- u. ARNTZENIUS: Icterus familiaris gravior und Hydrops universalis congenitus foetus. Jb. Kinderheilk. **124**, 1 (1929).
- u. VAN WESTRIENEN: Atropinbehandlung bei den Folgen von Kernikterus. Jb. Kinderheilk. **150**, 257 (1938).
- LEHNDORFF: [1] Die Erythroblastosen im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **56**, 423 (1934).
- [2] Die Erythroblastenanämie. Erg. inn. Med. **50**, 568 (1936).
- [3] Anaemia neonatorum. Erg. inn. Med. **52**, 611 (1937).
- LENART: Icterus neonatorum, eine Folge von Isoagglutinationserscheinungen. Jb. Kinderheilk. **121**, 135 (1928).
- LICHTENSTEIN and NORDENSON: Studies on Bone Marrow in Premature Children. Fol. haemat. (Lpz.) **63**, 155 (1939).
- LIEBEGOTT: Zur Pathogenese des Hydrops congenitus. Beitr. path. Anat. **101**, 319 (1938).
- Diskussionsbemerkung bei der Verh. dtsh. path. Ges. **31**, 199 (1938).
- LIGHTWOOD and HAWKSLEY: Zit. nach ASTRACHAN.
- LIPPMANN: A Morphologic and Quantitative Study of the Bloodcorpuscles in the New-born Period. Amer. J. Dis. Childr. **27**, 473 (1924).
- LÖWY: Zit. nach ZIEGELROTH.
- LUCAS and DEARING: Blood Volume in Infants Estimated by the Vital Dye Method. Amer. J. Dis. Childr. **21**, 96 (1921).
- MACKAY and O'FLYNN: Three types of anaemia in the newborn. Proc. roy. Soc. Med. **26**, 1360 (1933).
- MACKLIN: Erythroblastosis foetalis. Amer. J. Dis. Childr. **53**, 1245 (1937).
- MANNHEIMER: Case of anaemia in the newborn. Acta paediatr. (Stockh.) **18**, 237 (1936).
- MAYER: Über angeborenen Ikterus. Mschr. Geburtsh. **64**, 135 (1923).
- McCLURE: Über Icterus neonatorum gravis. Z. Kinderheilk. **51**, 86 (1931).
- MONTLAUR et LÉVY: Ictère grave familial du nouveau-né. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **35**, 598 (1937).
- NAEGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.
- Allgemeine Konstitutionslehre. 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1934.
- NAKAMURA: Zit. nach WETZEL.
- OBERNDORFER: Hydrops congenitus universalis. Zbl. Gynäk. **1927**, 1830.
- OEBERIUS-KAPTEYN: Einige Fälle von Icterus gravis neonatorum und kongenitaler Anämie. Ref. in Zbl. Kinderheilk. **34**, 141.
- v. OETTINGEN u. WITEBSKY: Placenta und Blutgefäße. Münch. med. Wschr. **1928 I**, 385.
- OPTIZ: Zit. nach PACHE [1].
- ORTH: Über das Vorkommen von Bilirubinkristallen bei neugeborenen Kindern. Virchows Arch. **63**, 447 (1875).
- ORTHOLOPH: Der Icterus neonatorum als Ausdruck des Abschlusses von Reifungserscheinungen bei der Frucht. Z. Kinderheilk. **50**, 657 (1931).
- OSIANDER: Zit. nach OTTO: Diss. Göttingen 1939.
- PACHE: [1] Die Erythroblastose der Neugeborenen als Familienkrankheit. Z. Kinderheilk. **59**, 73 (1938).
- [2] Die erbliche Form der Neugeborenenerythroblastose. Z. Kinderheilk. **61**, 86 (1939).
- PALM: Zur Frage der Entstehung des Kernikterus der Neugeborenen. Mschr. Geburtsh. **49**, 264 (1919).

- PARADISO e GRILLO: Mielosi eritemica del neonato con idrope congenito. Riv. Clin. pediatr. **35**, 264 (1937).
- PARSONS: Congenital anemia. Acta paediatr. (Stockh.) **13**, 378 (1932).
- HAWKESLEY, GITTINS: The hemolytic (erythronoclastic) anemias of the neonatal period; with special reference to erythroblastosis of the newborn. Arch. Dis. Childh. **8**, 159 (1933).
- PASACHOFF: Congenital Atresia of the Bile Ducts with Erythroblastosis and Kernikterus. Amer. J. Dis. Childr. **50**, 1084 (1935).
- and WILSON: Congenital Anemia of the newborn. Amer. J. Dis. Childr. **42**, 111 (1931).
- — Association of universal edema of the fetus and congenital anemia of the newborn. Amer. J. Dis. Childr. **49**, 411 (1935).
- PÉHU et NOEL: Sur les Erythroblastoses de l'enfance. Arch. Méd. Enf. **41**, 321 (1938).
- PETER: In PETER-WETZEL-HEIDRICH: Handbuch der Anatomie des Kindes, **2**, 800. München: J. F. Bergmann 1936.
- PETERS: Über Icterus neonatorum gravis und angeborene Wassersucht. Beitr. path. Anat. **92**, 531 (1933).
- PFÄLTZER: Der Kernikterus der Neugeborenen eine Infektionskrankheit. Z. Geburtsh. **76**, 685 (1915).
- PFANNENSTIEL: Über den habituellen Icterus gravis der Neugeborenen. Münch. med. Wschr. **1908 II**, 2169 u. 2233.
- PLAUT: Die Identität von Icterus gravis familiaris neonatorum und angeborener Erythroblastose mit Wassersucht. Klin. Wschr. **1932 I**, 334.
- POLLITZER: Stato del sangue e degli organi ematopoietici nel neonato. Pediatría **32**, 1144 u. 1337 (1924).
- PORAK: Zit. nach VOLHARD.
- RAUTMANN: Über Blutbildung bei fötaler allgemeiner Wassersucht. Beitr. path. Anat. **54**, 332 (1912).
- REHN: Zur Kasuistik des habituellen familiären Ikterus der Neugeborenen. Jb. Kinderheilk. **75**, 358 (1912).
- ROSENBAUM: Familial icterus of the New-born. Arch. of Pediatr. **45**, 621 (1928).
- ROSENTHAL u. MEYER: Über den Reaktionstypus des Gallenfarbstoffes und über die quantitativen Verhältnisse von Bilirubin und Cholesterin im Blut bei verschiedenen Ikterusformen. Arch. f. exper. Path. **91**, 246 (1921).
- u. NOSSEN: Serologische Trypanosomenstudien. II. Eine Serodiagnose verschiedener menschlicher Ikterusformen. Berl. klin. Wschr. **1921 II**, 1093.
- ROSS, WAUGH and MALLOY: The metabolism and excretion of bile pigment in Icterus neonatorum. J. of Pediatr. **11**, 397 (1937).
- ROTT: Beitrag zur Wesensklärung der physiologischen Gewichtsabnahme des Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **1**, 43 (1910).
- RUNGE: Diss. Heidelberg 1933.
- SALOMONSEN: Leucémie myélogène aiguë chez un enfant de 5 mois. Acta paediatr. (Stockh.) **9**, 497 (1930).
- Über fetale Erythro-Leukoblastose. Z. Kinderheilk. **51**, 181 (1931).
- Erythroblastosis neonatorum temporaria. Acta paediatr. (Stockh.) **18**, 357 (1936).
- SANFORD: Anemia in a newborn infant. Amer. J. Dis. Childr. **30**, 119 (1925).
- SCAMMON: Amer. J. Dis. Childr. **17**, 212 (1919).
- SCHICK: Der Icterus neonatorum eine Folge des Abbaues mütterlichen Blutes. Z. Kinderheilk. **27**, 231 (1921).
- SCHIFF, E., u. FAERBER: Beitrag zur Lehre des Icterus neonatorum. Jb. Kinderheilk. **97**, 245 (1922).
- SCHIFF, P., TRELLES and AJURIAGUERRA: A peculiar syndrome of pallidal origin: Erythremia with Chorea. Ref. in Amer. J. Dis. Childr. **55**, 1090 (1938).
- SCHLEUSSING: Beitrag zu den sog. Anämien der Neugeborenen. Verh. dtsh. path. Ges. **21**, 371 (1926).
- SCHMINCKE: Über angeborenen Ikterus. Verh. dtsh. path. Ges. **19**, 173 (1923).
- SCHMORL: Zur Kenntnis des Icterus neonatorum, insbesondere der dabei auftretenden Gehirnveränderungen. Verh. dtsh. path. Ges. **6**, 109 (1904).
- SCHRIDDE: Die angeborene allgemeine Wassersucht. Münch. med. Wschr. **1910 I**, 397.

- SCHÜCKING: Zit. nach VOLHARD.
- SCHULZ: Knochensystemstudien bei Hydrops foetus universalis. Mschr. Geburtsh. **96**, 36 (1934).
- SCHWARTZ, BAER u. WEISER: Histologische Untersuchungen über den Eigenstoffwechsel im frühen Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **37**, 167 (1924).
- SECKEL: Blutmengenuntersuchungen im Kindesalter. Klin. Wschr. **1930 I**, 441.  
— Die Blutmenge normaler ein- bis vierzehnjähriger Kinder. Jb. Kinderheilk. **127**, 149 (1930).
- SEGAR and STOEFLER: Anemia of the newborn in three successive siblings. J. Pediatr. **1**, 485 (1930).
- SEYFARTH: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die vitalfärbbaren Erythrocyten. Fol. haemat. (Lpz.) **34**, 7 (1927).
- SIEGMUND: Glykogenspeicherungskrankheit. Verh. dtsch. path. Ges. **31**, 150 (1938).
- SLOBOZIANU et JONESCU: Contribution à l'étude de l'ictère grave familial du nouveau-né. Ref. in Zbl. Kinderheilk. **36**, 115.
- STOLTE: Nährschäden und Magendarmerkrankungen beim Säugling. Ärztebl. f. Schlesien **1938**, H. 11.
- STORK: Über Icterus gravis neonatorum und Hydrops congenitus. Zbl. Gynäk. **1933**, 425.
- STRANSKY: Über die primäre Anämie der Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **51**, 239 (1931).
- SÜSSTRUNK: Schwerste Anämie bei einem Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **38**, 587 (1924).
- SZENDI: Arch. Gynäk. **162**, 27 (1936).
- THOENES: Über Icterus neonatorum gravis. Mschr. Kinderheilk. **65**, 225 (1936).
- THORLING: Über Icterus gravis familiaris neonatorum. Zbl. Path. **33**, 246.
- TSCHERNE: Die hormonale Ätiologie des Hydrops foetus universalis. Arch. Gynäk. **167**, 489 (1938).
- VIOLET: Zit. nach VOLHARD.
- VOGEL and BASSEN: Sternal Marrow of children in normal and in pathologic states. Amer. J. Dis. Childr. **57**, 245 (1939).
- VOLHARD: Über die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämato-hepatogenen Icterus der Neugeborenen. Erg. inn. Med. **37**, 465 (1930).
- WAGNER: Icterus neonatorum und Eisengehalt der Placenta. Z. Kinderheilk. **27**, 251 (1921).
- WALKHOFF: Studien über die Wirkung C-hypovitaminotischer Nahrung auf Schwangere, Feten und Neugeborene. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 2087.
- WETZEL: In PETER-WETZEL-HEIDERICH: Handbuch der Anatomie des Kindes **1**, 822. München: J. F. Bergmann 1938.
- WIECHMANN u. SCHÜRMEYER: Untersuchungen über den Durchmesser der roten Blutkörperchen. Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 362 (1925).
- WIENSKOWITZ: Zwei aufeinanderfolgende Kinder mit Hydrops congenitus universalis. Berl. klin. Wschr. **1914 II**, 1725 u. 1742.
- WILMS: Diss. Bonn 1912.
- WINTROBE: Anemia. Classification and treatment on the basis of differences in the average volumen and hemoglobine content of the red corpuscles. Arch. int. Med. **54**, 256 (1934).  
— and SHUEMAKER: Comparison of hematopoiesis in the fetus and during recovery from pernicious anemia, together with a consideration of the relationship of fetal hematopoiesis to macrocytic anemia of pregnancy and anemia in infants. J. clin. Invest. **14**, 837 (1935).
- WOLFF: Versuche über die Hämoglykolyse. Mschr. Kinderheilk. **80**, 299 (1939).  
— Der angeborene Verschluss der Gallenausführungsgänge. Arch. Kinderheilk. **121**, 65 u. 125 (1940).
- WOLLEY: Zit. nach PACHE.
- WYATT, COOPER and Groat: Erythrophagocytosis in anemia of the newborn. Amer. J. Dis. Childr. **56**, 1319 (1938).
- YLEPÖ: [1] Icterus neonatorum (inkl. Icterus neonatorum gravis) und Gallenfarbstoffreaktion beim Fetus und Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **9**, 208 (1913).  
— [2] Zur Klinik und Ätiologie des familiären Icterus neonatorum gravis. Z. Kinderheilk. **17**, 355 (1918).  
— [3] Übersichtsreferate. Mschr. Kinderheilk. **65**, 174 (1936) u. **69**, 410 (1937).

ZIEGELROTH: Vermehrung der roten Blutkörperchen und Icterus neonatorum. Münch. med. Wschr. 1926 II, 1440.

ZIMMERMANN and YANNET: Kernikterus. Amer. J. Dis. Childr. 45, 470 (1933).

— — Cerebral sequelae of icterus gravis neonatorum and their relation to Kernikterus. Amer. J. Dis. Childr. 49, 418 (1935).

## 1. Einleitung.

„Hohe Zahl von Erythroblasten ist eine rein biologische Reaktion, keine Krankheit.“ So schreibt NAEGELI auf S. 338 seines bekannten Buches über die Blutkrankheiten. Dieser Satz ist bei den sog. Erythroblastenkrankheiten des Neugeborenen oft nicht berücksichtigt worden, und die Mißachtung hat zu mancherlei Unklarheiten geführt.

RAUTMANN hatte 1912 beim Hydrops universalis congenitus eine starke extramedulläre Blutbildung festgestellt und die vorgefundenen Zellen als Mutterzellen der roten Blutkörperchen angesprochen. Seiner Meinung haben sich alle späteren Autoren vollinhaltlich angeschlossen. Als RAUTMANN von einer Erythroblastose sprach, meinte er damit, daß es sich um ein tumorartiges Wachstum der Blutzellen handele. Als dann 1921 v. GIERKE bei der Sektion eines Falles von Icterus gravis neonatorum das gleiche anatomische Bild fand, sprach er ebenfalls von Erythroblastose. Er wollte mit dieser Benennung die Vermehrung an kernhaltigen roten Blutkörperchen kennzeichnen. Für v. GIERKE war das Wort Erythroblastose eine Nachbildung von Leukocytose, wie wir die Vermehrung von weißen Blutzellen nennen. In der Erythroblastose von RAUTMANN lag aber noch etwas anderes; die Endung „Blastose“ wies auf ein tumorartiges Geschehen hin.

v. GIERKE vermutete, daß enge Beziehungen zwischen den beiden Erkrankungen, dem Icterus gravis neonatorum und der allgemeinen angeborenen Wassersucht, bestehen könnten. Es sprachen dafür das histologische Bild und die Vergrößerung von Leber und Milz; später bekam man auch Kinder mit schwerer Gelbsucht und Ödemen zu sehen, beim Hydrops war das Vorkommen von bilirubinhalten Ergüssen und von Gallenzylindern in der Leber gefunden worden. Endlich wurden Familien bekannt, in denen eine Mutter nacheinander Kinder mit einem Icterus gravis oder Hydrops congenitus zur Welt brachte. Die Familiarität des Leidens wurde die stärkste Stütze für die Anschauung, daß beide Krankheiten miteinander verknüpft seien.

Schließlich wurde noch eine weitere Krankheit in den Formenkreis der Erythroblastenkrankheiten des Neugeborenen einbezogen, die Neugeborenenanämie. Man lernte Krankheitsbilder kennen, die mit einem Ikterus begannen und zu einer Blutarmut führten, man sah auch ohne eine Gelbsucht schon im Neugeborenenalter Anämien. Da nun recht häufig bei den Anämien Erythroblasten gesehen wurden, stellte man auch die Neugeborenenanämien in die Gruppe der Erythroblastenkrankheiten des Neugeborenen.

Inzwischen hatte man jedoch auch bei Kleinkindern Erythroblastenkrankheiten kennengelernt. Einmal bei der COOLEYSchen Krankheit, zum anderen bei der familiären Eritremie der Italiener und endlich auch bei der Anaemia pseudoleucaemica infantum (JACKSCH-HAYEM) findet man im zirkulierenden Blut eine Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen. Darüber hinaus be-

steht ein Milz- und Lebertumor, und auch außerhalb des Knochenmarks weisen diese Patienten Blutbildungsherde auf mit einem besonderen Hervortreten der Erythroblasten.

Die Zuordnung der einzelnen Krankheitsbilder zu den infantilen Erythroblastosen, wie man diese letzte Gruppe auch zusammenfaßt, ist umstritten. Ihr Prototyp ist die COOLEYSche Krankheit. Und hier macht sich sofort ein wesentlicher Unterschied zwischen den infantilen und den fetalen Erythroblastenkrankheiten bemerkbar. Überstand ein Neugeborenes seinen Icterus gravis oder seine Anämie, so war es für sein späteres Leben nicht durch Rückfälle bedroht. Die Heilung war endgültig, die Erythroblastenvermehrung bildete nur ein vorübergehendes und vollkommen reversibles Ereignis. Die Alteration des roten Blutbildes bei der COOLEYSchen Erythroblastenkrankheit verhielt sich grundsätzlich anders. Mit dem Auftreten der Erythroblasten war eine Anämie verbunden, die Krankheit nahm stets einen schweren Verlauf, der Ausgang war immer der Tod innerhalb einer wechselnden Zeitspanne. Es scheint sich bei der COOLEYSchen Anämie um eine primäre Erythroblastose zu handeln. LEHNDORFF betrachtet diese Anaemia erythroblastica, wie sie auch genannt wird, als eine Mutation; er stellt sie in eine Reihe mit den anderen Formveränderungen der roten Blutkörperchen, den Kugel- und Sichelzellenanämien und mit der Elliptocytose.

Man mußte nun einen scharfen Trennungsstrich zwischen die COOLEYSche Krankheit und die fetalen Erythroblastenkrankheiten ziehen. Es erhob sich die Frage, ob man noch berechtigt war, das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen als Einteilungsprinzip beizubehalten. Als man das Symptom einer Erythroblastose beim Icterus gravis neonatorum, beim kongenitalen universellen Hydrops sowie bei der Neugeborenenanämie erst einmal gefunden hatte, fesselte es natürlich die Aufmerksamkeit, und zwar derart, daß man von den Erythroblasten nicht mehr loskam. YLPPö vertrat seit je einen anderen Standpunkt. Für ihn hatte die Erythroblastose nichts mit dem Wesen der Krankheiten zu tun. Die Vermehrung an kernhaltigen roten Blutkörperchen betrachtet YLPPö nur als die besondere Reaktion der Blutbildungsorgane beim Neugeborenen. Er stimmt also mit der oben zitierten Meinung von NÄEGELI überein.

Je länger und eingehender man sich mit den sog. fetalen Erythroblastenkrankheiten beschäftigte, um so häufiger hatte man Gelegenheit, Fälle zu finden, bei denen wohl eine allgemeine angeborene Wassersucht oder ein schwerer familiärer Neugeborenenikterus bestand, bei denen aber das Symptom der Erythroblastenvermehrung fehlte. Bei der Neugeborenenanämie ist es sogar nicht einmal in der Hälfte der bekannten Fälle nachzuweisen. Endlich gibt es Beschreibungen von temporärer Vermehrung der kernhaltigen roten Blutzellen, ohne daß man einen Hydrops oder einen Ikterus bemerkt hätte (SALOMONSEN).

Daß aber die 3 Krankheiten in irgendwelchen Beziehungen zueinander stehen, und daß Zusammenhänge vorhanden sind, dafür spricht, ganz abgesehen von den extramedullären Blutbildungsherden und anderen klinischen und anatomischen Anzeichen, ihr familiäres Auftreten. Es gibt nicht nur Familien, in denen eine der 3 Erkrankungen gehäuft auftritt, es existieren darüber hinaus noch eine ganze Reihe von Beobachtungen, die von einem alternierenden Vorkommen in der gleichen Familie berichten. Das Gemeinsame erblickt in seiner neuesten

Arbeit über dieses Kapitel LEHNDORFF, der sich in Deutschland am eingehendsten mit dem Krankheitsbild beschäftigt hat, in der Anämie. Er schreibt in den Ergebnissen der Inneren Medizin und Kinderheilkunde: „Beim Hydrops congenitus tritt sie (die Anämie) nicht in Erscheinung, weil der hydropische Fetus entweder schon intrauterin oder wenige Stunden nach der Geburt stirbt und seine Anämie gar nicht erlebt. Beim Icterus gravis ist die Anämie beinahe obligat.“ Die einzelnen Krankheitsbilder, die der Arzt zu sehen bekommt, stellen sich LEHNDORFF als eine fortlaufende Reihe dar, die von der letalen Gelbsucht über die nichtletalen Ikterusformen bis zur reinen Anaemia neonatorum führt.

Eine solche Einteilung kann aus zwei Gründen nicht ganz befriedigen: Einmal ist Anämie selbst ein Symptom, darum ungeeignet als Ordnungsprinzip. Zweitens soll die Anämie beim Hydrops nicht vorhanden sein, weil das Neugeborene sie nicht erlebt, wie LEHNDORFF es ausdrückt. Damit ist aber nichts anderes gesagt, als daß die Anämie erst entsteht und nicht primär vorhanden ist. Die Blutarmut kann also nur Folge und nicht Ursache sein, wobei der Hydrops vor der Anämie zustande kommt.

Es soll nun versucht werden, auf Grund einiger eigener Beobachtungen und mit Hilfe der Literatur den ganzen Fragenkomplex der sog. fetalen Erythroblastenkrankheiten zu untersuchen und womöglich eine gewisse Klärung herbeizuführen. Zunächst wird die Neugeborenenanämie zu besprechen sein; das Blutbild des Neugeborenen, ebenso wie die embryonale Blutbildung sind hierbei zu betrachten. Nach einem Blick auf den physiologischen Icterus neonatorum ist der Icterus gravis zu untersuchen, und wir haben dabei uns auch mit dem Kernikterus zu beschäftigen. Endlich wird auf den Hydrops congenitus universalis einzugehen sein.

Es dürfte wohl angebracht sein, hier kurz die angewandte Nomenklatur wiederzugeben, um so Unklarheiten vorzubeugen. Unter der Bezeichnung Erythroblast verstehen wir jede kernhaltige rote Blutzelle. Eine Vermehrung von Erythroblasten im zirkulierenden Blut nennen wir Erythroblastämie. Die Erythroblastämie ist also ein klinischer Begriff. Als Erythroblastose bezeichnen wir eine extramedulläre Blutbildung mit Vorwiegen der Erythroblasten; Erythroblastose ist damit ein anatomischer Befund. Die ganze Krankheitsgruppe, welche den Icterus neonatorum gravis, den Hydrops universalis congenitus und die Anaemia neonatorum umfaßt, wollen wir mit Erythroblastenkrankheiten benennen, dabei uns aber stets der eingangs gemachten Einschränkungen erinnern.

## 2. Die Neugeborenenanämie.

Die Neugeborenenanämie ist eine seltene Erkrankung. LEHNDORFF berechnet in seiner letzten Arbeit, daß ungefähr 60 Fälle bekannt geworden sein dürften. Gewiß liegt die wirkliche Zahl erheblich höher, weil längst nicht sämtliche Fälle beschrieben sein werden und so manches Kind mit einer Neugeborenenanämie der ärztlichen Beobachtung entgangen sein wird.

**Eigene Beobachtung.** Es soll zunächst durch eine eigene Krankengeschichte das Krankheitsbild kurz dargestellt werden.

Helga Z. ist das 3. Kind gesunder Eltern. Das 1. Kind, ein Mädchen, war 1934 am Tage der Geburt gestorben, als einziges Krankheitszeichen war den Eltern eine starke Gelb-

sucht, die in den ersten Lebensstunden auftrat, aufgefallen. Das nächste Kind, ein Junge, wurde 1935 geboren, auch er wurde kurz nach der Geburt ikterisch, und er starb am 4. Lebenstag. 1936 hatte die Mutter eine Fehlgeburt im 2. Monat.

Unsere Patientin wurde am 28. 5. 37 geboren. Die Geburt verlief normal. Am 2. Tag bekam dies Kind eine Gelbsucht. Da die Gelbsucht auch nach 2 Wochen noch nicht verschwunden war, brachten die Eltern das Kind in die Klinik, weil sie ein ähnliches Ende wie bei ihren früheren Kindern befürchteten. Bei der Klinikaufnahme am 15. Lebenstag war das Mädchen 52 cm lang, es wog 3650 g. Das Kind sah sehr ikterisch aus, auch die Conjunctiven waren gelb gefärbt. Die leicht vergrößerte Leber überragte den Rippenbogen um 2 Querfinger, die Milz war eben am Rippenrand tastbar.

Der Blutstatus am 11. 6. 1937, also am 15. Tag, ergab: Hgb. 57%, Ery. 2860000, Leuko. 14200. Davon Metamyeloc. 2%, Segm. 19%, Eos. 1%, Baso. 2%, Mono. 3%, Lympho. 73%. Auf 100 Leukocyten kamen 37 kernhaltige rote Blutkörperchen = 4254 im Kubikmillimeter. = 0,149 auf 100 Erythrocyten. Die Erythrocytenresistenz betrug 0,46—0,32. Trotz Bluttransfusion sank das Hgb. auf 30% am 21. 6., die Ery. auf 2440000. Die Leukocyten betragen 9000 mit 1% Stabk., 50% Segm., 2% Eos., 47% Lympho. An diesem Tage kamen auf 100 Leuko. nur 3 Erythroblasten = 270 im Kubikmillimeter = 0,011 auf 100 Ery. (Es sind immer die Erythroblasten in 3 Werten wiedergegeben, weil im Schrifttum die Angaben in diesen 3 Formen erfolgen.)

Der Ikterus ging im Laufe der klinischen Beobachtung immer mehr zurück, und er war bei der Entlassung des Kindes am 1. 7. 37 gänzlich verschwunden. Im Krankenblatt wurden öfter starke Blässe, Trinkunlust und viel Schlafbedürfnis vermerkt. Bei der Entlassung war der Hämoglobingehalt auf 54%, die Erythrocytenzahl auf 3210000 angestiegen. Das weiße Blutbild war normal, kernhaltige rote Blutkörperchen waren nicht mehr nachweisbar. Das Kind hatte in der Zwischenzeit eine zweite Bluttransfusion erhalten. Es hat sich später immer wohl befunden, eine Anämie ist nicht wieder aufgetreten. Irgendwelche Folgen des Ikterus sind nicht zurückgeblieben.

Für die Zugehörigkeit dieser Neugeborenenanämie zu den Erythroblastenkrankheiten sprechen zwei Gründe:

1. die Angabe der Eltern, daß ihnen schon 2 Kinder an Ikterus in den ersten Lebenstagen gestorben seien;

2. die Beobachtung eines letalen Icterus gravis bei dem nächstfolgenden Kind der Eltern. Denn die Krankengeschichte, die wir eben wiedergegeben haben, hat noch eine Fortsetzung.

Am 15. 7. 39 kam das 4. Kind der Eltern, ein Junge, mit einem angeblichen Gewicht von 4 kg zur Welt. Am 2. Tage nach der Geburt merkte man bei diesem Kinde, Helmut Z., den Beginn einer Gelbsucht, am nächsten Tage trank es schlecht, die Atmung wurde stöhnend, bisweilen traten Zuckungen im Gesicht auf.

In die Klinik wurde uns der Junge am 19. 7. 39 gebracht, er wog 3500 g. Neben einer mäßigen Cyanose bestand ein sehr starker Ikterus. Das Kind war apathisch, mitunter kam es zu Zuckungen mit Verzerren des Gesichtes. Die Leber war 2 Querfinger unter dem Rippenbogen zu fühlen, die Milz 1 Querfinger. Am Rumpf und an den Extremitäten bestanden leichte Ödeme, das Kind schwitzte auffällig viel. Außerdem waren Hautblutungen von verschiedener großer Ausdehnung zu sehen. Trotz Gaben von Sauerstoff, Blut, Campolon und Traubenzucker starb der Junge noch am Aufnahmetag.

Blutbild: Hgb. 70%, Ery. 2720000, Leuko. 8400. Stabk. 8%, Segm. 32%, Eos. 2%, Mono. 1%, Lympho. 57%. Auf 100 Leukocyten zählten wir 3 Erythroblasten = 256 im Kubikmillimeter = 0,0094 auf 100 Erythrocyten. Im roten Blutbild zeigte sich eine leichte Anisocytose.

Die Sektion ergab außer einem allgemeinen Ikterus aller Organe eine eitrige Tracheitis, Bronchitis und Broncheolitis. Die Gallenwege waren frei durchgängig. Leber und Milz waren nur leicht vergrößert. Auf der Schnittfläche des Gehirns zeigte sich eine gelbgrünliche Verfärbung der Stammganglien (Kernikterus).

Wir haben hier also die Krankengeschichte einer Familie vor uns, in der wohl 3 Kinder an einem Icterus gravis gestorben sind, während das 4. Kind auch

einen schweren Ikterus durchmachte, aber gesund wurde. Bei diesem Kinde fiel bei der klinischen Betrachtung weniger der Ikterus als die Blutarmut auf. Trotz einer Transfusion sank das schon erniedrigte Hämoglobin noch weiter ab bis zu einer Höhe von 30%, später heilte die Krankheit unter einer erneuten Blutübertragung restlos aus. Ohne die Familiengeschichte würde man in diesem Falle nur die Anämie beachten und den Ikterus gar nicht besonders hervorheben.

Da wir auf den Ikterus der Neugeborenen und auch auf den Icterus gravis erst später zu sprechen kommen wollen, soll uns an dieser Stelle nur das Hämatologische beschäftigen.

**Das Blutbild.** Bei den Veränderungen des Blutbildes stehen im Vordergrund die roten Blutzellen. Beim Kind und beim Erwachsenen finden wir im zirkulierenden Blut ausschließlich kernlose rote Blutkörperchen. Nur bei Erkrankungen, die mit einer Alteration der Erythropoese einhergehen, treten kernhaltige Erythrocyten auf. Die Blutzellen können wir aber nicht isoliert im Blut betrachten, sondern um Klarheit zu gewinnen über die Störungen, müssen wir auch die Bildungsstätten der Blutzellen in den Kreis unserer Betrachtung ziehen. Das Blut ist ja kein Organ, sondern ein Sekret. Alle seine Bestandteile, seien sie cellulärer oder humoraler Art, sind Produkte, die von Organen an das Blut abgegeben werden und im und mit dem Blut kreisen. Sobald an den Organen Änderungen eintreten, muß sich dies auf das Blut auswirken. Sofern die Stammzellen der Blutbildung betroffen werden, treten auch im zirkulierenden Blut abwegige Formen oder andere pathologische Bilder der Blutzellen in Erscheinung.

Wenn wir uns also für die Morphologie des Blutes bei den Erythroblastenkrankheiten interessieren, dann haben wir zunächst die Blutbildung zu betrachten. Das Leben beginnt ja nicht erst im Moment der Geburt. Sofern schon bei Neugeborenen Zellen besonderer Form oder Art im Blutbild zu finden sind, so verdanken sie ihren Ursprung Abweichungen der embryonalen oder fetalen Blutbildung. Stellen wir bei den fetalen Erythroblastenkrankheiten eine Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen fest, dann müssen wir auf die normale embryonale und fetale Blutbildung einen Blick werfen.

**Die embryonale Blutbildung.** KNOLL hat sich mit dieser Frage besonders eingehend beschäftigt. Er unterscheidet 3 Perioden der embryonalen Blutbildung. Die 1. Periode ist die *mesoblastische*. Das Muttergewebe der Blutzellen stellt der Mesoblast dar. Aus Mesenchymzellen entwickeln sich in dieser Zeit die Megaloblasten, die primitiven roten Blutkörperchen. Es gibt in der 1. Periode kein eigentliches Organ der Blutzellbildung, sondern die Mesenchymzellen und das Mesenchymgewebe sind die blutbildende Einheit. Die 1. Generation der roten Blutkörperchen, die Megaloblasten, ist bis zum Ende des 3. embryonalen Monats verschwunden. Schon während dieser Zeit hat sich die 2. Periode der Blutzellbildung eingestellt, die *hepatische*. Bei Embryonen von 5—7 mm Länge findet man in der Leber große basophile Zellen mit großem Kern. Die Basophilie beweist, daß sie kein Hämoglobin enthalten. Ihre Bildungsstätte ist der Raum zwischen den Leberzellen. Aus nichtdifferenzierten polyvalenten Mesenchymzellen entstehen in Nestern diese Erythroblasten, die zunächst keine Verbindung zu den Gefäßen haben. Im 4. Fetalmonat bilden sich solche extravasculären Blutzellherde auch in anderen Organen, z. B. in der Milz und im Thymus. In

der 2. Periode ist also das blutbildende Gewebe durch blutbildende Organe ersetzt und abgelöst. Zu dieser Zeit, im 4. Monat, findet man in den Gefäßen nur Zellen der 2. Generation. Die 3. Periode ist die bleibende Art der Blutzellbildung, die *medulläre*. Die Blutzellen gehen aus Zellen im Bindegewebsgerüst des Knochenmarks hervor. Die Blutzellbildung wird nunmehr auf ein Organ lokalisiert. Diese Art der Hämatopoese beginnt im 5. Fetalmonat, gegen Ende des 6. Monats sind Leber und Knochenmark an der Erythropoese beteiligt. Bei der Geburt findet man bei reifen Neugeborenen nur vereinzelt noch extramedullär eine Erythropoese, und auch sie erlischt in den ersten Lebenstagen.

**Das Blutbild bei der Geburt.** Wenn wir nun auf die Erythroblastenkrankheiten zurückkommen, so finden wir bei ihnen eigentlich nichts anderes als embryonale Verhältnisse. Bei der Geburt sieht man im Nabelschnurblut stets kernhaltige rote Blutkörperchen, und auch im Blutbild des reifen Neugeborenen findet man die Erythroblasten. Ihre Zahl ist gering. Durchschnittlich kommen 3—6 Erythroblasten auf 100 Leukocyten, also rund 400—800 im Kubikmillimeter oder 0,008—0,016 auf 100 Erythrocyten. Spätestens nach 5—6 Tagen sind sie gänzlich verschwunden.

Nach LIPPMANN verteilen sich die Erythroblasten auf die ersten Lebenstage folgendermaßen:

Lebensalter	Minimum	Maximum	Durchschnitt	Auf 100 Erythrocyten
1/2 Std.	0	37,8 (4800)	3,2 (523)	0,01
6 „	0	24,4 (3703)	2,5 (469)	0,008
12 „	0	17,8 (2883)	1,3 (277)	0,005
18 „	0	9,8 (1274)	0,9 (152)	0,0028
24 „	0	8,4 (756)	0,9 (122)	0,0022
36 „	0	2,4 (324)	0,3 (39)	0,0007
48 „	0	1,6 (152)	0,3 (26)	0,0004

Die Zahlen bedeuten kernhaltige Erythrocyten auf 100 Leukocyten, in Klammern die absoluten Zahlen im Kubikmillimeter.

Sehr nahe kommen diesen Zahlen die Angaben von ALTITZOGLOU mit 0,009% kernhaltigen roten Blutkörperchen der Gesamterythrocyten am 1. Lebenstag, das sind rund 500 Erythroblasten im Kubikmillimeter. SALOMONSEN gibt als Höchstwert der Erythroblasten bei gesunden Neugeborenen einen Wert von 0,052% der Erythrocyten an.

In eigenen Untersuchungen fand ich im Nabelschnurblut als Durchschnitt bei reifen Neugeborenen 6 kernhaltige Erythrocyten auf 100 weiße Blutkörperchen oder 668 im Kubikmillimeter bzw. 0,0116% der Erythrocyten.

Als ein weiteres Zeichen, das für die Jugendlichkeit des roten Blutbildes bei der Geburt spricht, ist die meist gefundene Polychromasie zu betrachten. Auch die Reticulocyten sind unmittelbar nach der Geburt beim Kind vermehrt. An Stelle eines Normalgehaltes des Erwachsenenblutes von 0,1—0,5% beträgt ihre Zahl beim Neugeborenen am 1. Tag 5—10% und etwa 0,3—1% am 6. Lebenstag (SEYFARTH). KATO fand während der ersten 4 Stunden nach der Geburt 1,63% Reticulocyten, die vitalgranulierten Zellen hielten sich in dieser Höhe bis 1 1/2 Tage post partum, dann erfolgte ein Abfall, so daß am 5. Tag nur noch 0,432% zu zählen waren. N. FAXÉN fand 2,5% nach 12 Stunden. In meinen

Untersuchungen am Nabelschnurblut kam ich auf Zahlen für die Reticulocyten, die zwischen 1,2 und 8,4% schwankten.

Bei *Frühgeburten* ist die Anzahl der kernhaltigen roten Blutzellen und der Reticulocyten wesentlich höher. So gibt LANDÉ, die 6 Frühgeburten mit einem Gewicht von 800—1200 g untersuchen konnte, an, als Durchschnitt habe sie 63 Erythroblasten auf 100 Leukocyten ausgezählt oder, anders ausgedrückt, rund 6500 im Kubikmillimeter bzw. 0,14%. Auch bei den Frühgeburten verschwanden die Erythroblasten sehr rasch aus dem zirkulierenden Blut, am Ende der 1. Woche wurden höchstens 160 im Kubikmillimeter gefunden. HERZ gibt als Durchschnitt für 12 Frühgeburten, die zwischen dem 6. und 8. Monat zur Welt kamen, einen Hämoglobingehalt von 130% an, die Erythrocytenzahl bewegte sich zwischen 4300000 und 6500000, die Erythroblasten zwischen 495 und 6228 im Kubikmillimeter. Ich hatte Gelegenheit, bei 2 Frühgeburten im Nabelschnurblut die kernhaltigen Blutkörperchen zu zählen. Die eine Frühgeburt wog 2400 g, es fanden sich 24 Erythroblasten auf 100 Leukocyten = 1718 im Kubikmillimeter = 0,039%; bei der 2. Frühgeburt mit 2250 g Gewicht 34 auf 100 Leukocyten = 2420 im Kubikmillimeter = 0,051%.

An Reticulocyten fand SALOMONSEN bei Frühgeburten 10—30%. Die von mir untersuchten Frühgeburten hatten 8,1 bzw. 13,4% vitalgranulierte Zellen.

Reife Neugeborene besitzen also eine deutliche Jugendlichkeit des roten Blutbildes, die sich in Polychromasie, Vermehrung der Vitalgranulierten und der kernhaltigen roten Blutkörperchen äußert. Bei Frühgeburten oder, wie wir wohl richtiger sagen, unreifen Neugeborenen ist das Blutbild noch jugendlicher. Nun kann man schlecht annehmen, daß die Reticulocytose und die Erythroblastämie des Neugeborenen etwas Krankhaftes darstellt. Es ist viel wahrscheinlicher, daß die Jugendlichkeit der Kinder sich eben auch in ihrem Blutbild zeigt. Die Sauerstoffarmut des Fetus stellt einen Reiz für die Hämatopoese dar, der dann zur Vermehrung der kernhaltigen roten Zellen und der Vitalgranulierten führt. Da das Kind intrauterin mehr Erythrocyten braucht, um seinen Sauerstoffbedarf in dem O<sub>2</sub>-armen Milieu zu decken, muß auch der Nachschub größer sein. Je älter das Kind intrauterin wird, um so günstiger gestalten sich die Verhältnisse, weil immer mehr Erythrocyten hämoglobinhaltig werden und dem Sauerstofftransport dienen können. Zu Beginn der 2. Periode der embryonalen Blutbildung haben wir, wie oben erwähnt, in der Leber sehr viele hämoglobinfreie oder hämoglobinarne Zellen vor uns, erst später treten immer zahlreicher die roten Blutkörperchen auf, d. h. Blutzellen mit Hämoglobin.

Betrachten wir nun das Blutbild bei unserer Patientin mit der Neugeborenenanämie, dann finden wir im zirkulierenden Blut eine deutliche Vermehrung der roten Blutkörperchen mit Kern. So sind am 15. Lebenstag noch 4259 Erythroblasten im Kubikmillimeter zu sehen, während wir in diesem Alter überhaupt keine kernhaltigen roten Blutzellen erwarten. Ferner fanden wir bei dem Kind eine Verminderung des Hämoglobins auf 57% und der Erythrocyten auf 2860000. Am 15. Lebenstag hätten wir jedoch einen Hämoglobinwert von 90—100% zu erwarten und eine Erythrocytenzahl von 4500000. Die Erythroblastämie betrachten wir, wie es in der Einleitung dargelegt ist, nicht als eine Krankheit, sondern nur als ein biologisches Symptom. Die Krankheit ist die Anämie, die Blutarmut.

Auf jede Noxe, die zu einer Anämie führt, antwortet das Neugeborene und der Säugling mit einer Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen, sofern das blutbildende System zu einer Regeneration befähigt ist. Sekundär treten bei den verschiedensten Krankheiten im Neugeborenenalter Anämien auf. Infekte, Blutverlust bei Hämorrhagien (Melaena, Nabelblutung) führen zu einer Blutarmut, die mit einer Erythroblastämie einhergehen kann. Auch ein Blutzerfall bei der Kugelzellkrankheit, dem familiären hämolytischen Ikterus, kann schon in den ersten Lebenstagen eine Anämie mit Vermehrung der kernhaltigen Erythrocyten bedingen.

Diesen sekundären Anämien im Neugeborenenalter steht eine Gruppe von anämischen Zuständen gegenüber, bei denen wir einen anämisierenden Faktor nicht kennen. Man hat sie als idiopathische, primäre, genuine oder kongenitale Anämie des Neugeborenen bezeichnet. LEHNDORFF wählt in seiner ausgezeichneten Studie über das Krankheitsbild den Namen Anaemia neonatorum, Neugeborenenanämie, und wir wollen diese Bezeichnung beibehalten.

Charakteristisch ist, abgesehen von dem Fehlen jeglicher uns bisher bekannten Faktoren, ein plötzliches Einsetzen, die Symptomenarmut, die sich in der ausgesprochenen Blässe erschöpft, und eine gute Heilungstendenz auch ohne Therapie.

„ECKLIN-Typus“. Die Geschichte der Neugeborenenanämie wird eingeleitet durch die Beobachtung von ECKLIN aus der Baseler Kinderklinik 1919. Die ganze Anamnese und der Verlauf des Falles stimmen in allen wesentlichen Punkten mit unserer eigenen Beobachtung überein.

2 Kinder waren den Eltern bald nach der Geburt an schwerer Gelbsucht gestorben, 2 Kinder, und zwar die beiden ersten, waren völlig gesund. Das 5. Kind starb mit 6 Monaten an Krämpfen. Das 6. Kind war die Patientin, die als „Anämie bei einem Neugeborenen“ beschrieben wurde. Das Geburtsgewicht betrug 2870 g, die Länge 48 cm. Am 9. Tag wurde das Kind in die Klinik aufgenommen, es bestand eine deutliche Blässe. Leber und Milz waren vergrößert. Am 13. Tag ergab die Blutuntersuchung nur 32% Hgb. bei 2500000 Ery. Auf 100 Leukoc. kamen 16,8 kernhaltige rote Blutkörperchen, also 6720 im Kubikmillimeter oder 0,25 auf 100 Ery. Daneben war eine Poikilocytose und Polychromasie zu bemerken. Auch im weißen Blutbild fand sich eine starke Vermehrung der jugendlichen Granulocyten, besonders der Myelocyten. Ein mäßiger, bis dahin bestehender Ikterus war am 16. Tag verschwunden. Innerhalb von 2 Monaten stieg das Hgb. auf 62%, die Erythrocyten auf 4400000, die Erythroblasten waren nach einem Monat nicht mehr im Blutbild nachweisbar. Als Behandlung hatte das Kind Eisen erhalten. Diese Anämie wurde von ECKLIN als kongenitale sekundäre Anämie aufgefaßt, wobei die Frage nach der Noxe unbeantwortet blieb.

Wir haben hier also eine Familie vor uns, in der 2 Kinder einem Ikterus gravis erlegen waren, das Kind mit der Neugeborenenanämie hatte ebenfalls einen lang dauernden Ikterus. Aber im Vordergrund des Krankheitsbildes stand die Anämie, und sie gab der Beschreibung des Falles den Namen. Heute würden wir von einem familiären Ikterus gravis neonatorum sprechen, bei dem ein Familienmitglied einen Ikterus überstand und an einer Anämie litt. Wir können die Mitteilung von ECKLIN fast als ein alternierendes Auftreten der beiden Erythroblastenkrankheiten, des Ikterus gravis und der Anaemia neonatorum, betrachten.

1924 erschienen zwei weitere Mitteilungen über die Neugeborenenanämie. Der eine Fall stammt aus Amerika, woher später noch zahlreiche Berichte über Neugeborenenanämien kamen.

DONALLY berichtet über ein Kind, das keinen Ikterus durchgemacht hatte; am 12. Lebenstag betrug das Hgb. nur 20%, die Erythrocytenzahl 918000. Es bestand eine geringe Anisocytose, selten waren Poikilocyten erkennbar. Auf 100 Leukocyten wurden 3 Erythroblasten gezählt, d. h. 876 im Kubikmillimeter oder 0,1% der Erythrocyten. Die Reticulo-cyten betragen 4,6%. Das Kind erhielt zwei Bluttransfusionen und erholte sich. Es blieb in der weiteren Beobachtungszeit gesund.

Der Fall DONALLY bietet ein anderes Bild als ECKLINS Veröffentlichung. Es fehlte ein Ikterus, ebenso die Familiarität des Leidens, die Anämie war hochgradiger, aber die Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen hielt sich in niedrigeren Grenzen als bei ECKLIN. Wenn man den Fall ECKLIN als eine postikterische Anämie ansieht, wie es zuweilen geschieht, dann bildet DONALLYS Fall den ersten in der Reihe der Neugeborenenanämien.

„SÜSTRUNK-Typus“. Im gleichen Jahr erschien eine Mitteilung von SÜSTRUNK über die Neugeborenenanämie. Sein Patient wurde am 3. Tag ikterisch, die Gelbsucht blaßte aber bald ab. Am 7. Tag sah das Kind wachsbleich aus, die Milz war am Rippenbogen palpabel, die Leber leicht vergrößert. Das Blutbild: Hgb. 26%, Ery. 1150000. Auf 100 Leukocyten kam 1 Erythroblast = 100 im Kubikmillimeter = 0,009%. Am 10. Tage starb das Kind. Die Sektion ergab eine starke Anämie aller Organe und eine leichte Vergrößerung von Leber und Milz. In beiden Organen bestand eine deutliche Hämosiderose. In der Leber fanden sich spärliche und kleine Blutbildungsherde, ebenso waren in der Milz kleine Blutbildungsherde zu sehen, aber in etwas größerer Zahl als in der Leber. Das Knochenmark enthielt zahlreiche kernhaltige rote Elemente und Myeloblasten. In der Familie des Patienten waren 3 ältere Geschwister im Säuglingsalter gestorben, 2 Kinder, die beiden ersten, waren gesund. Ferner hatte die Mutter 9 Totgeburten.

Man hat diese Verlaufsart der Neugeborenenanämie auch den SÜSTRUNK-Typ genannt, im Gegensatz zum ECKLIN-Typ. Das Charakteristische liegt einmal in dem Fehlen einer Erythroblastämie und dem Fehlen wesentlicher extramedullärer Blutbildung, sodann in dem Fehlen eines schweren Ikterus. Denn die Gelbsucht dieses Kindes ist wohl als ein Ikterus neonatorum anzusehen. Die Hämatopoese des Knochenmarks war nicht alteriert, so daß man auch eine aplastische Anämie ausschließen kann. Als Ausdruck des starken Blutzerfalls haben wir die starke Hämosiderose in Leber und Milz anzusehen. Aber die Leber war hier der Hämolyse gewachsen, denn es trat kein Ikterus erheblichen Grades auf. Der durch den Blutzerfall entstandene Gallenfarbstoff konnte von der Leber ausgeschieden werden. Nicht gewachsen war dagegen das hämatopoetische System der Hämolyse. Es kam zu keiner wesentlichen extramedullären Blutbildung, und das aktive Knochenmark unterlag mit seinem Nachschub an Blutkörperchen dem peripheren zerstörenden Prozeß. Welche Schädigung den Blutzerfall bedingte, blieb ungeklärt.

„Aregeneratorische“ Form. Da die Prognose der Neugeborenenanämie gut ist, liegen nur recht wenig Sektionsbefunde vor. Sehr ähnlich dem Falle von SÜSTRUNK war das anatomische Bild bei BROWN, MORRISON und MEYER.

In der Familienanamnese des Kindes ist erwähnt, daß bei der ersten Gravidität der Mutter wegen Präeklampsie ein Abort eingeleitet wurde, das 2. und 3. Kind waren gesund. Bei dem Patienten, der das 4. Kind war, betrug das Geburtsgewicht 3370 g. Es trat kein Ikterus auf, aber am 6. Tag bemerkte man eine Blässe, Hgb. 50%, Ery. 2500000. Nach einer Übertragung von 25 ccm väterlichen Blutes kam es zu keiner Besserung, der Hämoglobingehalt war auf 20% am 8. Tage abgesunken, die Erythrocytenzahl auf 1380000. Im weißen Blutbild fanden sich unter 60000 Leukocyten Myeloblasten, Metamyelocyten und Myelocyten. Auf 100 Leukocyten kamen 3 Erythroblasten = 1800 im Kubikmillimeter = 0,13% der Ery. Es sind weiterhin im roten Blutbild Poikilo- und Anisocytose sowie

Polychromasie erwähnt. Am nächsten Tag erfolgte der Exitus. In der Leber, die 180 g wog, fehlte eine Vermehrung von Blutbildungsherden, dagegen war das Protoplasma der Leberzellen zum Teil degenerativ verändert. Auch in der Milz bestand keine vermehrte Blutbildung. Im hyperplastischen Knochenmark trat kein Überwiegen der Erythropoese hervor.

Ohne eine Erythroblastose und ohne eine Vermehrung der Erythropoese im Knochenmark verlief die Neugeborenenanämie tödlich, dabei war im Blutbild eine leichte Vermehrung der kernhaltigen Erythrocyten erkennbar.

An diese beiden Beobachtungen schließt sich der Fall von PASACHOFF und WILSON an.

Am Tage nach der Geburt fiel bei dem Kinde, das von gesunden Eltern stammte, eine Blässe zugleich mit einem Ikterus auf. Die Gelbsucht blaßte bald ab, die Blässe wurde deutlicher. Bei der Blutuntersuchung am 5. Tag wurde eine extreme Anämie gefunden, Hgb. nur 8%, Ery. 390000. Im weißen Blutbild mit 16800 Leukocyten waren auch hier Myelocyten und Metamyelocyten zu bemerken. Gelegentlich sahen die Verff. Normoblasten, nie Megaloblasten. Am gleichen Tage erfolgte der Tod. In der Leber standen Myeloblasten einzeln und in kleinen Herden, nur selten sah man reife und unreife rote Blutkörperchen in der Leber. Ebenso fanden sich in der Milz ganz selten Erythroblastenherde, vereinzelt Myeloblasten und Myelocyten herdförmig angeordnet. Das Knochenmark war in Rippen, Sternum und Oberschenkel nur wenig ausgebildet; dabei überwogen die unreifen weißen Blutzellen die Jugendformen der roten Reihe.

Wir haben es wiederum mit einer Neugeborenenanämie zu tun, bei der intra vitam nach dem Blutbild trotz einer extremen Anämie sich nur geringe Anzeichen einer Regeneration fanden. Bei der Sektion fehlten die sonst bei Anämien dieses Lebensalters zu erwartenden Blutbildungsherde außerhalb des Knochenmarks. Darüber hinaus war das Knochenmark selbst hypoplastisch im Gegensatz zu den Fällen von SÜSSTRUNK und BROWN-MORRISON-MEYER.

1935 haben PASACHOFF und WILSON über das 4. Kind ihrer Familienkrankengeschichte berichtet. Die 3. Gravidität war mit einer macerierten ödematösen Frühgeburt geendet. Bei der 4. Schwangerschaft hörten im 7. Monat die Kindsbewegungen auf, das Kind kam 2 Tage später maceriert und ödematös zur Welt. Die Placenta war weich, schwammig und ödematös, in ihren Capillaren waren keine kernhaltigen Erythrocyten zu finden. Das Kind wog 2950 g bei 40 cm Länge. Außer starken Ödemen sah man in den Serosahöhlen eine rötlichbraune Flüssigkeitsansammlung, in der die Benzidinprobe positiv, die Bilirubinprobe negativ ausfiel. Wegen Autolyse der Organe war die mikroskopische Untersuchung erschwert. Jedenfalls glaubten die Verff. feststellen zu können, daß die Menge der Myeloblasten und Erythroblasten vermindert war gegenüber Feten der gleichen Altersstufe.

Diese Familiengeschichte ist darum bemerkenswert, weil sie über das seltene familiäre Vorkommen von Neugeborenenanämie und Hydrops congenitus universalis berichten kann. Die Hypoplasie des Knochenmarks und die geringe Ausbildung von Blutbildungsherden in Leber und Milz sind bei der Neugeborenenanämie auffallend. Soweit die mikroskopische Untersuchung, die mit schlecht konserviertem Material arbeiten mußte, eine Beurteilung zuläßt, schien auch bei dem Hydrops eine Unterentwicklung der Hämatopoese vorzuliegen. Anscheinend war die normale Blutentwicklung der Kinder familiär behindert. Und die Anämie dürfte nur die Folge der Bildungshemmung sein. Auch eine Erythroblastämie konnte nicht eintreten, weil das erythropoetische System völlig darniederlag.

Endlich gehört auch die Mitteilung der beiden ABBOTTS über eine Neugeborenenanämie in diese Reihe.

Ihre Beobachtung ist insofern interessant, als bei der Mutter wegen Myomen eine Röntgenstrahlenbehandlung durchgeführt worden war, die zu einer 2 Jahre lang anhaltenden Amenorrhöe geführt hatte. Bei ihrem Kind mit einer starken Anämie und einem Ikterus fehlte im klinischen Bild eine Vermehrung der Erythroblasten. In der Milz fanden sich keine Blutbildungsherde, in der Leber war jedoch eine mäßige Blutbildung mit Erythropoese nachweisbar. Das Knochenmark der Oberschenkel war blaß und fettreich, in den Wirbelkörpern und im Sternalmark bestand eine deutliche Hämatopoese.

In diesem Fall könnte man mit einigem Recht die vorausgegangene Röntgenbestrahlung der Mutter als auslösende Ursache ansehen.

Die Erythroblastämie und die extramedulläre Bildung von kernhaltigen roten Blutkörperchen tritt in allen diesen Fällen von Anaemia neonatorum in den Hintergrund. Im Vordergrund steht vielmehr die Anämie als die Erythroblastose. Man sieht sich beinahe veranlaßt, die Neugeborenenanämie aus den Erythroblastenkrankheiten herauszunehmen und als eine besondere Krankheit zu betrachten. Aber Erythroblasten im zirkulierenden Blut sind ja nur eine Antwort des hämatopoetischen Systems auf eine Schädigung, einen Reiz. Und diese Antwort bleibt hier aus. Trotzdem ist die Prognose durchaus nicht so schlecht, wie man zunächst erwarten könnte. Wir haben zusammengetragen, was an Sektionsbefunden der Neugeborenenanämie vorhanden ist. Es sterben aber nur sehr wenig Kinder an der Anämie.

1931 sichtete STRANSKY das Schrifttum über die primären Anämien des Neugeborenen, wie er sie nannte, und er unterschied 2 Gruppen. Bei seinem ersten Typ, der mit einer Vermehrung der Erythroblasten im zirkulierenden Blut einhergeht, sieht man zahlreiche Blutbildungsherde. Die Prognose ist im allgemeinen schlechter als bei der 2. Gruppe von STRANSKY. Er nennt diesen Typ, bei dem keine Vermehrung von kernhaltigen roten Blutkörperchen zu finden ist, eine aregeneratorische Anämie. Der Ausdruck ist nicht ganz zutreffend, weil gerade unter diesen Fällen viele Heilungen zu verzeichnen sind. Die Heilung muß doch aber auf einer genügenden Regeneration beruhen.

„Erythroblastische“ Form. Den ersten Typ von STRANSKY hat BERNHEIM-KARRER 1937 die erythroblastische Form der Neugeborenenanämie genannt. Das Musterbeispiel stellt der Fall von SCHLEUSSING dar.

Bei dem Mädchen, das mit einem Gewicht von 2500 g zur Welt kam, fiel sofort nach der Geburt eine Blässe auf. Ein Ikterus leichten Grades war vom 1. bis 3. Tag zu sehen. Das Blutbild am 3. Tag zeigte: Hgb. 45%, Ery. 2060000, Leukocyten 2600 mit Myelocyten. Auf 200 Leukocyten kamen 190 Erythroblasten. Am nächsten Tag starb das Kind. Bei der Sektion fand man in Leber, Milz, Knochenmark, Nieren, Lungen, Pankreas, Nebennieren, Lymphknoten und im großen Netz Blutbildungsherde. In den Leberläppchen lagen die Herde als große Zellhäufchen, sie bestanden aus erythro- und myelopoetischen Zellen. In den Parenchymzellen der Leber war Eisenpigment deutlich und vermehrt nachweisbar.

SCHLEUSSING nahm an, daß in seinem Fall der Blutbildungsapparat hinter den anderen vollentwickelten Organen und Organsystemen in der Entwicklung zurückgeblieben sei. Wohl hatte das Knochenmark schon die Hämatopoese aufgenommen, aber die extramedulläre Blutbildung hatte noch nicht aufgehört zu funktionieren. Dabei ist noch zu beachten, daß das Geburtsgewicht des Kindes 2500 g betrug, daß also auch in dieser Hinsicht ein Minus vorhanden war.

Zu den erythroblastischen Neugeborenenanämien, bei denen ein Sektionsbefund vorliegt, ist auch der von FRANK veröffentlichte Fall zu rechnen, den ich nur nach STRANSKY zitieren kann. Es bestand eine progrediente Anämie, das Kind hatte am 12. Tag nur 910000 Erythro-

cyten mit 21 Erythroblasten auf 100 Leukocyten = 10500 im Kubikmillimeter = 1,15% der Erythrocyten. Das Kind starb am folgenden Tag. Bei der Sektion sah man embryonale Blutbildungsherde in Leber und Milz.

1938 teilten WYATT-COOPER-GROAT (Fall 2) eine Neugeborenenanämie mit, daneben bestand ein Icterus neonatorum. Am 10. Tag betrug das Hgb. 19%, Ery. 780000, Reticulocyten 6,4%; Leukocyten 26000. Auf 100 Leukocyten kamen 22 Erythroblasten. Bei der Sektion fand sich in der vergrößerten Leber und Milz Blutbildung. Außerdem bestand eine mäßige Knochenmarkhyperplasie mit jugendlichen roten und weißen Zellen.

**Knochenmarksbefunde.** Die Sektionsbefunde geben uns nur ein Bild des Endzustandes. Es ist zu erwarten, daß wir mit Hilfe der Knochenmarkspunktionen eine weitere Klärung über die Krankheitsvorgänge bei der Neugeborenenanämie erhalten. Es liegen bisher nur vereinzelt Knochenmarksbefunde über die Anaemia neonatorum vor.

Im normalen Knochenmark des Neugeborenen verhält sich nach POLLITZER die Erythropoese zur Myelopoese am 1. Tage wie 1,6:1; am 6. Tage wie 1:3,5. LICHTENSTEIN und NORDENSEN geben an, daß reife Neugeborene ebenso wie Erwachsene ein Verhältnis von 1:3 bis 4 hätten. Zu gleichen Zahlen kommen auch WILLI sowie VOGEL und BASSEN.

Bei einem Kinde mit Neugeborenenanämie, das HITTI in Wien vorgestellt hat, ergab die Knochenmarkspunktion ein zellreiches Mark mit 84 Erythroblasten auf 100 weiße Zellen. Das entspricht ungefähr einem Verhältnis von 4:5.

1936 hat MANNHEIMER über ein Kind berichtet, das schon bei der Geburt blaß aussah. Am 3. Tage wurde das Blut untersucht, das Hämoglobin betrug 66% mit 3200000 Erythrocyten und 1 Erythroblast auf 200 Leukocyten = 82 im Kubikmillimeter = 0,002% der Erythrocyten. Trotz Blutgaben und Verabreichung von Eisen, Kupfer und Leber sank das Hämoglobin bis auf 17% am 14. Tag mit 950000 Erythrocyten und 24 Erythroblasten auf 100 Leukocyten = 6096 im Kubikmillimeter = 0,64%. Die Knochenmarkspunktion am 12. Tage zeigte ein sehr aktives Knochenmark, wobei die Erythropoese um das Dreifache die Granulopoese übertraf. Eine 2. Punktion in der 11. Woche ergab ein myeloisch-erythroblastisches Mark. Die Anämie ging in Heilung aus.

Ohne eine Knochenmarkspunktion hätte man zunächst an eine aplastische Form von Neugeborenenanämie denken können. Zu der Zeit der ersten Punktion war aber auch schon im Blutbild eine deutliche Erythroblastämie zu finden mit einem Knochenmarksbefund, der eine erhebliche Erythropoese aufwies.

VOGEL und BASSEN haben bei 2 Neugeborenen mit einer Anaemia neonatorum das Knochenmark punktiert. In ihrem 1. Fall, zu dem sie keine klinischen Daten liefern, fanden sie ein Verhältnis der Erythropoese zur Myelopoese von 3:7. Bei dem 2. Fall bestand am 3. Tag ein Ikterus mit Blässe, das Hämoglobin betrug 51%, im zirkulierenden Blut fehlte eine Vermehrung der Erythroblasten. Das Knochenmarksbild war normal. Das Kind konnte durch Eisen und Leber geheilt werden.

Ohne die Knochenmarksuntersuchung wäre man geneigt, von einer aplastischen Neugeborenenanämie zu sprechen. Man hätte eine Insuffizienz des erythropoetischen Systems angenommen, die in Wirklichkeit gar nicht vorhanden war.

Die wenigen bisher ausgeführten Knochenmarksuntersuchungen bei der Neugeborenenanämie lassen also noch keine Schlüsse zu.

**Kongenitale Neugeborenenanämie.** Bei den Neugeborenenanämien, die wir bisher betrachtet haben, ist die erste Blutuntersuchung frühestens am 3. Lebenstag ausgeführt. Um über die Entstehung weitere Klarheit zu erhalten, müssen wir wissen, ob die Anämie schon bei der Geburt zu finden ist, oder ob sie sich erst nach der Geburt einstellt. Von der Beantwortung der Fragen hängt es ab,

wie wir die Entstehung erklären müssen. Wenn schon bei der Geburt eine Anämie besteht, dann müssen wir für die Blutarmut intrauterin wirksame Geschehnisse verantwortlich machen. Kommt es erst postnatal zur Anämie, dann haben wir auf einer anderen Grundlage weiter zu forschen.

Ein Blutbild wird nur sehr selten sofort nach der Geburt angefertigt werden, kaum jemals werden wir ein Blutbild aus Nabelschnurblut in einem Fall von Neugeborenenanämie erhalten.

SANFORD hat bei einem Neugeborenen 1 Stunde nach der Geburt das Hämoglobin mit 48% bestimmt, die Erythrocytenzahl betrug 2500000 bei 68400 Leukocyten und Erythroblasten. Auf 200 weiße Blutkörperchen kamen 27 kernhaltige rote Blutzellen. Am nächsten Tag machte sich eine Gelbsucht bemerkbar, dabei war die H. v. D. BERGH-Probe direkt positiv. Am 4. Tag war das Hämoglobin auf 60% angestiegen, die Erythrocytenzahl auf 3100000, und es fanden sich keine kernhaltigen Erythrocyten mehr. Es war keinerlei Therapie eingeleitet worden, nur eine Röntgenaufnahme der Extremitäten könnte evtl. als Reiz gewirkt haben.

Der Ikterus war hepatocellulär bedingt, wie die direkte Diazoprobe anzeigt. Bemerkenswert ist das rasche Verschwinden der kernhaltigen Erythrocyten aus der Blutbahn. Der rasche Umschwung von der Anämie bei der Geburt zur Besserung am 4. Lebenstag hebt diese Anaemia congenita heraus aus der sonst üblichen Verlaufsart der Neugeborenenanämien. Meist wird die Anämie erst nach einem Intervall bemerkt. SANFORDS Beobachtung unterscheidet sich von den üblichen Neugeborenenanämien.

Anders als bei SANFORD ist das Bild in einem Fall von BONAR-SMITH.

Da in der Familie schon Kinder an einer Neugeborenenanämie gelitten hatten, wurde ihr Patient am 1. Tag untersucht. Hgb. 90%, Ery. 4460000. Erst am 10. Tag setzte klinisch die Anämie ein, das Hgb. sank auf 35% am 12. Tag mit einer Verminderung der Ery. auf 2240000. Es ist noch darauf hinzuweisen, daß keine Vermehrung der Erythroblasten zu finden war. Das Kind wurde ohne Therapie gesund.

Auch in einem Fall der ABBOTTS war schon ein Kind an Neugeborenenanämie erkrankt. Der beschriebene Patient wurde am 1. Tag in die Behandlung gebracht. Hgb. 82%, Ery. 4136000. Gelegentlich fanden sich Erythroblasten, wie die Autoren schreiben, also im Rahmen des Normalen. Erst am 15. Tag machte sich Blässe bemerkbar, jetzt war das Hgb. auf 55% abgesunken, die Ery. auf 2200000. Intramuskulär wurde Blut gegeben, das Hgb. sank noch bis zu 36% am 23. Tag mit 1664000 Erythrocyten. Dann besserte sich die Anämie, und das Kind wurde gesund. Als höchste Zahl der Erythroblasten fanden die Verff. am 16. Tag 2 auf 100 Leuko. = 201 im Kubikmillimeter = 0,008%. Die stärkste Anisocytose bestand am 23. Tag, dem tiefsten Stand des Hgb.; die größte Vermehrung der Reticulocyten nach dem Umschwung der Erkrankung zur Heilung.

Die wenigen am 1. Tage untersuchten Fälle von Neugeborenenanämie sprechen für das Vorkommen von kongenitaler Anämie. Nach dem Verlauf scheint der Fall SANFORD sich entgegengesetzt zu verhalten gegenüber den Fällen von BONAR-SMITH und der beiden ABBOTTS. Bei den letzteren Fällen besteht kurz nach der Geburt eine mäßige, aber deutliche Anämie, die erst nach einem Zwischenraum von mehreren Tagen sich verstärkt.

Eine Beobachtung von BERNHEIM-KARRER fällt etwas aus dem Rahmen, weil bei der Mutter in der Gravidität eine Leberprophylaxe durchgeführt wurde. Diese Mutter hatte schon 2 Kinder durch einen Icterus gravis verloren, sie sind von HOFFMANN beschrieben worden. Vielleicht infolge der Vorbehandlung der Mutter kam es bei diesem Kind erst nach 10 Tagen zu einer Anämie. Das Kind hatte bei der Geburt einen Hämoglobingehalt von 120%, eine Erythrocytenzahl von 5520000, es fanden sich 23137 Erythroblasten = 0,42% der Erythrocyten. Am nächsten Tag betrug das Hämoglobin immer noch 120%, die Erythro-

cytenzahl 5000000, dabei waren die Erythroblasten auf 0,013% zurückgegangen = 662 im Kubikmillimeter. Am 4. Tage wurde das Blut erneut untersucht, jetzt war das Hämoglobin auf 95% gesunken, die Erythrocyten auf 4520000 mit 0,0013% Erythroblasten oder 57 im Kubikmillimeter. Der Abfall seit der Geburt ist als normal anzusehen. Am 11. Tag war bei dem Kinde eine Anämie deutlich, denn das Hämoglobin betrug 55%, die Erythrocytenzahl 2360000 mit 0,0025% kernhaltigen roten Blutkörperchen oder 66 im Kubikmillimeter.

Während also bei der Geburt eine normale Erythrocytenzahl mit einer erheblichen Erythroblastämie vorhanden war, kam es zur Anämie erst am 11. Tag. Die starke Abnahme der Erythroblasten in den ersten 24 Stunden ist beachtenswert. Die Anämie erscheint bei BERNHEIM-KARRER nicht als die Folge einer intrauterinen Blutzerstörung, dabei ist aber die Leberprophylaxe zu bedenken. Die Beobachtung von BERNHEIM-KARRER gehört jedenfalls in die Gruppe der Erythroblastenkrankheiten, dafür spricht auch die Familiarität.

**Entstehung.** Wenn wir mit ROHR annehmen, daß die Erythroblasten im zirkulierenden Blut nicht aus dem Knochenmark stammen, sondern aus knochenfernen Blutbildungsherden in die Blutbahn gelangen, dann erleichtert uns diese Annahme das Verständnis der erythroblastischen Neugeborenenanämie. Finden wir einen Milz- und Lebertumor mit Erythroblastämie, so haben wir eine extramedulläre Blutbildung zu erwarten. Im intrauterinen Leben besteht lange Zeit hindurch eine solche Form der Hämatopoese, ein Nebeneinander von Knochenmark und knochenfernen Blutbildungsstätten.

Wir können also bei der Anaemia neonatorum ein Persistieren fetaler Verhältnisse annehmen. Es hat mitunter den Anschein, als ob die Umlagerung der Erythropoese von der Leber auf das Knochenmark gelitten habe. Die Anämie ist so gesehen als eine Entwicklungshemmung zu betrachten. Die Leber hat, wie wir später noch sehen werden, postnatal eine große Arbeit für die Gallenfarbstoffausscheidung zu vollbringen. Das Auftreten von Blutbildungsherden in der Leber deutet auf embryonale Verhältnisse hin, und im embryonalen Leben ist die Fähigkeit der Leberzellen für die Gallenfarbstoffausscheidung gering. Weiterhin dürfte durch die Einlagerung von Blutbildungsstätten in den Verband der Leberzellen die Funktion beeinträchtigt werden. Die Leber ist darum wohl nicht in der Lage, nach der Geburt für die Erythropoese genügend einzuspringen. Andererseits ist das Knochenmark noch nicht genügend weit entwickelt, um allein die Bereitstellung von roten Blutkörperchen zu leisten. Aus den noch bestehenden extramedullären Blutbildungsherden stammt die Erythroblastämie. Die Anämie ist die Folge einer Entwicklungshemmung der Erythropoese. Das Neugeborene kommt mit der Unreife einer Organfunktion zur Welt, die sich einmal in der knochenfernen Blutbildung äußert, andererseits besteht die Unreife des Knochenmarks, welche für die Anämie die Grundlage bildet.

### 3. Die schwere Gelbsucht der Neugeborenen.

#### a) Der physiologische Icterus neonatorum.

Bevor wir auf den Icterus neonatorum gravis eingehen, müssen wir uns zunächst mit dem physiologischen Icterus neonatorum beschäftigen.

Im Neugeborenenalter können wir 3 Gruppen von Gelbsuchtserkrankungen unterscheiden:

1. Verschlussikterus. Er entsteht fast immer durch eine Mißbildung der Gallenausführungsgänge. Über den angeborenen Gallengangverschluss habe ich kürzlich ausführlich berichtet.

2. Infektiös-toxischer Ikterus. Die Gelbsucht ist meist bedingt durch eine vom Nabel ausgehende Sepsis. In diese Gruppe gehören auch die BUHLsche und die WINCKELsche Krankheit.

3. Hämolytischer Ikterus.

Der physiologische Icterus neonatorum hat im Laufe der Jahre seinen Platz in der Gruppe der Ikteruskrankheiten oft geändert. In seiner eingehenden Studie aus dem Jahre 1913 hat YLPPÖ alle bis dahin aufgestellten Theorien angeführt. Das Ergebnis seiner eigenen Untersuchungen war die Auffassung, der Neugeborenenikterus sei hepatisch bedingt. 1930 veröffentlichten ANSELMINO und HOFFMANN ihre Beobachtungen, und sie kamen zu dem Schluß, der Icterus neonatorum sei rein hämatogenen Ursprungs. Im gleichen Jahr unterzog VOLHARD die bis zu dieser Zeit vorliegenden Arbeiten einer Kritik; das Ergebnis war eine hepatogene Entstehung.

**Klinisches Bild.** Der Icterus neonatorum ist gekennzeichnet durch seine Gutartigkeit. Am 2. oder 3. Tage nach der Geburt werden viele Neugeborene gelb. Die Gelbsucht ist oft eben nur angedeutet, sie kann aber auch recht intensiv sein. Nach kurzer Dauer blaßt der Ikterus wieder ab. Das Allgemeinbefinden ist nur wenig oder gar nicht gestört, gelegentlich beobachtet man bei den ikterischen Kindern Schläfrigkeit und Juckreiz, Erscheinungen, die wir beim Ikterus des Erwachsenen gleichfalls zu sehen bekommen. Die Gelbfärbung zeigt eine eigenartige und darum charakteristische Verteilung. Zuerst wird die Haut im Gesicht und auf der Brust befallen, in den leichten Fällen bleiben andere Körperstellen frei von jeder Gelbsucht. Bei deutlicherem Ikterus folgen dann Bauch, Rücken und Extremitäten, erst zuletzt werden Zehen und Finger gelb verfärbt. Die Conjunctiven sind beim echten Icterus neonatorum nur wenig befallen.

Der Stuhl ist beim Icterus neonatorum gefärbt, der Urin hell, er enthält keinen gelösten Gallenfarbstoff, die GMELINSche Probe fällt dementsprechend negativ aus. In Harnzylindern und in Harnzellen findet man Gallenpigment in Form von Körnchen, die „masses jaunes“ der Franzosen.

Ungefähr 75—85% aller ausgetragenen Neugeborenen bekommen einen Icterus neonatorum. Die Zahlenangaben über die Häufigkeit schwanken recht beträchtlich. Das liegt aber wohl mehr an den Beobachtern als an dem Ikterus. Unter der rosigen Hautfarbe des Neugeborenen läßt sich der gelbliche Farbton oft schwer erkennen. Wird auf der Wochenstation nicht besonderer Wert auf das Erkennen des Icterus neonatorum gelegt, so wird mancher Ikterus nicht bemerkt werden. Es war für mich immer wieder interessant, wie in ein und derselben Klinik die Häufigkeit wechselte, sobald die Stationschwester oder der Stationsarzt abgelöst wurden.

Außer dem manifesten Icterus neonatorum kann man einen latenten Ikterus bei fast allen Neugeborenen feststellen. Mit ihrer Kollodiumreaktion konnte A. HIRSCH bei 95% der untersuchten Neugeborenen ein positives Ergebnis erzielen, und sie fand bei weiteren 2% einen fraglichen Ikterus. Es wurde an der Außenseite der Oberarme Kollodium aufgetragen, dadurch die Haut anämisiert;

nach dem Entfernen des Kollodiums war die Haut blaß und ikterusfrei. Innerhalb weniger Minuten kam es dann zu einer starken Hyperämie, nach 2—3 Minuten war die Hautpartie leicht ödematös geschwollen und stärker ikterisch als die angrenzenden Hautbezirke. Am 1. Lebenstag fiel die Hautprobe bei 41% aller Neugeborenen positiv aus, bei 38% war sie fraglich. Am 4. Lebenstag zeigten, wie gesagt, 97% der Kinder eine Reaktion. Damit ist festgestellt, daß alle Neugeborenen eine Ikterusbereitschaft, einen latenten Icterus neonatorum, haben.

Das Geburtstrauma scheint für das Auftreten der Gelbsucht unwesentlich zu sein, da Frühgeburten einen stärkeren Ikterus bekommen als reife Neugeborene, und das Geburtstrauma ist bei Frühgeborenen doch sicher geringer.

Wenn der Icterus neonatorum zu den Ikterusformen gehört, die durch die Einlagerung von Gallenfarbstoffen bedingt sind, dann müssen wir eine Vermehrung von Bilirubin in Blut und Geweben erwarten. Sektionen haben erwiesen, daß beim Icterus neonatorum sich der Gewebsikterus auf die Intima der Gefäße beschränkt, wenn die Gelbsucht nur gering ist. Nieren und Milz sind kaum beteiligt. In den Markkegeln der Nieren sieht man bisweilen Bilirubininfarkte neben Harnsäureinfarkten.

**Bilirubingehalt im Blut.** Die Vermehrung des Bilirubins im Blut bei Neugeborenen haben 1913 YLPPÖ und A. HIRSCH gefunden. Die Zahlenangaben über die Bilirubinmengen im Neugeborenenblut schwanken, es sind sich jedoch alle Untersucher über den erhöhten Bilirubinspiegel einig. Schon im Nabelschnurblut ist der Bilirubingehalt erhöht. Aus der neueren Literatur sei die Angabe von GOLDBLOOM und GOTTLIEB zitiert, die nach der Methode von H. v. D. BERGH Werte zwischen  $2\frac{1}{2}$  und 8 Einheiten im Nabelschnurblut fanden. In eigenen Untersuchungen an Nabelschnurblut ergaben sich Werte zwischen 1,1 und 4,6 mg%.

Die Untersuchungen an Nabelschnurblut waren mir durch das Entgegenkommen der Univ.-Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. SCHULTZE-RHONHOFF) möglich, dem an dieser Stelle noch einmal der beste Dank ausgesprochen sei. Sofort nach der Geburt wurde die Nabelschnur dicht oberhalb des kindlichen Nabels unterbunden. Es wurden dann einige Wehen abgewartet, damit sich die Nabelgefäße möglichst reichlich mit Blut füllten. Eine zweite Unterbindung erfolgte dann dicht vor der Vulva der Gebärenden.

Es ist überraschend, daß schon im Nabelschnurblut, also vor der Geburt, der Bilirubinspiegel erhöht ist. Es ergeben sich 3 Fragen: 1. Ist die Höhe des Bilirubins im Nabelschnurblut maßgebend für das Auftreten eines Icterus neonatorum? 2. Warum erfolgt postnatal ein weiterer Anstieg? 3. Wodurch ist die pränatale Hyperbilirubinämie bedingt?

Nach HIRSCH geht die Stärke des Icterus neonatorum ungefähr parallel der Menge des Bilirubins. In den ersten 24 Stunden, mitunter auch noch während der ersten 3 Tage, steigt das Bilirubin weiter an. Bei den ikterischen Kindern bleibt das Blutbilirubin für mehrere Tage auf der erreichten Höhe, während bei ikterusfreien Neugeborenen der Bilirubinspiegel nach einem Tag rasch und steil abfällt. Für das Auftreten eines sichtbaren Ikterus sei maßgebend die Ikterusgrenze. Sobald diese Grenze überschritten wird, kommt es nach HIRSCH zur Gelbsucht. Zwischen ikterischen und nichtikterischen Kindern bestände also nur ein quantitativer Unterschied. In ihren Untersuchungen fanden GOLD-

BLOOM und GOTTLIEB die Ikterusgrenze bei 4 Einheiten; sind 4 oder mehr Einheiten Bilirubin nach H. v. D. BERGH nachweisbar, so entsteht ein sichtbarer Ikterus.

**Bilirubinstoffwechsel.** 1937 berichteten ROSS, WAUGH und MALLOY, daß in ihrem Material die Kinder mit Icterus neonatorum die höchsten Blutbilirubingen aufwiesen. Die Höhe des Blutbilirubins im Nabelschnurblut spielt nach diesen Untersuchungen also gewiß eine Rolle für das Manifestwerden der Gelbsucht. Nun ist aber mit der Messung der Bilirubinwerte im Blut nur ein Augenblicksbild im Bilirubinsatz erfaßt. Die Höhe des Gallenfarbstoffs im Blut ist abhängig von der Bilirubinbildung und der Bilirubinausscheidung. Kinder, die schneller das Bilirubin auszuschcheiden vermögen, werden den Bilirubingehalt des Blutes auf einer niedrigeren Stufe halten als Neugeborene, bei denen die Bilirubinausscheidung geringer ist. Wir müssen daher kurz auf die Bilirubinausscheidung des Neugeborenen und des Fetus eingehen.

Die ersten zahlenmäßigen Untersuchungen stammen von YLPPÖ. Er fand im Meconium von 2 Frühgeburten 3,87 bzw. 3,91 mg Gallenfarbstoff. Bei 6 ausgetragenen Neugeborenen war der Durchschnitt 32,9 mg im Gesamtmeconium. Die gesamte im fetalen Leben gebildete oder, richtiger gesagt, von der Leber ausgeschiedene Gallenfarbstoffmenge ist jedenfalls recht klein. Während der ersten 13 Lebenstage betrug in YLPPÖs Untersuchungen die abgegebene Gallenfarbstoffmenge 120—160 mg. In den ersten 13 Tagen ist sie mithin 4—5mal so groß als in den ganzen 9 Monaten des intrauterinen Lebens. Nach YLPPÖ besteht kein Zusammenhang zwischen der ausgeschiedenen Gallenfarbstoffmenge und der Intensität des Ikterus. Dagegen fand auch er den erhöhten Bilirubinspiegel des Nabelschnurblutes und einen weiteren Anstieg von dem erhöhten Wert aus für 3—10 Tage bei jedem Neugeborenen, gleichgültig ob es zu einem Icterus neonatorum kam oder nicht. Der Anstieg verlief aber verschieden steil, je steiler er war, desto deutlicher war die Gelbsucht ausgeprägt. Bei Frühgeburten war der Bilirubinspiegel im Blut besonders hoch, der postnatale Anstieg dauerte 6—10 Tage, der Bilirubinspiegel hielt sich länger über der Ikterusgrenze. VOLHARD weist darauf hin, daß in YLPPÖs Tabellen die Gallenfarbstoffausscheidung bei ikterischen Kindern in den ersten Tagen geringer ist als bei nichtikterischen. Es ist also eine Stauung vor den Leberzellen wahrscheinlich.

Da YLPPÖ fand, daß bei Frühgeburten nur wenig Bilirubin in den Darm von der Leber abgegeben wird, so kann der erhöhte Bilirubinspiegel im Blut damit erklärt werden, daß die Leber noch zu unreif ist, um Bilirubin auszuschcheiden. Die Hyperbilirubinämie des Frühgeborenen gegenüber dem Ausgetragenen ist der Ausdruck einer Ausscheidungsinsuffizienz der Leber.

ROSS, WAUGH und MALLOY untersuchten erneut den Bilirubinsatz des Neugeborenen. Bei ihnen ergab sich, daß im Stuhl von ikterischen Kindern weniger Bilirubin enthalten war als bei nichtikterischen. Im Harn fanden sie bei ikterischen Kindern weniger Urobilin als bei Neugeborenen, die nicht gelb wurden. Da der Harn-gallenfarbstoff aus dem Bilirubin im Darm gebildet wird, muß man die verminderte Urobilinmenge im Harn ikterischer Kinder auf ein Minderangebot von Bilirubin im Darm, also auf eine verminderte Ausscheidung des Bilirubins durch die Leber zurückführen. Das Angebot war nach den eben zitierten amerikanischen Autoren bei ikterischen und nichtikterischen Kindern

gleich groß. Denn die Blutzerfallsgeschwindigkeit war bei 14 ikterischen und 21 Neugeborenen ohne Ikterus die gleiche. Der Blutfarbstoff ist aber die Quelle für das Bilirubin.

Nach den angeführten Untersuchungsergebnissen können wir über die Entstehung des Icterus neonatorum bisher folgendes sagen: Je reifer ein Kind zur Welt kommt, um so mehr Gallenfarbstoff findet sich im Darm. Bald nach der Geburt erfährt die Gallenfarbstoffausscheidung durch den Darm einen beträchtlichen Aufschwung. Bei Frühgeburten enthält das Meconium sehr viel weniger Gallenfarbstoff. Die Ausscheidung des Gallenfarbstoffs, d. h. die Funktion der Leberzellen, steigt in dem letzten Monat vor der Geburt erheblich an. Je jünger und unreifer ein Kind zur Welt kommt, um so höher liegt seine Aussicht für eine Gelbsucht. Wir führen also vorläufig den Icterus neonatorum und die Intensität der Gelbsucht zurück auf die Leistungsschwäche der Leberzellen.

**Funktion der Leber bei Neugeborenen.** Für eine Insuffizienz der Leber, die wir zum Teil für den Ikterus verantwortlich machen, sprechen noch einige Beobachtungen. Im Harn des Neugeborenen ist nur wenig Gallensäure nachweisbar; YLPPÖ fand im Mischharn von ikterischen Neugeborenen nur eine sehr geringe Menge an Gallensäuren. Die Gallensäuren sind ein spezifisches Leberprodukt. Wir müßten demnach beim Neugeborenen eine Unreife zur Synthese der Gallensäuren annehmen, wenn in diesem Alter genügend Material zur Bildung an die Leber angeboten würde, was bisher nicht untersucht ist. ROSENTHAL und MEIER zeigten beim Icterus neonatorum eine Verminderung des Blutcholesterins.

Das Cholesterin ist schon im Nabelschnurblut vermindert, wie sich in eigenen Untersuchungen ergab. Dabei ist besonders das veresterte Cholesterin herabgesetzt. Als Durchschnitt aus einer Reihe von Nachprüfungen erhielt ich Werte von 62 mg% für das Gesamtcholesterin und von 11 mg% für verestertes Cholesterin. Bei der Aufbewahrung in vitro steigt das Cholesterin im Plasma bald an, wohl infolge von Hämolyse. Dabei erhöht sich der Prozentsatz des freien Cholesterins stärker als der Anteil des veresterten. Wenn wir also nach der Geburt beim Neugeborenen einen Anstieg des freien Cholesterins finden, so ist dieser Befund nicht überraschend, da schon im Blut solche Änderungen angebahnt sind.

HEYNEMANN berichtete über eine verminderte Lävuloseintoleranz bei Neugeborenen. Einen Mangel an trypanocider Substanz stellten ROSENTHAL und NOSSEN fest. Weiter kann man die reichliche Ausscheidung von Polypeptiden durch den Harn des Neugeborenen für eine Unreife der Leber ansehen, die den intermediären Eiweißstoffwechsel betrifft. Zusammengenommen sprechen diese Befunde für eine Funktionsschwäche der Leber beim Neugeborenen. Es ist daher gewiß nicht abwegig, auch für die Gallenfarbstoffausscheidung eine Insuffizienz anzunehmen.

**Bilirubinanstieg nach der Geburt.** Es ist nun die eingangs gestellte 2. Frage zu beantworten: Warum erfolgt postnatal ein Bilirubinanstieg? Bilirubin stammt vom Hämoglobin ab. YLPPÖ ging von dem alten Satz von NAUNYN aus, „ohne Leber kein Ikterus“. Später erwiesen dann Untersuchungen, besonders aus der ASCHOFFSchen Schule, eine Bilirubinbildung ohne das Mitwirken von Leberzellen. Es gibt einen Bilirubinikterus ohne Lebererkrankung. Wir suchen heute zu unterscheiden zwischen einem hepatocellulären und einem hämatogenen Ikterus. Hier spielt die führende Rolle das reticuloendotheliale System.

Die Gallenfarbstoffmenge im Blut wird reguliert durch Zufluß und Ausscheidung. Das Verschwinden aus dem Blut besorgen Nieren und Leber, intrauterin

wohl auch die Placenta. CSERNA und LIEBMANN fanden im Nabelschnurblut, das aus der Placenta kam, 4,3 Einheiten Bilirubin, während das aus dem Fetus herkommende Blut 5,18 Einheiten enthielt. Für den Fetus ist also die Placenta ein Organ der Bilirubinausscheidung. Die alte Bezeichnung der Placenta als *Jecor uterinum* gewinnt in neuem Lichte ihre alte Bedeutung. Postnatal sind nur noch die Leberzellen für die Bilirubinausscheidung, und nicht mehr die Placenta, maßgebend. Mit dem Fortfall der Placenta nach der Geburt fehlt damit dem Kind ein Ausscheidungsorgan für den Gallenfarbstoff. Nach BROCK überwiegt während der ersten Monate des Fetallebens die placentare Ausscheidung des Bilirubins, gegen Ende der Schwangerschaft tritt daneben in steigendem Maße die Ausscheidung in die Gallenwege.

SCHICK und WAGNER sprechen auch von einer Placentawirkung auf die Bilirubinbildung. Da in der Placenta von SCHICK ein hoher Eisengehalt gefunden wurde, besonders bei Frühgeburten, sehen die beiden Autoren in der Placenta geradezu auch die Milz und das reticuloendotheliale System des Fetus.

Die Quelle des Bilirubins sind die Erythrocyten, der Zerfall von roten Blutkörperchen ist die Ursache eines hämolytischen Ikterus. Für die Unterscheidung der beiden Ikterusformen, hämatogen und hepatogen, bedienen wir uns der Diazoprobe von H. v. D. BERGH. Wir sprechen von einer direkten Reaktion, hierbei tritt eine Rotfärbung im Serum ohne Zusatz von Alkohol ein. Sie ist bedingt durch Bilirubin, das die Leberzellen passiert hat. Bei der indirekten Reaktion, der Rotfärbung nach Alkoholzugabe, ist das Bilirubin nicht durch die Leberzellen gegangen. Die indirekte Probe zeigt ein anhepatisches Bilirubin an. Bei Krankheiten mit indirekter Bilirubinprobe ist die Hämolyse die Ursache der Bilirubinvermehrung im Blut.

Das im Blute des Neugeborenen kreisende Bilirubin gibt die indirekte Reaktion. Auch im Nabelschnurblut erhält man eine indirekte Diazoprobe. Damit würde der *Icterus neonatorum* auf Hämolyse zurückgeführt werden müssen.

**Hämolyse und *Icterus neonatorum*.** Zur Erklärung der Hämolyse zieht LENART Isolysine und Isoagglutinine heran. Durch das Übergehen von solchen hämolysierenden Stoffen aus dem mütterlichen Blut in den fetalen Kreislauf sei der *Icterus neonatorum* bedingt. Der Agglutinationstiter im Serum von Schwangeren ist erhöht. Mengenmäßig kommt eine Verdünnung im fetalen Blut bei der Kleinheit der Verhältnisse nicht in Betracht. Die Hyperbilirubinämie im pränatalen Leben ist nach LENART die Folge von Isoagglutination. Bei der Geburt gelange durch das Einreißen der Chorionzotten mütterliches Blut in größeren Mengen in den kindlichen Kreislauf, dieser Umstand ist für LENART die Ursache des Anstieges von Gallenfarbstoff nach der Geburt. Weiterhin spielt für ihn die Ernährung mit Muttermilch eine Rolle, denn auch die Frauenmilch enthält natürlich die mütterlichen Agglutinine.

Gegen diese Anschauung lassen sich einige Einwände erheben. Nach K. v. ÖTINGEN und WITEBSKY ist die Placenta frei von Gruppenmerkmalen. Sie ist als ein neutrales Organ zwischen Mutter und Kind eingeschaltet. Damit ist LENARTS Auffassung unvereinbar. Es ist auch mit der Erscheinung einer Isoagglutination nicht zu erklären, weshalb fast alle Neugeborenen einen *Icterus neonatorum* bekommen. Allein auf Grund der Häufigkeit müssen wir die sero-

logischen Immunkörper als Ursache ablehnen. Ob aber solche Reaktionen mitbeteiligt sind beim Auftreten des Icterus gravis, ist erst durch ausgedehnte Nachprüfungen zu entscheiden. Beim Pferd ist im Neugeborenenalter ein Icterus bekannt, dies ist darum bemerkenswert, weil das Pferd ebenso wie der Mensch 4 Blutgruppen und entsprechende Agglutinationserscheinungen besitzt.

Gegen LENARTS Theorie spricht auch die Erfahrung, die man bei Blutübertragungen mit gruppenungleichem Blut macht. Der Shock, den der Übertritt von heterospezifischem Blut unter der Geburt auslösen müßte, ist sicher derart, daß er mit dem Leben kaum vereinbar ist.

**Sauerstoffversorgung und Icterus neonatorum.** Es müssen also andere Dinge als Agglutination und Hämolyse durch Lysine den Icterus neonatorum bedingen. ANSELMINO und HOFFMANN gingen zur Erklärung der Hämolyse von der schlechten Sauerstoffversorgung des fetalen Blutes aus. In starkem Kontrast zur hellroten Farbe des mütterlichen Blutes unter der Geburt steht das schwarze Blut des Neugeborenen. Im fetalen Leben erhält die Frucht ein arteriell-venöses Blutgemisch. HASELHORST und STROMBERGER haben den Sauerstoffgehalt im Nabelschnurblut bestimmt. Es wurden nur spontane Geburten verwertet. Als Durchschnitt ergab sich aus 22 bzw. 23 Untersuchungen:

	Nabelarterie	Nabelvene
Vol.-% O <sub>2</sub>	3,40 (0,37—8,02)	10,14 (4,93—14,88)
Vol.-% CO <sub>2</sub>	46,21 (42,43—52,85)	40,71 (34,44—47,88)

(In Klammern sind die niedrigsten und höchsten Werte angeführt.)

Da unter der Geburt die Wehen die Sauerstoffversorgung beeinflussen, untersuchten HASELHORST und STROMBERGER auch die Verhältnisse bei Kaiserschnittkindern. Die Operationen wurden in Lumbalanästhesie vorgenommen, weil Gasnarkosen die Sauerstoffkapazität des Blutes ändern. Es ergab sich die Möglichkeit, gleichzeitig im mütterlichen Blut Bestimmungen vorzunehmen. Das zur Placenta fließende Blut wurde der Arteria epigastrica inferior entnommen, das Abflußblut einer Vene an der Seitenkante der Placenta.

	A. epig. inf.	Vene am Uterus	A. umbilic.	V. umbilic.
Vol.-% O <sub>2</sub>	14,19	10,45	0,84	3,97
Vol.-% CO <sub>2</sub>	38,92	42,38	47,03	44,95

Aus solchen Zahlen gewinnt man einen gewissen Einblick in die Atmungsfunktion der Placenta. Wir dürfen dabei den Sauerstoffgehalt der A. epig. inf. nicht gleichsetzen dem Sauerstoffangebot für das Kind. Denn das Gefäß versorgt nicht nur das Kind, sondern auch den Uterus und die Placenta. Über das wahre Angebot an Sauerstoff für das fetale Blut wissen wir nichts.

Wenn auch die Sauerstoffversorgung des Fetus so schlecht ist wie nie wieder im ganzen späteren Leben, so reicht sie doch aus; denn gerade in der pränatalen Zeit wächst das Kind stärker als in jeder späteren Lebensphase.

Von dem Sauerstoffangebot verwertet der Fetus eine sehr große Menge. Rund 79% des zugeführten Sauerstoffs werden beim Passieren des fetalen Körpers

verbraucht, während der Erwachsene nur 40% des Sauerstoffs ausnützt. Als Vergleich seien die Verhältnisse beim Gesunden gebracht (LANDOIS-ROSEMANN).

	Arteriell. Blut	Venöses Blut
Vol.-% O <sub>2</sub>	20	12
Vol.-% CO <sub>2</sub>	50	43,6

Beim Fetus ist der Sauerstoffbedarf gewiß nicht klein. Wenn auch Bewegung, Verdauung, Aufrechterhalten der Körperwärme fortfallen und Sauerstoff einsparen helfen, beansprucht das starke Wachstum sicher reichlich Sauerstoff.

**Fetale Regulation des O<sub>2</sub>-Umsatzes.** Um der hohen Nachfrage gerecht zu werden, stehen dem Fetus eine Reihe von Hilfsmitteln zu Gebote. Wenn eine gleich große Blutmenge mit verschiedener Geschwindigkeit kreist, so ändert sich für das Gewebe das Angebot. Die Pulsbeschleunigung ist ein Vorgang, der zu einem höheren Sauerstoffangebot führt; und eine Beschleunigung der Herzaktion ist uns von der Auskultation der kindlichen Herztöne her geläufig.

Die Gesamtblutmenge ist beim Neugeborenen erhöht. Die Angaben schwanken bei den einzelnen Autoren, der Grund dürfte in den verschiedenen Untersuchungsmethoden liegen. Nach SECKEL beträgt die Blutmenge des Neugeborenen 12% des Körpergewichts und erreicht damit das Maximum während des ganzen

Lebensstag	Durchschnittliche Gesamtblutmenge in Proz. d. Körpergewichts
1	15,5
2	15,3
3—4	13,3
5—11	13,7
12—15	12,9

Lebens. Beim Erwachsenen wird die Blutmenge mit 8% angegeben. Vor der Geburt ist die Blutmenge sicher noch größer, da ja auch das Blut bis zur Placenta hin dem Kinde zur Verfügung steht. Bei BROCK ist nebenstehende Tabelle von LUCAS und DEARING wiedergegeben.

Für die Gesamtblutmenge des Neugeborenen spielt die Abnabelungszeit eine Rolle. Nach Untersuchungen von HASELHORST und ALLMELING beträgt die Gewichtszunahme:

Zeit der Abnabelung nach der Geburt in Min. . . . .	1	2	3	4	5	10	15	30
Gewichtszunahme in g . . . . .	50,4	66,8	71,3	73,9	77,5	89,3	95,1	97,7

Je später ein Kind nach der Geburt abgenabelt wird, um so mehr Blut kann noch in den kindlichen Körper übertreten; dadurch wird die Gesamtblutmenge vermehrt. SCHÜCKING, PORAK und VIOLET stellten einen Einfluß der Abnabelungszeit auf die Intensität des Icterus neonatorum fest; dieser Befund ist durch die größere Blutmenge hinreichend erklärt.

Alter	Plasma : Blutkörperchen	Blutmenge	Plasmamenge
		in Proz. des Körpergewichts	
Neugeborenes	45,0 : 55,0	12,0	5,5
1. Halbjahr	61,0 : 39,0	8,2	5,0
Erwachsener	55,0 : 45,0	7,5	4,0

Auch das Verhältnis von Plasma zu Blutkörperchen ist beim Neugeborenen verschoben (SECKEL).

Pulsbeschleunigung und erhöhte Blutmenge bedeuten für den Motor des Kreislaufs eine Mehrarbeit. Es ist demnach nicht erstaunlich, daß das Herz eine Hypertrophie aufweist, die sich in einer Zunahme des Herzgewichts ausdrückt. Während im späteren Leben das Herzgewicht 1/2% des Körpergewichts

ausmacht, beträgt es beim Neugeborenen  $\frac{3}{4}\%$ . Bei der Plethora vera mit ihrer vermehrten Blutmenge ist uns eine Herzhypertrophie ebenfalls bekannt.

Betrachtet man das Verhältnis von Blutkörperchen zu Plasma, dann fällt auf, daß die Erythrocyten stark vermehrt sind, und zwar bei einer außerdem noch erhöhten Blutmenge. Diese Tatsache spiegelt sich auch in der Gesamtzahl der roten Blutkörperchen im Kubikmillimeter wieder. NILS FAXÉN hat 1937 dem roten Blutbild im 1. Lebensjahr eine eingehende Arbeit gewidmet. Dort findet man viele Hinweise auf das Schrifttum, und es sind die Angaben zahlreicher Autoren angeführt. Es seien hier die Zahlen von FAXÉN gebracht.

Alter	Hämoglobin in g%	Erythrocyten in cmm
12 Std.	23,2	5780000
1 Tag	22,6	5700000
2 Tage	23,4	5550000
7 Tage	21,7	5120000
1 Monat	17,9	4700000
1 Jahr	13,4	4580000

Einer Veröffentlichung von BOERNER sind folgende Zahlen entnommen:

Der hohe Hämoglobin-gehalt des einzelnen Erythrocyten findet seine Erklärung zum Teil durch die Makrocytose bei der Geburt. Nach WIECHMANN und SCHÜRMEYER beträgt der Unterschied zwischen dem größten und kleinsten Erythrocytendurchmesser  $3,8 \mu$ , beim Erwachsenen nur  $2,5 \mu$ . Besonders der größte Durchmesser ist erhöht. Der einzelne Erythrocyt ist hauptsächlich wegen seiner Größe rund 20% hämoglobinreicher. Das Durchschnittsvolumen der roten Blutkörperchen ist etwa um 20% höher als beim Erwachsenen, es erreicht  $109 \mu^3$  gegenüber  $87 \mu^3$  (WINTROBE).

Lebensstag	Hämoglobin in g%	Erythrocyten in cmm	Hgb.-Gehalt pro Ery. in $10^{-12}$ g
1	21,26	5350000	40
2	22,22	5600000	40
3—6	19,50	5230000	38
7	18,56	4840000	39
14	15,20	4230000	36
Erwachsener	16,25	5000000	33

Man ersieht aus diesen Angaben, wie stark die Erythrocytenzahl und -größe erhöht ist. Um einen Anhalt für die Verhältnisse zu geben, habe ich einer Arbeit von HEILMEYER Zahlen für gesunde Erwachsene entnommen.

	Neugeborenes	Erwachsener	Verhältnis
Gewicht in kg. . . . .	3,500	66,100	18,88 mal
Blutmenge in l . . . . .	0,420	5,64	13,43 mal
Hämoglobin in g% . . . .	22,0	16,5	—
Gesamthämoglobin in g . .	92,4	942,0	10,19 mal

Bei einem Gewicht, das 18,88mal so groß ist wie das des Neugeborenen, müßte ein Erwachsener 7,930 l Blut haben oder 1744,5 g Gesamthämoglobin, wenn wir vom Gewicht ausgehen. Anders ausgedrückt: Der Erwachsene hätte unter Neugeborenenverhältnissen bei 16,5 g% Hämoglobin 10,5 l Blut oder bei seiner wirklichen Blutmenge von 5,64 l Blut ein Hämoglobin von 30,93 g%!

Ebenso wie die hohe Pulszahl und die große Blutmenge sind der reichliche Hämoglobingehalt und die zahlreichen Erythrocyten als eine Regulation des Organismus anzusehen gegenüber dem geringen Sauerstoffangebot. Das Sauerstoffangebot beeinflußt weitgehend diese Werte. Bei normalen Tieren trat in GIANNINIS Versuchen eine starke Zunahme der Erythrocyten mit Aniso- und

Poikilocytose neben Polychromasie und ein Anstieg des Hämoglobins auf, wenn die Tiere 3—4 Tage in verdünnter Luft gehalten wurden. 24 Stunden nach Aufhebung der Versuchsanordnung kam es zu einer starken Bilirubinämie mit einem Anstieg bis zu 100%, dabei war die Diazoprobe indirekt positiv. Parallel der Reakklimatisation ging eine Hämoglobinabnahme.

Im Höhenklima sah LÖWY eine absolute Vermehrung der Erythrocyten, bei Sauerstoffatmung stellte FISCHER-WASELS eine Verminderung fest. ANSELMINO und HOFFMANN verglichen die intrauterine Sauerstoffversorgung mit der von Bergsteigern. In großen Höhen steigt nach BARCROFT der Hämoglobingehalt des Blutes bis auf 150% in 4600 m Seehöhe, entsprechend auch die Erythrocytenzahl, sie erreichte in 5550 m Höhe 8320000. Ebenso war die Pulszahl angestiegen auf 120 Schläge pro Minute im Stehen bei 6400 m gegenüber 72 in Meereshöhe. Weiterhin vermag im Höhenklima das Hämoglobin mehr Sauerstoff zu binden (BARCROFT), auch diese Erscheinung findet sich im fetalen Blut wieder (ANSELMINO und HOFFMANN). Die sauerstoffübertragenden Systeme — Glutathion und Katalase — sind im Nabelschnurblut erhöht (ANSELMINO und HOFFMANN), ebenso wie die Katalase bei Bergbewohnern im Blut vermehrt ist.

**Hämolyse nach der Geburt.** Als erster hat ZIEGELROTH den Icterus neonatorum zum Sauerstoffgehalt des Blutes in Beziehung gebracht. Eingehend und auf Grund neuer eigener Untersuchungen haben dann ANSELMINO und HOFFMANN den Icterus neonatorum als die Folge veränderter Atmungsbedingungen dargestellt. Nach der Geburt ist das Kind nicht mehr auf das sauerstoffarme Placentarblut angewiesen. Mit dem Einsetzen der Lungenatmung stehen dem Blut und damit dem Organismus ganz andere und sehr viel größere Sauerstoffmengen zur Verfügung. Es erübrigen sich alle Regulationsmaßnahmen, die vor der Geburt notwendig waren. Die Pulszahl sinkt ab, die Gesamtblutmenge vermindert sich, Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl gehen zurück. Glutathion und Katalase erreichen den normalen Wert, das Herzgewicht gelangt innerhalb der ersten 2 Monate in das spätere Verhältnis zum Körpergewicht. Aus der frei werdenden Hämoglobinmenge, die gewiß recht groß ist, entsteht Bilirubin. ANSELMINO und HOFFMANN errechnen, daß bis zu 30 g Hämoglobin zu Bilirubin abgebaut werden könnten, von dem Hämoglobin entstammt ein Drittel dem Abbau des Hämoglobins, zwei Drittel der Abnahme der Blutmenge. Die Herkunft des Bilirubins und die Frage nach der Entstehung des Icterus neonatorum ist damit im Sinne der hämatogenen Theorie entschieden, wie ANSELMINO und HOFFMANN sagen. Sie bezeichnen die dargestellten Vorgänge als Reakklimatisation. Der Ausdruck ist nicht ganz zutreffend, denn das Neugeborene paßt sich erstmalig neuen Umweltsbedingungen an. Von Reakklimatisation sprechen wir mit voller Berechtigung bei Bergsteigern, wenn sie sich wieder an früher gewohnte Verhältnisse angleichen.

Auf einen gesteigerten Abbau der Erythrocyten unter oder kurz nach der Geburt weist auch der Befund von ausgesprochener Erythrophagocytose hin, den man im reticuloendothelialen System von Milz und Leber bei Neugeborenen findet. Er fehlt bei Totgeborenen. Nach den Untersuchungen von SCHWARTZ, BAER und WEISER fehlt bei Totgeborenen stets in den KUPFFERSchen Zellen der Leber und in der Milz eine Eisenreaktion. Je länger ein Kind nach der Geburt gelebt hat, um so deutlicher war Eisen in diesen Organen nachweisbar. Die

Mobilisierung des Eisenstoffwechsels war unabhängig von dem Entwicklungsgrad der Kinder und richtete sich nur danach, ob die Kinder geatmet hatten oder nicht. Die Ursache liegt in dem Blutuntergang nach der Geburt, das zerfallende Hämoglobin liefert nicht nur den Gallenfarbstoff, sondern auch das Eisen.

Bei ikterischen Neugeborenen ist der Gewichtsverlust nach der Geburt durchschnittlich größer als bei nichtikterischen. Auch der Gewichtsausgleich erfolgt langsamer bei Kindern mit Gelbsucht. Nach ROTT ist die physiologische Gewichtsabnahme fast ausschließlich auf Wasserverlust zu beziehen. Das abgegebene Wasser stammt aus dem Blut und aus den Geweben. Wird das Blut wasserärmer, so bedeutet das nicht nur Verringerung der Gesamtblutmenge, sondern auch Eindickung. Der geringe Erythrocytenanstieg am 2. Lebenstag, den die meisten Untersucher fanden, ist auf die Eindickung zu beziehen. Gleichzeitig wird bei der Eindickung auch das Bilirubin für unsere Bestimmungsmethoden relativ vermehrt. Je stärker die Gewichtsabnahme, desto höher die Bluteindickung, desto höher der Bilirubinanstieg. Die Ikterusgrenze wird dadurch leichter erreicht und der Ikterus manifest.

Bei der Gewichtsabnahme geht auch Gewebwasser verloren. Dies führt zu einer Herabsetzung des Turgors bei ikterischen Säuglingen, eine Beobachtung, die man immer wieder bei Neugeborenen mit einem Icterus neonatorum machen kann.

Als ich mit Nabelschnurblut arbeitete, um verschiedenartigste Bestimmungen vorzunehmen, empfand ich es als sehr störend, daß das Nabelschnurblut leicht hämolysiert. Im Gegensatz zum Blut eines Säuglings oder älteren Kindes gelingt es nur selten, ein hämolysiefreies Serum oder Plasma zu gewinnen. Die große Neigung zur Hämolyse konnte ich dadurch beseitigen, daß ich das Blut unter flüssigem Paraffin aufbewahrte. Es ist dann genau so gut haltbar wie jedes andere Menschenblut. Durch Versuche mit der Leukobase von Methylenblau konnte ich mich davon überzeugen, daß durch flüssiges Paraffin kein Sauerstoff dringt. Es ist daher erwiesen, daß die atmosphärische Luft einen Einfluß auf die Hämolyse besitzt. Damit ist der Gedanke naheliegend, daß der Blutzerfall nach der Geburt nicht ein Vorgang der Anpassung, sondern die notwendige Folge des Einwirkens der Außenluft auf das Neugeborenenblut ist.

Warum schon pränatal der Bilirubinspiegel erhöht ist, diese Frage ist schwer zu beantworten. ORTLOPH glaubt, daß gegen Ende der Schwangerschaft mit dem Aufhören der Reifungsvorgänge bei der Frucht eine Rückbildungsphase einsetze. Sie äußere sich an den Erythrocyten als Untergang, durch das reticulo-endotheliale System werde das Bilirubin ins Blut abgegeben. Bei der Ausscheidungsinsuffizienz der Leber, die YLPPÖS Untersuchungen an Frühgeburten nachwiesen, komme es zu einer Bilirubinstauung vor der Leber.

SALOMONSEN hat bei 28 totgeborenen Kindern die Hämosiderose in Leber und in Milz verfolgt. Bei Kindern, die vor der 36. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen, fehlte eine Eisenreaktion. Im letzten Schwangerschaftsmonat nahm die Menge des nachweisbaren Eisens mäßig zu. Außerdem hat SALOMONSEN 24 lebendgeborene Kinder untersucht. Gleichgültig ob sie als Frühgeborene oder als reife Neugeborene zur Welt gekommen waren, es ließ sich in Leber und Milz stets Eisen nachweisen. Der postnatale Blutzerfall geht auch aus diesen Befunden hervor, ebenso wie aus der oben angeführten Arbeit von SCHWARTZ,

BAER und WEISER. Das Neue in den Beobachtungen von SALOMONSEN liegt in der Erkenntnis, daß vor der Geburt eine vermehrte Eisenablagerung stattfindet, und zwar erst im letzten Schwangerschaftsmonat. SALOMONSENS Ergebnisse sprechen, zusammen gesehen mit YLPPÖS Angaben über die Gallenfarbstoffausscheidung, für einen Blutzerfall im letzten Monat vor der Geburt. Eisen und Bilirubin sind ja Abkömmlinge des Hämoglobins. Der Blutzerfall äußert sich auch in der Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blut, wie wir ihn im Nabelschnurblut gefunden haben.

Ein weiterer Faktor, der bei der Entstehung des Icterus neonatorum noch zu beachten ist, liegt in der Capillardurchlässigkeit. Es handelt sich hierbei um die Frage, ob unabhängig von der Höhe des Blutbilirubins ein Sichtbarwerden der Gelbsucht von der Permeabilität der Hautgefäße abhängt. Nach den Angaben von GOLDBLOOM und GOTTLIEB ist allein die Höhe des Bilirubinspiegels im Blut maßgebend. Wird die Ikterusschwelle, die nach ihnen bei 4 Einheiten liegt, überschritten, dann muß der Ikterus manifest werden.

SCHIFF und FAERBER sprechen hingegen der Capillardurchlässigkeit eine gewisse Rolle für den Ikterus zu. Sie meinen, bei Infektionen werde die Durchlässigkeit geändert, daher käme es bei Infektionen leichter zu einem Icterus neonatorum. Dies mag der Fall sein. Es ist aber zu bedenken, daß bei jedem Infekt die Leber geschädigt werden kann. Die Leberschädigung wird sich bei der unreifen Leber des Neugeborenen, die an sich schon ihrer Aufgabe nicht ganz gewachsen ist, natürlich stärker auswirken und bemerkbar machen.

ANSELMINO und HOFFMANN haben mit Hilfe von Histaminversuchen eine erniedrigte Permeabilität beim Neugeborenen nachweisen wollen. BROCK wandte gegen diese Beweisführung ein, daß man mit Histamin nur beweisen könne, es liege ein Subikterus vor; nicht aber sei beweisbar, daß eine erhöhte Durchlässigkeit der Capillaren im Neugeborenenalter mitbestimmend wäre dafür, ob ein Ikterus auftrete oder fehle.

**Entstehung.** Fassen wir zum Schluß kurz zusammen, wie wir uns das Entstehen des Icterus neonatorum zu denken haben. In den ersten 8 Fetalmonaten ist die Gallenfarbstoffausscheidung durch die Leberzellen gering, sie erhöht sich im letzten Monat vor der Geburt beträchtlich. Parallel geht die Eisenablagerung in Leber und Milz. Nach der Geburt erfolgt ein starker Anstieg der Bilirubinausscheidung und der sichtbaren Hämosiderose. Zusammengenommen spricht dies für einen Blutzerfall schon vor der Geburt. Die Erhöhung des Bilirubingehalts im Nabelschnurblut deutet auf eine Insuffizienz der Leberzellen hin, die wir auch aus anderen Anzeichen erkennen können. Postnatal steigert sich die Hämolyse ganz erheblich. Da die Neugeborenenleber in mancherlei Hinsicht nicht voll funktionstüchtig ist, ist sie dem Ansturm des Bilirubins nicht gewachsen. Die Leber hat außerdem, besonders bei Unreifen, die Hämatopoese mit zu bestreiten. Wenn auch die Leberzelle selbst nichts mit der Blutbildung zu tun hat, so spricht eine deutliche Blutbildung in der Leber gewiß für eine Unreife des Organs. Durch die neuen Kreislaufverhältnisse nach der Geburt erhält die Leber neue Aufgaben. Es strömt ihr nun das Blut aus den Bauchorganen zu, die resorbierten Nahrungsstoffe beanspruchen die Leber. Intrauterin stand dem kindlichen Organismus noch die Placenta als Jecor uterinum zur Verfügung. Nach der Geburt ist die Leber, das wichtigste Organ des intermediären Stoff-

wechsels, auf sich allein angewiesen. Durch den Ductus venosus Arantii floß ein Teil des von der Placenta kommenden Blutes an der Leber vorbei, postnatal bringt die Pfortader das gesamte Blut der Bauchorgane zur Leber. Die Umstellung der Leber auf ihren neuen Aufgabenbereich erfolgt nicht prompt, sondern allmählich. Daher kommt es nach der Geburt zu einer vorübergehenden Störung mit Bilirubinanstieg und Icterus.

#### b) Der Icterus gravis neonatorum.

Wenn wir den Icterus neonatorum auf zwei Momente zurückführten, auf die Hämolyse und auf eine Ausscheidungsinsuffizienz der Leberzellen, dann suchen wir weniger nach anatomischen Veränderungen der Leber, sondern wir erblicken mehr in funktionellen Momenten die Ursache.

**Der Icterus neonatorum bei Frühgeburten.** Von dem physiologischen Icterus der Neugeborenen ist der Schritt nicht weit zur Gelbsucht der Frühgeborenen. Bei ihnen setzt die Gelbsucht oft früher ein als bei reifen Kindern, der Ikterus ist intensiver, und er hält längere Zeit an. Die Frühgeburt kommt nicht nur in bezug auf Länge und Gewicht unreif zur Welt, genau so sehr sind die Organfunktionen unreif. Das trifft ganz gewiß für das Blutbild zu, in dem wir eine Vermehrung der kernhaltigen roten Blutzellen fanden, aber auch die Gallenausscheidungsfunktion der Leberzellen ist noch nicht voll entwickelt, wie die Versuche von YLPPÖ dartun. Es ist daher nicht erstaunlich, daß der hämatohepatogene Ikterus in der Neugeborenenzeit bei Frühgeburten verstärkt erscheint. Auch die Capillardurchlässigkeit könnte dabei mitspielen. Es wäre sicher lohnend, einmal nachzuprüfen, bei welcher Höhe des Blutbilirubins der Hautikterus bei Frühgeburten sichtbar wird. Dadurch könnte man einen Anhalt gewinnen über die Permeabilität der Hautcapillaren für den Gallenfarbstoff bei Frühgeborenen. Die Gelbsucht der Frühgeburten reiht sich an den Icterus neonatorum der reifen Neugeborenen an. Es ist nichts prinzipiell Neues, was uns hier entgentritt.

Bei der Betrachtung der Gelbsuchtsformen des Neugeborenen führt der Weg uns weiter zu einem neuen Krankheitsbild. Es gibt Familien, in denen mehrere Kinder einen sehr schweren Ikterus durchmachen. Nicht alle überstehen die Gelbsucht, so manches Kind der Familien stirbt in den ersten Lebenswochen und klinisch ist das Hauptsymptom die Gelbsucht. Wenn in einer Familie schon einmal ein solches Ereignis eingetreten ist, dann wird die Mutter mit dem nächsten Kind zum Arzt kommen und ihn fragen, woran denn die schwere Verlaufsart der Gelbsucht bei ihren Kindern liege. Und sie wird vom Arzt erwarten, daß er dies Kind heilt und bei folgenden Kindern die Gelbsucht verhütet.

Der familiäre Icterus gravis neonatorum kann, wie ein Beispiel von NÆGELI zeigt, durch einen familiären hämolytischen Ikterus bedingt sein. NÆGELI schildert eine Familie, in der 4 Kinder in frühester Jugend an schwerster Gelbsucht gestorben waren. Bei dem 5. Kind bestand schon bei der Geburt ein Icterus gravis mit Leber- und Milzschwellung und einer Anämie. Das Kind konnte am Leben erhalten werden, im 4. Lebensjahr wurde die Milz entfernt, 2 Jahre später hatte sich der Patient ausgezeichnet entwickelt. Der Vater der 5 Kinder litt an einer Kugelzellkrankheit, wir haben es also mit einem familiären hämolytischen Ikterus zu tun.

**Eigene Beobachtungen.** Es gibt aber noch eine andere Form von Icterus gravis familiaris. Die Familiengeschichte eines solchen Falles haben wir bei der Besprechung der Neugeborenenanämie gebracht. Es waren dort 3 Kinder in den ersten Lebenstagen ihrer Gelbsucht erlegen. Einige weitere Krankengeschichten mögen das Bild erneut vor unseren Augen erstehen lassen.

Ursula K. ist das 2. Kind gesunder Eltern. Das 1. Kind kam als Frühgeburt zur Welt und starb mit 6 Monaten an einer Pneumonie. Die Geburt unserer Patientin erfolgte zur normalen Zeit, das Kind sah bei der Geburt vollkommen gesund aus. Am 2. Lebenstag bemerkte die Mutter einen Ikterus, der von Tag zu Tag stärker wurde. Das Kind trank fast überhaupt nicht mehr, und es mußte mit abgespritzter Muttermilch ernährt werden, während es bis dahin gestillt wurde.

Am 3. 10. 38, am 4. Lebenstag, brachten die Eltern ihr Kind in die Klinik. Es wog 2880 g, war 48 cm lang. Die Haut und die Schleimhäute sahen stark ikterisch aus. Leber und Milz waren nicht tastbar vergrößert, der Nabel sah reizlos aus. Im Harn fanden sich Eiweiß, Bilirubin, Urobilin und Urobilinogen. Der Stuhl war anfangs gut gefärbt, er wurde am 7. 10. blutig-schleimig und enthielt auch an den folgenden Tagen Blut, manchmal in Form von Koagulis.

Das Blutbild am 3. 10. ergab: Hgb. 95%, Ery. 4840000, kernhaltige Zellen 27400. Von den Leukocyten waren 1% Stabk., 48% Segm., 2% Eos., 49% Lympho. Auf 100 Leukocyten kamen 36 kernhaltige rote Blutkörperchen = 7253 im Kubikmillimeter = 0,147% der Ery. Es bestand eine mäßige Poikilo- und Anisocytose sowie eine deutliche Polychromasie.

Im Serum war das Bilirubin auf 22,3 Einheiten vermehrt, die Diazprobe fiel indirekt positiv aus. Wegen eines bronchopneumonischen Befundes fieberte das Kind bis 39°. Die Leber vergrößerte sich bis auf 3 Querfinger unter dem Rippenbogen. Die Blutungen beschränkten sich nicht auf den Darm, auch Hautblutungen kamen hinzu. Eine Schnepferwunde blutete am 10. 10. mehrere Stunden nach. Trotz Bluttransfusion kam es zu Blutungen aus Nase, Mund und Rachen. Am 14. 10. starb das Kind.

Die Sektion ergab: Apfelsinenfarbenes Kind mit gutem Fettpolster. Skleren deutlich ikterisch. Beim Herausnehmen des Gehirns fand sich in der linken mittleren Schädelgrube ein etwa nußgroßes Blutgerinnsel, an der entsprechenden Stelle des Schläfenlappens zeigte sich eine deutliche Substanzverminderung. Ein Kernikterus war nicht zu finden. Bronchopneumonische Herde bestanden im rechten Ober- und Unterlappen. Das Herz war nicht vergrößert. Die vergrößerte Leber sah dunkelolivgrün aus und hatte eine mittelfeste Konsistenz. Auf ihrer Schnittfläche war keine Läppchenzeichnung erkennbar. Die Gallenwege waren frei durchgängig. Auf der Schnittfläche der normal großen Milz wechselten dunkelrote mit grauweißlichen Bezirken ab, sie waren kleinpfennig groß. Die Pulpa der Milz war nicht abstreifbar. Die Nieren sahen hellolivgrün aus, auf ihrer Schnittfläche nahm die Färbung nach den Papillen hin ab. Im Corpus uteri befand sich ein linsengroßes Blutgerinnsel.

Histologisch ergab sich ein Ikterus der Leberzellen und der KUPFFERSchen Sternzellen. Die Sternzellen waren hypertrophisch. Die Hämosiderose der Leber war nur gering. In der Leber bestand keine Blutzellbildung. Das Bild der Leber entsprach dem des hämolytischen Ikterus. In der Milz trat das Reticulum deutlich hervor mit Vermehrung der Reticulumzellen und sehr großen Sinusendothelien. Auch in der Milz fehlte eine stärkere Blutzellbildung.

Das Kind ist unter den Erscheinungen eines fortschreitenden Ikterus, zu dem später Blutungsneigung hinzutrat, gestorben. Neben dem Ikterus war im Blutbild eine Vermehrung der kernhaltigen Erythrocyten auffallend. Dabei bestand aber keine Anämie. Der Pathologe sah bei der Obduktion nicht das Bild einer vermehrten extramedullären Hämatopoese, sondern das Bild erinnerte mehr an einen hämolytischen Ikterus.

Klaus Dieter K. ist das 2. Kind gesunder Eltern. Der ältere Bruder ist 4 Jahre alt und gesund. 1937 hatte die Mutter eine Totgeburt. Unser Patient wurde am 16. 2. 39 rechtzeitig geboren. Am 2. Lebenstag begann ein Ikterus, der am 19. 2. von Appetitlosigkeit, Krämpfen und Erbrechen begleitet war.

Am Aufnahme-tag, dem 19. 2., sah der Säugling stark ikterisch aus, die Atmung war etwas verlangsamt und schnappend. Die Fontanelle war leicht eingesunken. Noch am Aufnahme-tag starb das Kind.

Blutbild: Hgb. 70%, Ery. 3400000. Unter den 27400 kernhaltigen Blutzellen zählten wir 8460 Erythroblasten.

Bei der Sektion fand sich ein starker allgemeiner Ikterus. Unter der Galea bestand links über dem Schläfenlappen ein etwa fünfmarkstückgroßes Hämatom, außerdem sah man eine intensive Gelbfärbung der Kernregion. In den Serosahöhlen war keine vermehrte Flüssigkeitsansammlung zu bemerken. Die Milz wog 15 g, sie war blaurot und von fester Konsistenz. Die Leber wog 95 g, sah dunkelrotbraun aus, eine Läppchenzeichnung war

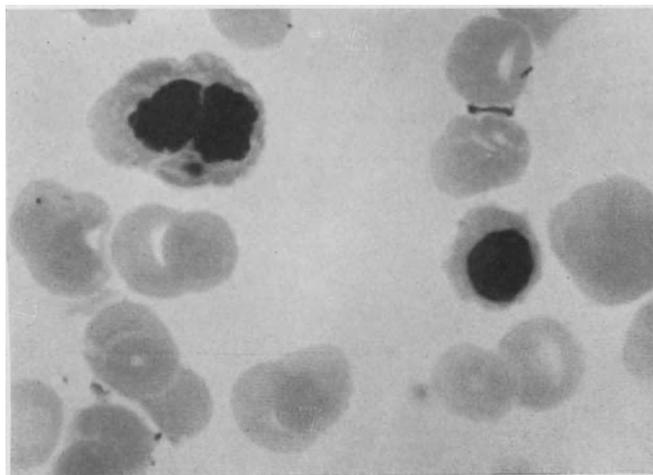


Abb. 1. Im Gesichtsfeld 2 Erythroblasten, davon 1 Makroblast in Mitose. (Ölimm.  $\frac{1}{12}$ , Okular 10.)

kaum sichtbar. Auch ihre Konsistenz war fest. Die Gallenblase war mit schwarzbrauner Flüssigkeit gefüllt, die sich bei Druck leicht in das Duodenum entleerte. Sonst waren die inneren Organe o. B.

Histologisch sah man eine sehr ausgesprochene Hämosiderose in der Leber, besonders in den KUPFFERSchen Sternzellen, und in der Milzpulpa. Eine Vermehrung von Blutbildungsherden war in beiden Organen nicht deutlich.

Sehr ähnlich liegen die Verhältnisse bei einem weiteren Fall von Icterus gravis, den wir in diesem Jahr beobachten konnten.

Das Kind L. wurde am 8. 1. 40 geboren. Die Eltern und 5 Geschwister sind gesund. 1925 hatte die Mutter eine Fehlgeburt im 4. Monat, 1926 eine Frühgeburt von 7 Monaten.

Unser Patient wurde normal geboren. Schon am 1. Tage bemerkte man eine Gelbsucht, die an Intensität zunahm. Am 10. 1. kam eine Atemschwäche hinzu, und am gleichen Tage starb das Kind.

Blutbild: Hgb. 94%, Ery. 4720000. Auf 100 Leukocyten kamen 37 Erythroblasten. Bei 7800 Leukocyten = 2886 im Kubikmillimeter = 0,063% der Ery. Reticulocyten 47%! Differentialblutbild: Myelocyten  $2\frac{1}{2}$ %, Metamyeloc. 7%, Stabk.  $12\frac{1}{2}$ %, Segm. 63%, Eos. 3%, Baso.  $\frac{1}{2}$ %, Monoc.  $4\frac{1}{2}$ %, Lympho. 7%. Es bestand eine starke Polychromasie und eine mäßige Anisocytose. Die kernhaltigen Erythrocyten besaßen meist ein basophiles Plasma, ihre Kerne waren in Mitose und in Radspeichenform zu sehen. Ganz selten fanden sich Makroblasten mit tiefblauem Plasma und dichtem Kern (s. Abb. 1 und 2).

Die Reticulocyten wurden gefärbt in Anlehnung an die Methode von HELMEYER [Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 129 (1931)]. Mit der Hgb.-Pipette wurde Blut aufgezogen und in ein paraffiniertes Uhrschälchen ausgeblasen. Dazu kam dann 1 Tropfen 3proz. Natriumcitrat-

lösung und 2 Tropfen einer Brillantkresylblaulösung (Brillantkresylblau 1,0; physiologische Kochsalzlösung ad 100,0). Das Glasschälchen kam 15 Minuten in feuchter Kammer in den Brutschrank. Danach wurde auf trockenem Objektträger ein Blutausschlag angefertigt. Nachdem das Präparat an der Luft getrocknet war, wurde es 5 Minuten lang in reinem Methylalkohol fixiert. Anschließend erfolgte die Färbung mit Giemsalösung 8 Minuten lang.

Man erhält mit dieser Färbemethode sehr klare Reticulocytenbilder. Bei anämischen Kindern wurde etwas mehr Blut verwendet, damit die Ausstriche nicht zu dünn wurden. Die schönsten Reticulocyten sahen wir bei Kindern mit Icterus gravis. Bei dem Kinde L., von dem die Abb. 2 stammt, waren die Reticulocyten derart vermehrt, daß jede zweite rote Blutzelle eine Vitalgranulierung aufwies.

Das Bilirubin im Serum gab eine indirekte und die Spur einer direkten Diazoprobe.

Bei der Sektion war die Haut ikterisch gefärbt, ebenso alle inneren Organe. Das Gehirn war deutlich gelb, intensiv gelb sahen die Stammganglien auf beiden Seiten aus. Im Herzbeutel war die etwas gelb gefärbte Flüssigkeit vermehrt. Die normal große Leber hatte eine dunkelrote Farbe. Die Gallenblase enthielt dunkelgrüne, zähflüssige Galle, die sich auf Druck in das Duodenum entleerte. Die deutlich vergrößerte Milz besaß eine feste

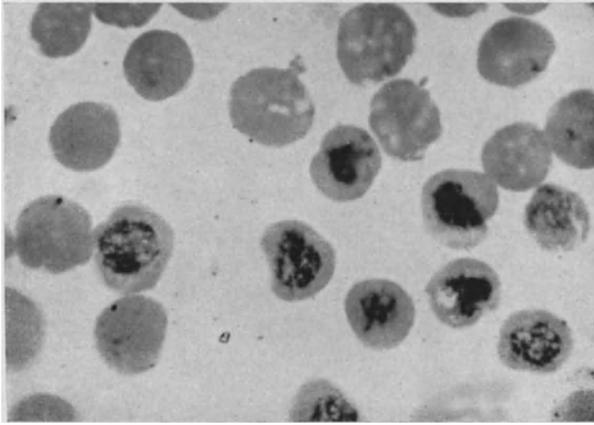


Abb. 2. Reticulocyten. (Ölimm.  $\frac{1}{12}$ , Okular 8.)

Konsistenz, ihre Pulpa war nicht abstreifbar, eine Follikelzeichnung war nicht sichtbar. Sonst boten die inneren Organe makroskopisch keinen pathologischen Befund.

Histologisch bestand in der Leber eine diffuse Blutbildung mit Vermehrung der Erythroblasten. Die Blutbildungsherde waren knötchenförmig angesammelt. Die Milz war nicht deutlich verändert. In der Niere bestand ein leichter Ikterus der Harnkanälchen, es fehlte eine ausgesprochene Blutbildung. In der Bauchspeicheldrüse waren die LANGERHANSschen Inseln leicht vermehrt ohne deutliche Vergrößerung.

Wenn man ganz allgemein von einem Icterus gravis neonatorum spricht, so fügt man oft den Namen PFANNENSTIEL hinzu, weil er als erster das Besondere des Krankheitsbildes herausgearbeitet hat. Mitunter wird der Fall ARKWRIGHT als erster der Reihe genannt. Aber nach der kritischen Würdigung von YLPPÖ könnte es sich hier genau so gut um einen familiären hämolytischen Ikterus gehandelt haben. In Deutschland ist der erste Fall von Icterus gravis von LAGRÈZE 1904 veröffentlicht worden, er spricht von einem habituellen Icterus gravis Neugeborener. Als PFANNENSTIEL die von ihm beschriebene Familie zu sehen bekam, erklärte er den Icterus gravis für nahe verwandt mit dem physiologischen Icterus neonatorum.

**Klinisches Bild.** Das Hauptmerkmal des Icterus gravis ist die Gelbsucht. Der Ikterus tritt sehr früh ein, das Auftreten schon innerhalb des 1. Tages wird in den meisten Beschreibungen besonders hervorgehoben. Dabei schreitet die Hautverfärbung rasch fort, in wenigen Stunden ist das ganze Neugeborene ikterisch. Die Schleimhäute beteiligen sich an der Gelbsucht, und auch die Conjunctiven werden schnell gelb. Das Kind fühlt sich anfangs noch sehr wohl, aber bald ändert sich sein Verhalten. Es trinkt schlechter, es will beim Anlegen

nicht mehr ziehen. Darum sieht sich manche Mutter gezwungen, ihrem Kind abgespritzte Muttermilch anzubieten. Auch in dieser Form will das Kind die Nahrung bald nicht mehr nehmen, und wenn es wirklich etwas getrunken hat, dann wird das Getrunkene oft durch Erbrechen wieder abgegeben. Mit der Trinkfaulheit kommt es manchmal bei den Neugeborenen auch zu Schluckstörungen. Eine Mutter, die ihr Kind aufmerksam betrachtet, gibt an, daß dies Kind anders schlucke und trinke als die früheren. Gleichzeitig setzt bisweilen eine unregelmäßige Atmung ein, die man als BIOTSche oder als CHEYNE-STOKESSche Atmung zu bezeichnen hat.

Während des Ikterus ist der Harn dunkel gefärbt, manchmal hat er eine leicht grünliche Farbe. Die Bilirubinprobe ist stets positiv, gelegentlich findet sich auch Eiweiß im Urin. Der Stuhl bleibt während der Krankheit gut gefärbt, dies unterscheidet den Icterus gravis vom angeborenen Gallengangsverschluß.

Ein besonders ungünstiges Zeichen ist das Auftreten von Blutungen. Die Hämorrhagie kann aus den Schleimhäuten erfolgen, oder aber an der äußeren Haut werden Petechien und Sugillationen erkennbar. Aus Mund oder Nase kommt es zu Schleimhautblutungen, mitunter blutet die Nabelwunde, einmal beobachteten wir Darmblutungen in Form von frischem Blut im Stuhl, häufiger wird das Auftreten einer Melaena mit schwarzen Stühlen geschildert.

Einige Kinder mit der schweren Gelbsucht weisen Ödeme auf. Sie deuten auf Zusammenhänge mit Störungen des Wasserstoffwechsels hin, die wir auch beim Hydrops congenitus zu sehen bekommen.

Im Blutserum ist das Bilirubin vermehrt. Es kann eine Höhe von 20 und mehr Einheiten, nach H. v. D. BERGH bestimmt, erreichen. Die Diazoprobe fällt oft direkt und indirekt positiv aus; dies zeigen einige eigene Beobachtungen, und ein gleiches fanden HOFFMANN, ROSENBAUM, SCHIFF und FAERBER u. a.

Schon in den ersten Lebenstagen erliegen die Kinder häufig dem Leiden. Der Tod erfolgt oft ziemlich plötzlich, manchmal gehen gewisse Krampferscheinungen der Extremitätenmuskulatur oder des Gesichtes voraus. Zusammen mit der veränderten Atmung und den Schluckstörungen ergibt sich das Bild einer cerebralen Beteiligung. Wird eine Lumbalpunktion ausgeführt, dann bekommt man einen leicht gelb gefärbten Liquor. Dieser Befund will aber bei Neugeborenen nicht allzuviel besagen. Denn auch beim Icterus neonatorum kann der Liquor gelb aussehen. Eine Vorwölbung der Fontanelle haben wir in unseren Fällen nicht bemerkt.

**Blutbild.** Wird in den ersten Tagen des Icterus gravis ein Blutbild angefertigt, dann sieht man in den meisten Fällen eine Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen. Das rote Blutbild ist sehr wechselnd beteiligt. Manchmal besteht eine deutliche Poikilo- oder Anisocytose, ein anderes Mal sind die roten Blutzellen weniger betroffen. Im weißen Blutbild findet man eine deutliche Linksverschiebung, dabei können Myelocyten und sogar Myeloblasten auftreten. Die Vermehrung der Erythroblasten ist in manchen Fällen sehr groß. So berichtet KLEINSCHMIDT, daß er einmal 5% der Erythrocyten kernhaltig gefunden habe, YLPPÖs Fall zeigte eine Erhöhung auf 1—1,2%. Dies bedeutet gegenüber der Norm, die bei der Besprechung der Neugeborenenanämie angeführt ist, eine Erhöhung um das 100fache und darüber hinaus.

Bei einem Fall von ALTZITZOGLU wurde schon am 1. Lebenstag ein Blutbild gemacht, das Hämoglobin betrug 90%, die Erythrocytenzahl 5000000, darunter 0,11% Erythroblasten. Am 5. Tag war das Hämoglobin auf 70%, die Erythrocyten auf 3500000 abgesunken mit 0,07% Erythroblasten. Die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen kann sich im Laufe weniger Tage sehr ändern, wie es ein Fall von DE LANGE-ARNTZENIUS zeigt. Am 2. Lebenstag wurden bei dem Kinde mit einem Icterus gravis auf 100 Leukocyten 77 Erythroblasten gezählt, 2 Tage später nur noch 0,3! Bei der Wichtigkeit der Erythroblastämie für die Diagnose eines Icterus gravis neonatorum sollte man daher nie versäumen, schon frühzeitig ein Blutbild anzufertigen.

**Bilirubin im Serum.** Die Vermehrung des Bilirubins im Serum findet sich bei jedem Neugeborenen, worauf schon in dem Abschnitt über den physiologischen Icterus neonatorum hingewiesen wurde. YLPPÖ, der auf Grund seiner Untersuchungen über den Bilirubinumsatz des Neugeborenen sicher ein guter Kenner dieser Fragen ist, weist in seiner Arbeit über den familiären Icterus gravis darauf hin, daß in seinem Fall schon im Nabelschnurblut der Gallenfarbstoff beträchtlich erhöht war. Aus äußeren Gründen war eine mengenmäßige Bestimmung nicht möglich. Aber die Intensität der Gelbfärbung im Nabelschnurserum ließ YLPPÖ einen Icterus gravis befürchten, zumal da schon einige Kinder in dieser Familie an einer schweren Gelbsucht gestorben waren. Man muß demnach annehmen, daß schon bei der Geburt der Bilirubingehalt des Blutes über das physiologische Maß hinaus erhöht ist.

Die Hyperbilirubinämie kann entweder durch eine Schädigung der Leberzellen oder eine Ausscheidungsinsuffizienz bedingt sein. Beim Icterus neonatorum liegt ein Überangebot im Verhältnis zur Leistungsfähigkeit der Leber für die Gallenfarbstoffausscheidung vor. Beim Icterus neonatorum ist die Diazoprobe indirekt positiv. Auch beim Icterus gravis neonatorum finden wir meist eine indirekte Bilirubinprobe, was einen hämolytischen Ikterus wahrscheinlich macht. Aber beim Icterus gravis ist daneben, oder auch nur allein, die direkte Probe positiv, damit ist ein Symptom vorhanden, welches für hepatisches Bilirubin spricht. KLEINSCHMIDT meint, daß gleichzeitig ein hämolytischer und mechanischer (Stauungs-) Ikterus vorliege.

**Pathologische Anatomie.** Bei der Sektion von Kindern, die an Icterus gravis gestorben waren, sieht man gelegentlich Veränderungen der Leberzellen. Sie sind teils als Degenerationen, teils als Nekrosen beschrieben (ASTRACHAN, DE LANGE, PFANNENSTIEL, McCLURE, SLOBOZIANU und JONESCU). Die direkte Diazoprobe ist also manchmal beim Icterus gravis auf eine Schädigung der Leberzellen selbst zu beziehen, so daß man auch an eine hepatocelluläre Komponente denken kann.

In anderen Fällen sieht man eine deutliche Gallenthrombenbildung beim Icterus gravis neonatorum in der Leber, dadurch könnte es zu einer partiellen Gallenstauung kommen. Nur in Ausnahmefällen hat man mit Sicherheit Einrisse der Gallencapillaren gefunden. Diese sind eine Vorbedingung für das Entstehen eines Stauungsikterus.

Nach dem histologischen Bild seines Falles kam SCHMINCKE zu der Auffassung, der Icterus gravis sei anhepatocellulär bedingt. Dafür sprachen eine starke Aktivität der vergrößerten und vermehrten Sternzellen, die galliges eisenfreies

und eisenhaltiges Pigment enthielten. Die Pigmentierung der Leberzellen und die Gallenthrombenbildung traten stark zurück. Auch der Milzbefund mit phagocytierten Erythrocyten in den Reticulumzellen sprachen für einen anhepatocellulären Ikterus. Diesem anatomischen Befund entsprach die indirekte Diazo-probe, die bei dem Fall SCHMINCKE-MAYER gefunden wurde. In den wesentlichen Punkten stimmt mit diesem Fall unsere Beobachtung Ursula K. überein.

Neben den Leberzellveränderungen, den Gallenthromben und der Alteration des reticuloendothelialen Systems ist die Blutzellbildung beim Icterus gravis hervorzuheben. Die extramedulläre Blutbildung lokalisiert sich besonders in Leber und Milz, also in Organen, die schon embryonal mit der Blutbildung beschäftigt waren. Die Blutbildungsherde bestehen aus Erythroblasten und jugendlichen Granulocyten, wobei die kernhaltigen Erythrocyten überwiegen. Daneben wird oft über eine vermehrte Eisenablagerung in der Leber berichtet. Sehr bedeutende Siderosen sind von STORK, HUWER, DE LANGE, REHN u. a. beschrieben. Eine mäßige Siderose ist in der Mehrzahl der untersuchten Fälle gefunden worden. Die Eisenablagerung beim Icterus gravis geht anscheinend über das sonst übliche Maß hinaus.

Für die Funktion der Leberzellen ist die reichlich vorhandene Blutbildung sicher nicht ohne Bedeutung. In manchen Fällen erscheinen die Leberzellbalken durch die Blutbildungsherde auseinandergedrängt, ein Bild, das sich beim Hydrops congenitus universalis in stärkerem Umfang wiederholt. Dies hat natürlich eine Abflußbehinderung des Bilirubins in die Gallencapillaren zur Folge, was seinerseits wiederum zur Vermehrung eines hepatischen Bilirubins Veranlassung gibt.

In der Milz steht oft ebenfalls die Vermehrung der Blutbildung im Vordergrund, auch hier handelt es sich um Erythroblasten und um jugendliche Granulocyten. Dabei ist die Zahl der Milzfollikel reduziert. In den Reticulumzellen findet sich oft eine vermehrte Siderose, ferner weisen sie eine deutliche Phagocytose von Blutkörperchen auf. Auch an anderen Stellen hat man beim Icterus gravis Blutbildungsherde gefunden, so in den Nieren, Lungen, Lymphknoten, Nebennieren und im Thymus.

Soweit auf das Knochenmark geachtet wurde, fand man regelmäßig eine Hyperplasie, die Erythropoese war deutlich beteiligt. Die Erythropoese geht über die Normalbefunde hinaus.

**Icterus gravis ohne Erythroblastämie.** Es fehlt nicht an Veröffentlichungen von Kindern mit einem Icterus gravis familiaris ohne Erythroblastämie. Andererseits ist darauf hinzuweisen, daß es auch eine Gelbsucht mit Vermehrung an kernhaltigen Erythrocyten bei anderen Erkrankungen gibt, z. B. bei der Sepsis und Lues.

Gegenüber den schon erwähnten Fällen von DE LANGE und KLEINSCHMIDT mit der überaus hohen Vermehrung der Erythroblasten wird in einigen Mitteilungen das Fehlen der Erythroblastämie betont.

ASTRACHAN beschreibt als zweiten Fall in seiner Arbeit folgende Familiengeschichte: Die ersten beiden Kinder waren gestorben unter Erscheinungen, die an einen familiären Icterus gravis denken ließen. Das 3. Kind blieb gesund. Beim 4. Kind kam es am 2. Lebens-tag zur Gelbsucht, die an Intensität zunahm. Im Blutbild fanden sich am 3. Tag bei 93% Hgb. und 4400000 Erythrocyten auf 100 Leukocyten 37 kernhaltige rote Blutkörperchen, die Gesamtzahl der weißen Blutzellen betrug 4000. Es kamen also auf 100 Erythrocyten

0,034 Erythroblasten oder 1480 auf den Kubikmilimeter. Trotz Blutgaben, Traubenzucker und Insulin starb das Kind. Bei der Sektion fand man in der vergrößerten Leber Blutbildungsherde.

Das nächste Kind der gleichen Mutter bekam ebenfalls am 2. Tag einen Ikterus, die Leber war leicht vergrößert. Im Blutbild mit 96% Hgb. und 6400000 Erythrocyten war kein einziger Erythroblast zu finden. Als das Kind starb, sah man in der vergrößerten Leber reichlich Blutbildungsherde.

Wir haben es also mit einem familiären Ikterus gravis zu tun, bei einem Patienten fehlte jedoch am 2. Lebenstag die Erythroblastämie, obwohl bei der Sektion am nächsten Tag eine deutliche extramedulläre Hämatopoese sichtbar war.

MONTLAUR und LÉVY berichten: Das 1. Kind war gesund. Das 2. starb mit 4 Tagen an einer schweren Gelbsucht. Danach hatte die Mutter eine Fehlgeburt. Während der 4. Schwangerschaft wurde die Mutter mit Quecksilber und Arsen behandelt. Der Junge wog bei der Geburt 3500 g. Vom 2. Tag an kam es zu einer zunehmenden Gelbsucht. Leber und Milz waren nicht deutlich vergrößert. Am 4. Tag ergab das Blutbild: Hgb. 70%, Ery. 3632000. Kernhaltige Erythrocyten waren nicht zu sehen. Am nächsten Tage starb das Kind. In der vergrößerten Leber und Milz fehlten Blutbildungsherde.

Die Erythroblastämie und die Erythroblastose erscheinen als ein häufiges, aber durchaus nicht konstantes Symptom. Der Ikterus gravis hängt also mit den Erythroblasten anscheinend nur indirekt zusammen.

Zu den Fällen, bei denen eine Erythroblastämie nicht gefunden wurde, zählt auch die Beobachtung von KRAMSZTYK. Am 4. Tage wurden bei dem Kinde, das schon 6 Stunden nach der Geburt einen Ikterus bekam, nur 2790000 Erythrocyten ermittelt ohne jede kernhaltige rote Zelle. Leber- und Milztumor, Hautblutungen und Opisthotonus, endlich eine positive Bilirubinprobe im Harn sprachen für einen Ikterus gravis. Das Kind erhielt 10 cem Vaterblut, erholte sich, der Opisthotonus verschwand nach 2 Monaten, später war das Kind völlig gesund. Da hier die Erythroblastämie fehlt, ist man fast geneigt, den Fall KRAMSZTYK nicht zum Ikterus gravis zu rechnen. Aber in der gleichen Familie war das zuvor geborene Kind einer schweren Gelbsucht als Neugeborenes erlegen.

Einen Fall von Ikterus gravis familiaris ohne Erythroblastämie beschreibt auch ARONDEL. Hier war schon ein Kind an schwerem Ikterus und Krämpfen gestorben, das nächste Kind wurde am 1. Tag ikterisch, die Gelbsucht nahm zu, es traten Zuckungen der Extremitäten und der Augenmuskeln auf. Im Blutbild fehlte am 4. Tag jede kernhaltige rote Zelle. Das Kind erholte sich, die Spasmen ließen nach. Im Alter von 9 Monaten war es in seinen statischen Funktionen zurückgeblieben.

Eine Mitteilung von McCURE erscheint als ein Übergang zu den Fällen, in denen eine starke Vermehrung der kernhaltigen Erythrocyten im Blut gefunden wurde.

Es liegt anscheinend ein sporadischer Fall von Ikterus gravis vor, denn die ersten 4 Kinder dieser Familie waren nur wenig gelb geworden. Bei ihnen handelte es sich wohl um einen physiologischen Ikterus neonatorum. Das 5. Kind sah schon bei der Geburt ikterisch aus, wie ein Arzt feststellte. Später kam es zu tonisch-klonischen Zuckungen, am 18. Tag starb das Kind. Im Blutbild, das am 11. Tage angefertigt wurde, war das Hämoglobin auf 75% vermindert, die Erythrocytenzahl auf 2480000. Nach McCURE waren die Erythroblasten nicht vermehrt, immerhin war ihre Zahl mit 0,015% erhöht. Im Serum fiel die Probe von H. v. d. BERGH direkt und indirekt positiv aus. Bei der Sektion fanden sich in Leber und Milz Blutbildungsherde.

Bei einer Beobachtung von DE LANGE und ARNTZENIUS verhält sich die Erythroblastämie anders.

Die erste Geburt der Mutter war eine Fehlgeburt, das 2. Kind kam am Ende des 8. Schwangerschaftsmonats als macerierete Frucht zur Welt. Das 3. Kind starb an einer Pulmonalstenose. Das nächste Kind erlag einem Ikterus gravis am 12. Lebenstag, das 5. am 4. Tag.

Das 6. Kind war schon am Tage nach der Geburt ikterisch. Am 2. Lebenstag betrug die Zahl der Erythroblasten 77 auf 100 Leukocyten, die Gesamtzahl der roten und weißen Blutkörperchen ist in der Arbeit nicht angegeben. Am gleichen Tag erhielt das Kind 40 ccm Vaterblut. Die Gelbsucht nahm in den folgenden Tagen an Intensität ab. Das Blutbild am 4. Tag zeigte nur noch 0,3 Erythrocyten mit Kern auf 100 Leukocyten, das Hämoglobin betrug 70%, die Erythrocyten 3760000. Hätte man bei diesem Kind nur am 4. Tag ein Blutbild angefertigt, so hätte man von einer Neugeborenenanämie, die ohne Erythroblastämie bestand, sprechen können. 5 Tage später war die Blutarmut stärker, das Hämoglobin auf 30% abgesunken. Nun erscheint die ganze Krankheit erst recht als eine Anaemia neonatorum. Die Blutuntersuchung vom 2. Lebenstag mit ihrer starken Vermehrung der Erythroblasten gestattet jedoch die Zuordnung des ganzen Krankheitsbildes zu den Erythroblastenkrankheiten. Da in der gleichen Familie mehrere Kinder an einem Icterus gravis gestorben waren, stehen die Verff. nicht an, die Krankheit des 6. Kindes als einen Icterus gravis familiaris aufzufassen.

Man sieht, auch beim Icterus gravis kann die Erythroblastämie fehlen. Andererseits gibt es Fälle, in denen die Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen nur vorübergehend ist. Ein Blutbild, das erst am 4. Tag angefertigt wird, besagt nichts über die Zahl der Erythroblasten am 1. Lebenstag. Wenn wir es anders ausdrücken, so können wir die Erythroblastämie beim Icterus gravis als ein vorübergehendes Ereignis auffassen, das eine Parallele darstellt zur Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen, wie wir sie bei jedem Neugeborenen finden, bei Frühgeburten in erhöhtem Maße. Wir erblicken in der Erythroblastämie ein häufiges, aber kein regelmäßiges Symptom. Ursprünglich hatten KLEINSCHMIDT und sein Schüler ALTZITZOGLOU die Erythroblastämie beim Icterus gravis sehr hoch bewertet. 1939 aber rückt KLEINSCHMIDT von einer Überwertung ab.

**Knochenmarksbefunde.** Wegen der Veränderungen im roten Blutbild interessieren uns natürlich Knochenmarksbefunde beim Icterus gravis. VOGEL und BASSEN machen hierüber einige Angaben. Ihr 1. Fall mit Leber- und Milztumor sowie 34000 Erythroblasten im Kubikmillimeter starb, und bei der Sektion sah man eine deutliche extramedulläre Blutbildung. Im Sternalmark fanden sie am 2. Lebenstag eine starke Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen, das Verhältnis zu den weißen Zellen betrug 2:1, dabei war das Mark sehr zellreich. Bei einem 2. Fall, dessen Krankengeschichte nicht veröffentlicht ist, war das Verhältnis der roten zu den weißen Blutkörperchen 6,6:1, während es sonst am 2. Tag etwa 1:1 beträgt. Auch hier war das Knochenmark sehr zellreich.

Das Überraschende liegt darin, daß das Knochenmark sehr zellreich ist, wobei die Erythropoese normale Werte überschreitet; dies bei einem Krankheitsprozeß, bei dem extramedullär auch noch eine vermehrte Erythropoese besteht. Es liegt also eine Hyperplasie des erythropoetischen Systems vor. Trotzdem kommt es bei vielen Kindern zu einer Anämie. Man hat daher eine postikterische Anämie bei Neugeborenen von der Anaemia neonatorum im engeren Sinne trennen wollen. Die Neugeborenenanämie haben wir als eine Unreife des hämatopoetischen Systems kennengelernt. Beim Icterus neonatorum gravis ist die Blutbildung ebenfalls unreif, wofür die extramedulläre Blutbildung und die Erythroblastämie sprechen. Bei der schweren Gelbsucht der Neugeborenen kommt noch eine Unreife der Leber hinzu, die sich auf die Ausscheidung von Gallenfarbstoff bezieht. PFANNENSTIEL sprach von einer „funktionellen Miß-

bildung“. Da die Leber sowohl an der Blutbildung wie am Gallenfarbstoffwechsel beteiligt ist, überrascht eine nahe Beziehung zwischen Anaemia neonatorum und Icterus gravis nicht. Ob die Unreife sich mehr als Gelbsucht oder als Blutarmut ausdrückt, ist im Grunde nur eine Frage der Anpassungsfähigkeit einzelner Körperfunktionen.

### c) Der Kernikterus der Neugeborenen.

Eine Eigentümlichkeit der Gelbsucht beim Neugeborenen liegt in dem gelegentlichen Vorkommen einer Gelbfärbung der Stammganglien. Während beim Erwachsenen auch eine schwere Gelbsucht nie zu einer Verfärbung von Gehirnkernen führt, beobachtet man im Neugeborenenalter dies Ereignis nicht allzu selten. Als erster hat 1904 SCHMORL den Kernikterus in den Stammganglien und im verlängerten Mark von der diffusen Gelbfärbung des Gehirns, wie sie gelegentlich beim Icterus neonatorum zu sehen ist, abgetrennt. Unter 120 Sektionen des Neugeborenenikterus sah SCHMORL den Kernikterus in 6 Fällen. Scharf umschrieben in den Zentralganglien und im verlängerten Mark, also beschränkt auf die Kernregion, bestand die Gelbsucht. Die Ganglienzellen waren in diesem Bezirk intensiv gelb gefärbt. Sie erschienen homogen und schwach glänzend, ihr Kern war nur blaß gefärbt. Die Zellen waren also im Zerfall begriffen. Auch das Verhalten der ikterischen Gebiete bei der Konservierung in Formalin und Sublimat war bemerkenswert. Während sonst ikterische Bezirke mit der Zeit grün werden, bleiben beim Kernikterus die Stellen gelb. Erst nach Vorbehandlung mit Alkali trat die Gallenfarbstoffreaktion auf, wenn man die Nitritprobe anstellte.

Den Namen hat SCHMORL dem Kernikterus gegeben. Aber schon 1875 hat ORTH den Befund beschrieben. Kurz nach der Geburt wurde das gesunde geborene Mädchen ikterisch, am 2. Tag starb das Kind, ohne daß außer der intensiven Gelbsucht irgendwelche weitere Krankheitszeichen aufgetreten wären. Neben einer gelben Verfärbung von Pia und Dura sowie des Gehirns im allgemeinen waren die Ganglienzellen in der Umgebung der Ventrikel besonders stark gelb gefärbt.

Nach der Veröffentlichung von SCHMORL folgten dann immer häufiger Mitteilungen über den Kernikterus. Sehr oft besteht der Kernikterus bei Fällen von Icterus gravis neonatorum. Zunächst hatte es den Anschein, als gäbe es nur beim Icterus gravis den Kernikterus. Die Schwere der Gelbsucht und ihr frühzeitiges Einsetzen scheinen dabei keine Rolle zu spielen. Denn der angeborene Gallengangverschluss, bei dem die Gelbsucht oft schon bei der Geburt besteht, und bei dem der Ikterus hohe Grade erreichen kann, ist bisher noch nie mit Kernikterus verbunden gefunden worden.

**Kernikterus bei Gallengangverschluss.** 2 Fälle aus der Weltliteratur scheinen dem zu widersprechen. Sie berichten über Kernikterus und angeborenem Gallengangverschluss bei ein und demselben Kind, aber bei beiden Kindern bestand neben der Mißbildung der Gallenwege ein typischer Icterus gravis.

Der erste Fall ist von YLPPÖ veröffentlicht. Es handelt sich um eine Familie, in der bereits mehrere Kinder an schwerer Gelbsucht gestorben waren. Das 8. Kind kam mit einem Gewicht von 2620 g und einer Länge von 47 cm zur Welt. Schon nach 1½ Stunden wurde es ikterisch, die Gelbsucht nahm zu, das Kind trank immer schlechter. Im Harn

war Bilirubin nachweisbar, Stuhl und Meconium waren gefärbt. Später traten krampfartige Zuckungen und starke Schweißausbrüche hinzu. Am 3. Tag starb das Kind. Schon im Nabelschnurblut war das Bilirubin vermehrt. Im Nabelschnurblut betrug die Zahl der Erythrocyten 5100000 mit 0,1% Erythroblasten. Am 3. Tag war die Zahl der roten Blutkörperchen auf 4400000 abgesunken mit 0,12% Erythroblasten.

Bei der Sektion ergab sich ein Verschuß des Ductus cysticus, der linke Ductus hepaticus mündete dicht oberhalb des Ductus hepaticus communis als Blindsack. In der Leber, und zwar in beiden Lappen, sah man Blutbildungsherde. Im linken Leberlappen fand sich mehr Gallenpigment als im rechten. Dies Kind hatte außerdem einen Kernikterus.

Da nach dem beschriebenen Bild und bei der Familiarität des Leidens ein Zweifel an der Diagnose des Icterus gravis familiaris nicht möglich ist, besteht die Annahme wohl zu Recht, daß Kernikterus und Icterus gravis familiaris als Symptome einer Krankheit hier anzusehen sind. Die Gallengangsmißbildung ist ein Nebenbefund. Solche Kombinationen von angeborenem Gallengangverschluss mit Icterus gravis familiaris und darüber hinaus noch mit Kernikterus sind eine Rarität. Aber neben der Beobachtung von YLPPÖ mit einem teilweisen Verschuß der Gallenausführungsgänge gibt es noch eine zweite. Sie stammt von PASACHOFF und WILSON.

Bei einem Negerkind, das termingerecht mit einem Gewicht von 2780 g zur Welt kam, trat am 2. Tag der Ikterus auf. Die Leber war leicht, die Milz deutlich vergrößert. Im Blutbild zählte man auf 100 Leukocyten 40 Erythroblasten bei 115% Hgb. und 5350000 Ery. Der Ikterus nahm in den nächsten Tagen an Intensität zu, der Stuhl wurde weiß und acholisch, eine deutliche Blässe wurde sichtbar. Das Hgb. war am 4. Tag auf 79% abgesunken, die Ery. auf 4360000. Auf 100 Leuko. kamen 18 kernhaltige rote Blutkörperchen, d. h. bei 5740 weißen Zellen 1033 im Kubikmillimeter = 0,024%. Am 5. Tag starb das Kind.

Bei der Sektion fand sich ein Icterus gravis mit Blutbildungsherden in Leber, Milz, Nieren, Nebennieren und Lungen, das Knochenmark war hyperplastisch. Ferner bestand ein Kernikterus, der in Thalamus und Kleinhirn Degenerationsherde mit Gallenpigmentablagerung zeigte, sowie eine völlige Atresie der extrahepatischen Gallenwege. Zwischen Leber und Duodenum fehlte jede Verbindung, die Papilla Vateri war nicht zu finden. Endlich ergab sich eine Aplasie von Stirn- und Schläfenpartien der Hirnrinde. Sie waren ersetzt durch große Cysten.

Dieser einzigartige Fall ist darum so interessant, weil er zunächst als Icterus gravis mit Erythroblastämie imponierte, es bestand aber keine Anämie. Später entwickelte sich das Bild eines Verschußikterus und eine Anämie. Hätte man das erste Blutbild am 4. Tag angefertigt, so hätte man keinen Zweifel gehabt, daß es sich um eine Neugeborenenanämie des erythroblastischen Typs handelte. Die Sektion zeigte sowohl eine Verschußbildung der Gallenausführungsgänge als auch einen Icterus gravis mit einer Vermehrung der extramedullären Blutbildung. Außerdem hatte das Kind einen Kernikterus, den PASACHOFF und WILSON in Verbindung bringen mit dem Icterus gravis und der Erythroblastenkrankheit.

**Klinische Diagnose.** Kernikterus bei Icterus gravis neonatorum ist kein allzuseseltenes Ereignis. Nach ORTH und SCHMORL haben u. a. BENEKE, ESCH, PFÄLTZER, PALM, PFANNENSTIEL, YLPPÖ, HART, THORLING, HILGENBERG, HUWER, DE LANGE, BOEHNCKE, ZIMMERMANN und YANNET ihn beschrieben. Aus der großen Zahl der Veröffentlichungen seien nur einige herausgegriffen.

Bei BENEKE waren Zwillinge von einem Icterus gravis betroffen. Bei beiden kam es zu Zuckungen der Extremitäten, beide starben, aber nur bei einem wurde die Sektion gestattet, es fand sich ein Kernikterus. HUWER beschreibt Zwillinge mit Icterus gravis und Kernikterus.

Während anatomisch beim Icterus gravis neonatorum recht häufig der Kernikterus gefunden wird, ist die klinische Diagnose schwer zu stellen. Meist ist die Geburt der Kinder normal verlaufen, es finden sich kaum Angaben über besonders erschwerte Geburten. Der Ikterus ist das Hauptsymptom, die Gelbsucht beginnt stets sehr früh, fast immer in den ersten 24 Stunden, und sie wird bald sehr intensiv. Häufig wird über Zuckungen oder krampfartige Erscheinungen bei den Kindern berichtet, gelegentlich über vermehrte Schweißausbrüche. Der Tod erfolgt oft in den ersten Lebenstagen.

Wir haben schon bei der Besprechung des Icterus gravis und der Neugeborenenanämie 3 eigene Krankengeschichten erwähnt (Helmut Z., Ursula K., Klaus-Dieter K.). Diese Kinder waren gestorben, und bei der Sektion hatte man den Kernikterus anatomisch gesichert.

1930 erkannte IBRAHIM auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde nur einen Fall von GUTHRIE als klinisch gesichert an. Hier waren schon 5 Kinder bald nach der Geburt an einem Icterus gravis gestorben. Bei dem betreffenden Patienten, der ebenfalls einen Icterus gravis durchgemacht hatte, bestanden im Alter von 1½ Jahren choreatisch-athetotische Bewegungen bei leichter Hypotonie, das Kind konnte nicht sitzen, nicht stehen und nicht sprechen.

Auf Grund unserer eigenen Beobachtungen möchten wir bei einigen Patienten einen Kernikterus klinisch diagnostizieren, obwohl uns in diesen Fällen ein Sektionsbefund fehlt.

Rudolf S. Die Eltern und 3 ältere Geschwister sind gesund. Der Patient wurde als 4. Kind am 14. 2. 38 rechtzeitig geboren mit einem Gewicht von 4 kg. Am 1. Lebenstag kam es zu einer immer stärker zunehmenden Gelbsucht. Darum wurde das Kind am 19. 2. 38 in die Klinik aufgenommen. Das Gewicht betrug 3400 g, die Länge 50 cm. Der kräftige Säugling war stark ikterisch, auch die Conjunctiven sahen gelb aus. Das rechte Augenlid war ödematös geschwollen. Die Leber überragte den Rippenbogen um 2 Querfinger.

Blutbild: Hgb. 108%, Ery. 4800000, Leuko. 12200. Auf 100 Leukocyten kamen 2 Erythroblasten.

Im Harn war Bilirubin nachweisbar. Nach einigen Tagen klang der Ikterus ab, und das Kind wurde am 23. 2. 38 entlassen.

Am 31. 5. 38 wurde das Kind erneut in die Klinik gebracht. Es war in der Zwischenzeit immer elender geworden und hatte bisweilen Krämpfe. Es wog jetzt 3000 g, seine Länge betrug 52 cm. Der Hautturgor war sehr schlecht. Das Kind hatte einen starken Opisthotonus und bohrte mit dem Kopf rücklings in den Kissen. Das Blutbild war o. B. Das Kind war stets sehr unruhig, gelegentlich traten Spasmen auf. Der Tonus der oberen Extremitäten war leicht erhöht. Mitunter kam es zu plötzlichem Fieberanstieg. Nachts und tags schrie das Kind gellend auf, manchmal kam es zu starken Schweißausbrüchen. Geistig war das Kind stark zurückgeblieben. Am 16. 7. 38 entließen wir das Kind.

Am 3. 8. 38 starb das Kind plötzlich bei hohem Fieber. Eine Sektion konnte nicht stattfinden.

Wolfgang S. ist das 4. Kind gesunder Eltern. Ein Bruder war mit ¼ Jahr an einer Pneumonie gestorben, die beiden anderen Geschwister sind gesund. Am 2. Tage nach der Geburt wurde unser Patient gelb. Am 5. Tag arbeitete das Kind plötzlich stark mit den Händen, der zugezogene Arzt stellte Krämpfe fest. Das Kind schrie dabei. Der Urin war meist dunkel. Die Gelbsucht bestand auch noch bei der Aufnahme des Kindes, die im Alter von 7 Wochen erfolgte.

Der Turgor der Haut war sehr schlecht. Haut und Schleimhäute sahen ikterisch aus. Das Fettpolster war reduziert. Leber und Milz waren nicht tastbar. Der Stuhl war stets gefärbt. Im Harn waren Gallenfarbstoffe nicht nachweisbar. Das Bilirubin im Serum betrug 1,35 mg%.

Während der klinischen Beobachtung bohrte das Kind dauernd mit dem Kopf, es schwitzte leicht, hatte oft Fieberzacken. Spasmen der Extremitäten waren zuweilen leicht zu überwinden, um dann erneut einzusetzen. Geistig machte das Kind keinen vollwertigen Eindruck.

Nach der Entlassung war der Zustand des Kindes nach den Angaben der Mutter unverändert. Mit einem halben Jahr starb das Kind.

Günter Paul L. wurde am 8. 6. 30 als 4. Kind gesunder Eltern geboren. Die 3 Geschwister waren im Alter von 2—6 Tagen an Krämpfen und Gelbsucht gestorben.

Am 2. Tag nach der Geburt, die normal verlaufen war, wurde der Junge gelb, er trank nicht mehr, fieberte stark und hatte Zuckungen. Am 11. 6. wurde der Junge in die Klinik gebracht. Turgor und Tonus waren leidlich. Die Haut und die Schleimhäute sahen sehr stark ikterisch aus. Die Leber war leicht vergrößert.

Nach der Entlassung bestand die Gelbsucht noch 6 Wochen lang. Eine Nachfrage im Jahre 1938 ergab folgende Angaben der Mutter: Das Kind hat den Kopf immer nach hinten gehalten, Arme und Beine waren merkwürdig steif. Sehr leicht kam es zu Schweißausbrüchen. Bis zu 2 Jahren war das Kind sehr unruhig, es traten häufig Zuckungen der Extremitäten auf. Dann wurde es langsam besser. Aber es konnte nicht laufen, und wenn es laufen wollte, dann fiel es hin. In der Schule kommt der Junge leidlich mit, nur mit dem Schreiben hat er Schwierigkeiten.

Befund am 25. 8. 38: Schwächtiger Junge mit schlaffer Haltung. Mäßiges Fettpolster. Gesichtszüge frei beweglich, leichte Ptosis beiderseits. Der Kopf wird schräg nach links gehalten. Es fallen unkoordinierte Bewegungen nach Art einer Chorea auf, besonders der Hände. Der Junge kann gehen, weicht aber leicht seitlich ab. Man hat den Eindruck, daß bei willkürlicher Arbeit die Muskulatur beherrscht wird, während bei Ablenkung häufig choreatiforme Zuckungen beobachtet werden.

Wir möchten in diesen 3 Fällen einen Zusammenhang annehmen zwischen der schweren Gelbsucht im Neugeborenenalter und den cerebralen Störungen. Man kann nun nicht erwarten, daß die cerebralen Symptome durch einen Kernikterus mit Gelbfärbung der Kernregionen während des ganzen Lebens verbunden sein müssen. Sterben die Kinder erst nach einem Zwischenraum von einigen Monaten, dann sieht man im Bereich der Stammganglien keinen Ikterus mehr, sondern andere Veränderungen.

**Anatomischer Befund bei altem Kernikterus.** Einen solchen Fall teilen BURGHARD und SCHLEUSSING mit. Das Kind bekam bald nach der Geburt eine Gelbsucht, die immer intensiver wurde. Am 5. Tag bemerkte man einen Opisthotonus und Hypertonie der Muskulatur. Der Liquor war gelbgrün, enthielt 12/3 Zellen, die H. v. D. BERGH-Probe fiel direkt und indirekt positiv aus. Am 6. Tag kam es zu tonisch-klonischen Krämpfen. Der Ikterus blaßte vom 8. Tage an ab, im Blutbild fand sich zu dieser Zeit ein Hämoglobingehalt von 120%, daneben eine Leukocytose von 20000 Zellen, Polychromasie, Normoblasten und Megaloblasten. Am 11. Tag war der Ikterus verschwunden. Ödeme, die schon zuvor bestanden, verstärkten sich. Im Alter von 4 Wochen war ein Parkinsonismus und Hyperhidrosis zu bemerken. In der 8. Woche war der Liquor normal. Die Beine wurden gekreuzt gehalten, da zunehmend Adductorenspasmen eintraten. Mit 5 Monaten starb das Kind. Im Kerngebiet fand sich eine deutliche Gewebsschädigung ohne Gelbfärbung. Die Schäden schienen älteren Datums zu sein. Der Ikterus, der möglicherweise anfangs auch als Kernikterus bestanden hatte, war im Laufe der Zeit verschwunden, es blieb die Kernschädigung übrig.

Ein Gegenstück zu dieser Beobachtung bildet ein Fall von C. DE LANGE. Bei einem Kind mit Ikterus, positiver Bilirubinprobe im Harn und Erythroblastämie kam es später zu einem Status cereбрalis. Im Alter von 5 Monaten starb der Patient. Die Sektion zeigte eine Degeneration im Bereich des Globus pallidus. Die Gelbfärbung fehlte, weil der Ikterus schon zu lange zurücklag.

1935 hat C. DE LANGE erneut über den Kernikterus berichtet, und sie teilt hier eine interessante Beobachtung mit. Bei Zwillingen mit starkem Ikterus starb das Mädchen am 5. Tag. Der Ikterus war bei ihr ohne Erythroblastämie verlaufen. Die Sektion zeigte die Leberzellen vollgestopft mit Eisen- und Gallenpigment, viele Gallenthromben waren sichtbar.

In den Sternzellen ging die Hämosiderose weit über das normale Maß hinaus. Auch im reticuloendothelialen System der Milzpulpa bestand eine sehr starke Vermehrung von Eisenpigment. Es fehlten in der Leber die Blutbildungsherde. Der Knabe wies am 13. Tag eine deutliche Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen auf, im Alter von 7 Monaten bestanden bei ihm extrapyramidale Symptome wie bei dem Kind, über das DE LANGE 1934 berichtet hatte.

C. DE LANGE ist der Ansicht, daß die Hirnkerne nicht primär lädiert würden und dann sekundär den Gallenfarbstoff aufnahmen. Dagegen spricht für sie die wechselnde Größe von Ikterus und Degeneration. So sind die Oliven, die Nuclei dentati und der Flocculus oft am stärksten gelb gefärbt, aber am wenigsten lädiert; umgekehrt verhalten sich Globus pallidus und Corpus subthalamicum, die weniger gelb, aber stärker degenerativ verändert erscheinen können.

HART ist auf Grund seiner Untersuchung eines Falles von Kernikterus der Ansicht, daß der Gallenfarbstoff das primär Schädigende sei, die zunehmende Gelbfärbung der Ganglienzellen gehe einher mit einer Schädigung des Myelins und der Nervenfasern, sekundär käme es dann erst zum Untergang der Ganglienzellen.

In ihrer Arbeit über den Icterus neonatorum gravis und seine Folgezustände glauben HOFFMANN und HAUSMANN, daß der Kernikterus abhängig sei von einer tiefgreifenden Störung in der Leberfunktion. Sie weisen dabei auf Hirnsymptome im Gefolge von akuter Leberatrophie hin. Sie denken auch daran, daß lipolytische Substanzen sowohl die lipoidhaltige Erythrocytenhülle wie das Gehirn schädigen könnten. Die gallige Imbibition muß nach ihnen der Zellschädigung folgen, evtl. parallel gehen, da die normalen Ganglienzellen Gallenfarbstoff nicht annähmen. Sie machen noch darauf aufmerksam, daß vielleicht der Eisen-gehalt in den Ganglienzellen gerade in diesem Gebiet bedeutungsvoll sein könne.

Eine Krankengeschichte von SCHIFF, TRELLES und AJURIAGUERRA scheint mir in diesem Zusammenhang bemerkenswert. Bei einer 78jährigen Frau kam es plötzlich zu vorübergehenden Paresen aller vier Extremitäten und zu anfallsweiser Polycythämie. 5 Jahre später bestand eine deutliche Chorea. Klinisch fand man Kleinhirnsymptome mit Augenhintergrundsveränderungen ohne Pyramidenbahnzeichen. Es wurde lumbalpunktiert, der xanthochrome Liquor besaß eine leichte Zell- und Eiweißvermehrung. Nach der Lumbalpunktion wurde die Polycythämie stärker. Akut traten Anfälle von Verwirrtheit auf mit Steigerung der Chorea. Bei der Sektion war das Pallidum demyeliniert. Die Verfasser fassen das Krankheitsbild: Chorea mit Polycythämie als ein Pallidumsyndrom auf und wollen es mit dem Namen Choreoerythrosis kennzeichnen. Solche Beobachtungen sprechen für Beziehungen zwischen Pallidum und Erythropoese, ein Befund, der vielleicht einmal für die Beurteilung der Erythroblastenkrankheiten Bedeutung gewinnen könnte, insbesondere für den Icterus gravis mit Erythroblastämie und mit Kernikterus.

Eine Mitteilung von DAVISON und WECHSLER beleuchtet das Bild von einer anderen Seite. Bei einem Kinde italienischer Herkunft mit einer Erythroblastenanämie (COOLEY), das die Verfasser im Alter von 10 Jahren zu sehen bekamen, bestand eine leichte Hypertonie und Rigidität der Muskulatur und ein Maskengesicht. Die Reflexe waren gesteigert. Das Blutbild entsprach der COOLEYSchen Krankheit mit Vermehrung der Erythroblasten, das Knochenmark war röntgenologisch verbreitert. Als das Kind 1 Jahr später starb, sah man eine Ver-

breiterung des Markraums in den Schädelknochen, das Mark war hypoplastisch. Ebenso waren die Wirbelkörper und die Rippen verändert, die langen Röhrenknochen waren unbeteiligt. Im Bereich des Globus pallidus sah man eine ausgedehnte sekundäre Demyelinisation. Wir haben es also mit einer COOLEYSchen Krankheit und einer extrapyramidalen Störung zu tun. Dieser Fall mit Erythroblastose + Leberzellschädigung + Hirnveränderungen stellt eine Verbindung zum Icterus gravis familiaris mit Kernikterus bei Neugeborenen her.

**Kernikterus und Infektion.** Schon bald nach der Entdeckung des Kernikterus hatte man sich die Frage vorgelegt, ob eine Infektion mit ihm verbunden sei. Für eine infektiöse Entstehung des Kernikterus hat sich u. a. ESCH, ein Schüler BENEKES, eingesetzt. In seinem Fall war der Nabel infiziert, die Milz sehr groß, schwarzrot und steif. Die Skelettmuskulatur war wachsig degeneriert. Eine solche Degeneration findet man bei entzündlichen Erkrankungen, und dieser Befund spielt beim Kernikterus eine gewisse Rolle.

1912 fand BENEKE erneut bei Kindern mit Kernikterus die wachsig Degeneration mit Leukocyteninfiltration. Als 1914 sein Schüler PFÄLTZER wieder eine diffuse Myositis bei Kernikterus feststellte, wurde es für BENEKE zur Gewißheit, daß der Kernikterus ein infektiöses Ereignis sei. Demgegenüber betont YLPPÖS Mitteilung über seine Fälle von Icterus gravis familiaris mit Kernikterus ausdrücklich das Fehlen einer Infektion. Auch PALM fand keinerlei Infektion in 2 eigenen Fällen.

In der späteren Zeit hat man des öfteren darauf hingewiesen, daß auch ohne einen Icterus gravis familiaris in der Kernregion eine Gelbfärbung zu beobachten sei. So berichtete 1937 BERNHEIM-KARRER über einen Kernikterus bei einer Sepsis, die vom Nabel ausging. Er zitiert auch einen Fall von Kernikterus bei Sepsis von FUCHS.

Im gleichen Jahr haben BIEMOND und VAN CREVELD 2 Fälle von Kernikterus bei Kindern mit Nabelsepsis und schwerem Ikterus beschrieben. Bei beiden Kindern bestand eine Hypoplasie des Corpus callosum und der Fornix. Da bei Entwicklungsstörungen des Gehirns die Blutliquorschranke insuffizient wird, mag es bei diesen Kindern leichter als sonst zu einer galligen Verfärbung der Ganglienzellen gekommen sein.

1939 hat BOEHNCKE einige Fälle von schwerem Ikterus im Neugeborenenalter veröffentlicht, die einen Kernikterus ohne Erythroblastämie besaßen. Er spricht sich dafür aus, daß es einen Kernikterus geben könne, ohne daß ein Icterus gravis im engeren Sinne der Erythroblastenkrankheit vorliege. Der Kernikterus wird von BOEHNCKE in einigen eigenen Fällen als Folge des Icterus gravis infectiosus betrachtet. Die gelbe Verfärbung der Stammganglien ist für ihn ein uncharakteristisches Symptom.

**Entstehung.** Der Übertritt von Gallenfarbstoff in den Liquor beim physiologischen Icterus neonatorum spricht für eine größere Permeabilität der Blutliquorschranke in diesem Lebensalter. Selbst eine hochgradige Gelbsucht führt beim Erwachsenen nicht zu einer Gelbfärbung des Liquors. Die Durchlässigkeit der Gefäße ändert sich jedoch bei Infektionen; so findet man gelbe Tränen bei Entzündungen der Tränendrüsen und Ikterus, während ohne eine Entzündung die Tränen trotz eines Ikterus wasserhell bleiben. Es ist daher gut denkbar, daß eine Infektion, zumal bei Neugeborenen mit der niedrigen Blutliquorschranke,

mehr Gallenfarbstoff in die Lumbalflüssigkeit und in die Gehirnerne überzutreten läßt. Beim Icterus neonatorum gravis haben wir eine Unreife der Blutbildung und der Leberfunktion bereits kennengelernt. Wir werden später auf einige weitere Anzeichen, die auf eine Unreife hindeuten, zu sprechen kommen. Es ist daher wohl möglich, bei der vielfältigen Unreife der Kinder mit Icterus gravis auch eine unreifere und erniedrigte Permeabilität im Bereich des Zentralnervensystems zu vermuten. Das Verbindende zwischen Icterus infectiosus und Icterus gravis mit Kernikterus glauben wir in der veränderten Permeabilität erblicken zu können. Bei der Erythroblastenkrankheit: Icterus gravis treffen wir einen Kernikterus so häufig an, weil die zugrunde liegende Unreife der Organe und Gewebe eine größere Durchlässigkeit für Gallenfarbstoff schafft. Es bedeuten Kernikterus und Icterus gravis ein Nebeneinander bei übergeordneter Unreife.

#### 4. Hydrops congenitus universalis.

**Eigene Beobachtung.** Es bleibt nun die dritte der 3 sog. fetalen Erythroblastenkrankheiten zu besprechen, der Hydrops congenitus universalis. Ein Beispiel aus unserem Krankenmaterial möge zunächst das Krankheitsbild darstellen.

Der Vater unserer Patienten ist das einzige Kind gesunder Eltern, in seiner näheren und weiteren Verwandtschaft sind ähnliche Erkrankungen nicht bekannt. Die Mutter ist das Jüngste von 5 Geschwistern. Der älteste Sohn einer Schwester der Mutter lag 1926 in unserer Klinik, er litt an Atembeschwerden, die durch eine Thymushyperplasie bedingt waren. Die Großmutter mütterlicherseits stammt aus einer sehr kinderreichen Familie, in der Generation der Großmutter waren es 22 Geschwister, die nach den Angaben der Eltern keine ähnlichen Krankheitszustände unter ihren Nachkommen erlebten. Wegen des Interesses des Vaters unserer Patienten war die Anamnese eingehend zu erheben.

Das 1. Kind dieser Eltern wurde 1934 geboren, der Junge ist gesund, und er hat sich bis zum heutigen Tage seinem Alter entsprechend entwickelt. Das 2. Kind, ein Mädchen, starb am 3. Lebenstag an einer schweren Gelbsucht im Jahre 1936.

Unser Patient Werner P. wurde am 12. 12. 37 geboren, sein Geburtsgewicht betrug 3550 g. Die Geburt verlief bei Gesichtslage. Das Kind wurde von der Mutter gestillt, beim Auftreten einer Gelbsucht am 2. Lebenstag wurde es auf ärztlichen Rat mit Buttermilch ernährt. Plötzlich begann eine Nackensteifigkeit, der Ikterus wurde rasch stärker. Der Stuhl war goldgelb. Der Hausarzt gibt an, schon am 3. Tage sei im Harn, der etwas dunkel aussah, Bilirubin nachzuweisen gewesen. Er gab am 16. 12. 5 ccm Mutterblut, am 17. 12. 10 ccm Vaterblut und 5 ccm Campolon.

Am 18. 12. 37 wurde das Kind in die Klinik gebracht, es wog 2790 g. Der Junge war kräftig und gut entwickelt. Es bestand ein sehr starker Ikterus, der einen Stich ins Grünliche besaß. Ferner war eine mäßige Nackensteifigkeit mit Opisthotonus zu finden. Die Leber war  $1\frac{1}{2}$  Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel. Im Harn war Urobilinogen nachweisbar, die Bilirubinprobe fiel negativ aus. Das auf 4,4 Einheiten erhöhte Serum-bilirubin gab eine direkte und indirekte Diazoprobe.

Blutbild am 18. 12. (7. Lebenstag): Hgb. 90%, Ery. 3920000, Leuko. 19000. Stabk. 1%, Segmentk. 47%, Eos. 3%, Mono. 4%, Lympho. 45%.

Gelegentlich kam es zu Fieberattacken, für die keine Ursache zu finden war. Der Ikterus blaßte allmählich ab. Die Leber wurde im Laufe der Zeit langsam kleiner, zuletzt überlagte sie den Rippenbogen nur noch um  $\frac{1}{2}$  Querfinger. Am 3. 1. 38 entließen wir das Kind mit einem leichten Ikterus und einem mäßigen Opisthotonus.

Bis zum 10. 3. nahm das Kind gut im Gewicht zu, dann erfolgte ein Gewichtsstillstand. Das Kind schlief nicht mehr, es bäumte sich auf. Der Stuhlgang war angehalten.

Am 1. 4. 38 wurde das Kind erneut in die Klinik aufgenommen. Es wog jetzt 4620 g. Es bestanden der Opisthotonus und wechselnde Nackensteifigkeit; die Extremitäten waren spastisch, dabei ließ sich aber zeitweise der Spasmus mit Leichtigkeit überwinden, um dann

erneut einzusetzen. Die Reflexe waren sehr lebhaft. Eine mimische Starre der Gesichtsmuskulatur war unverkennbar, besonders an den Nasolabialfalten war keine Bewegung zu sehen. Das Kind schielte, und es besaß einen hydrocephalen Blick. Die Stimme war heiser. Eine Lumbalpunktion am 1. 4. ergab einen klaren Liquor unter erhöhtem Druck ohne Eiweiß- oder Zellvermehrung, der Zucker war auf 95 mg% erhöht, Blutzucker 105 mg%. Eine 2. Lumbalpunktion am 18. 4. ergab dasselbe Liquorbild, Zucker 98 mg%. Die Goldsol- und Mastixkurven verliefen normal. Angelegte Kulturen blieben steril. Auch während des 2. Klinikaufenthaltes kam es zu gelegentlichen Fiebersteigerungen. Am 13. 4. begann eine Otitis links, die eine Paracentese erforderlich machte, die Paracentese mußte nach einigen Tagen auch am rechten Ohr ausgeführt werden.

Blutbild am 4. 4. 38: Hgb. 74%, Ery. 4060000, Leuko. 11800. Differentialblutbild o. B. Ein Blutbild am 23. 4. zeigte das gleiche Bild.

Es wurden 3 Transfusionen mit insgesamt 490 ccm Blut vorgenommen. Außerdem erhielt das Kind Campolon, Vogan, Cebion, Vigantol, Protosil und Taurolin.

Am 8. 5. 38 entließen wir das Kind. Dauernd bestand der Opisthotonus, das KERNIGsche Zeichen war positiv. Mitunter war ein Strabismus zu bemerken. In fieberfreien Perioden konnte der Kopf nach vorn gebeugt werden, ohne daß das Kind Schmerzen äußerte. Das Kind lachte dann und trank mit gutem Appetit. Vor neuen Fieberattacken bohrte es mit dem Kopf in den Kissen und war unruhig. Manchmal kam es während der Fieberperioden zu stereotypen Bewegungen mit Vorstrecken der Zunge. Das Kind war dann zeitweise ganz steif. Das Fieber stieg manchmal bis 42°. Ferner sind noch starke Schweißeproduktionen bemerkenswert.

Nach der Entlassung am 10. 5. traten Pusteln auf, die sich rasch über den ganzen Körper ausbreiteten. Das Kind wurde wieder unruhig und weinerlich. Darum erfolgte am 15. 8. 1938 eine erneute Aufnahme. Das Kind litt an Windpocken. Nachdem die Varicellen abgeheilt waren, wurde es am 21. 5. entlassen.

Wegen der körperlichen und geistigen Unterentwicklung und wegen des hydrocephalen Blicks wurde eine Quecksilberschmierkur begonnen. Eine Woche später sah der Harn rotbraun aus. Nach dem Einschiern soll das Kind wie tot dagelegen haben, die Haut sah blauschwarz aus. Trotzdem wurde von der Mutter die Schmierkur fortgesetzt. Da der Zustand aber immer bedrohlicher wurde, erfolgte eine Klinikaufnahme am 30. 5. 38.

Das Kind sah verfallen aus, hatte einen sehr starken Ikterus. Es bestand Nasenflügelatmen, über allen Lungenabschnitten waren mittelblasige, zum Teil klingende Rassengeräusche zu hören. Die Leber war 2 Querfinger unter dem Rippenbogen zu fühlen. Im Harnsediment fanden sich Erythrocyten und granulierte Zylinder. Die Temperatur betrug 40,4°. Es wurde Campolon injiziert, außerdem intravenös Traubenzucker. Wegen Aussetzens der Atmung bekam der Junge Lobelin und Coramin. Da das Hämoglobin stark absank — es betrug am 6. 6. nur 19% —, wurde eine Transfusion von 215 ccm vorgenommen. Von dieser Zeit an besserte sich der Allgemeinzustand, und der Harn wurde frei. Der Ikterus blaßte ab und verschwand schließlich vollständig. Es blieb der Opisthotonus und das Bohren mit dem Kopf sowie eine gewisse Nackensteifigkeit. Am 18. 6. 38 entließen wir das Kind.

Nach der Entlassung ist das Kind zufriedenstellend gediehen. Mitte Juli 1938 erfolgte plötzlich nach einer Mahlzeit der Tod, ohne daß die Mutter eine Ursache angeben konnte. Eine Sektion fand nicht statt.

Für die Deutung des beschriebenen Krankheitsbildes erinnern wir zunächst daran, daß schon ein Kind der Eltern in den ersten Lebenstagen einer schweren Gelbsucht erlegen war. Das nächste Kind, unser Patient Werner, machte gleichfalls eine sehr starke Gelbsucht durch mit Ausscheidung von Bilirubin durch den Harn. Eine Vermehrung der Erythroblasten wurde nicht gefunden, aber das Blutbild konnte erst am 7. Lebenstag angefertigt werden. Nach Abklingen des Ikterus blieb ein Symptomenkomplex, der an eine cerebrale Affektion denken läßt. Das Auffallendste war ein starker Opisthotonus mit wechselnder Nackensteifigkeit und Spasmen. Nach dem klinischen Bild ist eine extrapyramidale Bewegungsstörung durchaus wahrscheinlich. Während einer Quecksilberschmierkur rezidierte die Gelbsucht, aber das Kind erholte sich wieder. Es starb dann

plötzlich; da es außerhalb von Breslau wohnt, konnte eine Sektion nicht vorgenommen werden. Wir möchten jedoch an einen Kernikterus infolge eines Icterus gravis familiaris denken.

In dieser Ansicht werden wir bestärkt durch die weitere Beobachtung der Familie P. Als im Juni 1939 die Mutter erneut schwanger wurde, suchte sie die Klinik auf mit der Frage, was sie denn tun könne, um einer neuerlichen Gelbsucht vorzubeugen. Auf Grund des Schrifttums entschlossen wir uns zu dem Versuch einer Leberprophylaxe. Die Mutter erhielt während der Gravidität Campoloninjektionen, insgesamt wurden 72 Ampullen zu 2 ccm gegeben. Da die Ampulle etwa 500 g Frischleber entspricht, sind während der Gravidität 36000 g Frischleber als Campolon injiziert worden. Die Mutter gibt nun an, daß sie während

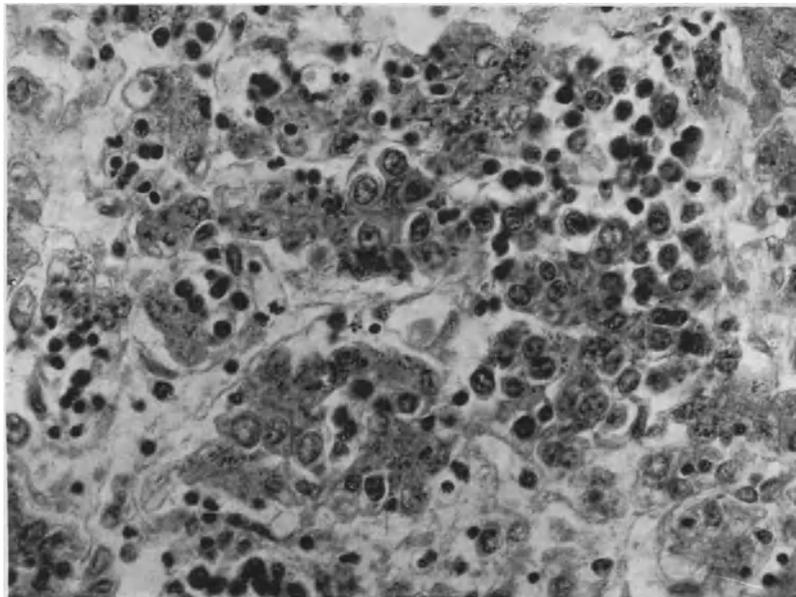


Abb. 3. Leber mit Blutbildungsherden (Hämatoxylin-Eosin).

der Schwangerschaft stark unter Durst gelitten habe, ebenso wie bei den beiden letzten Graviditäten, während bei dem ersten, dem gesunden Kind, ihr ein solcher Durst nicht aufgefallen sei. Die Schwangerschaft verlief normal. Die Mutter hatte keinerlei Beschwerden, ihr Blutbild blieb stets in Ordnung. In den ersten Tagen des April 1940 wurde der Leibumfang rasch stärker. Am 14. 4. erfolgte die Geburt eines kräftigen Jungen, der 3750 g wog. Das Fruchtwasser war nach den Angaben des behandelnden Arztes nicht vermehrt, die Placenta normal. Die Geburt erfolgte in einer Stadt außerhalb von Breslau. Nach der Geburt wollte das Kind nicht atmen, trotz aller Reize setzte die Atmung nicht ein. Nach 20 Minuten schlug auch das Herz nicht mehr. Das Wochenbett der Mutter verlief normal.

Am 15. 4., 36 Stunden nach dem Ableben, wurde von dem Vater das tote Kind in die Klinik gebracht, damit nachgesehen würde, woran das Kind gestorben sei. Im Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. STAEMMLER) wurde am gleichen Tag die Sektion vorgenommen.

Äußerlich machte das Kind einen normalen Eindruck. Beim Durchschneiden der Haut fiel jedoch eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung der Unterhaut auf. Die Fettschicht war deutlich ikterisch gefärbt. In den Pleurahöhlen und im Herzbeutel war keine vermehrte Flüssigkeitsansammlung zu bemerken, im Abdomen fanden sich etwa 20 ccm einer gelblichen Flüssigkeit.

Die Dura mater des Gehirns war fest mit dem knöchernen Schädel verwachsen. Im rechten Tentorium cerebelli fand sich ein oberflächlicher 3 mm langer Riß. Die weichen Hirnhäute waren o. B. Die Konsistenz des Gehirns war weich, die Furchen und Windungen regelrecht. Schnittflächen und Ventrikel o. B. Ebenso die Hirnbasisarterien o. B. Die Nebenhöhlen des Schädels waren frei. Tonsillen und Zunge o. B. Die Lungen waren von luftkissenartiger Konsistenz, ihre Schnittflächen hellrot. Die Herzhöhlen waren gehörig weit, die Klappen und Kranzarterien o. B., das Myokard fest und fleischrot. Der Ductus Botalli stand in Verbindung mit der Arteria pulmonalis, die Öffnung war kleinbleistift dick. Die Konsistenz der Leber war fest, die Schnittfläche dunkelbraun, die Läppchenzeichnung undeutlich. Gallenwege o. B. Die Milz war stark vergrößert, ihre Oberfläche glatt, ihre

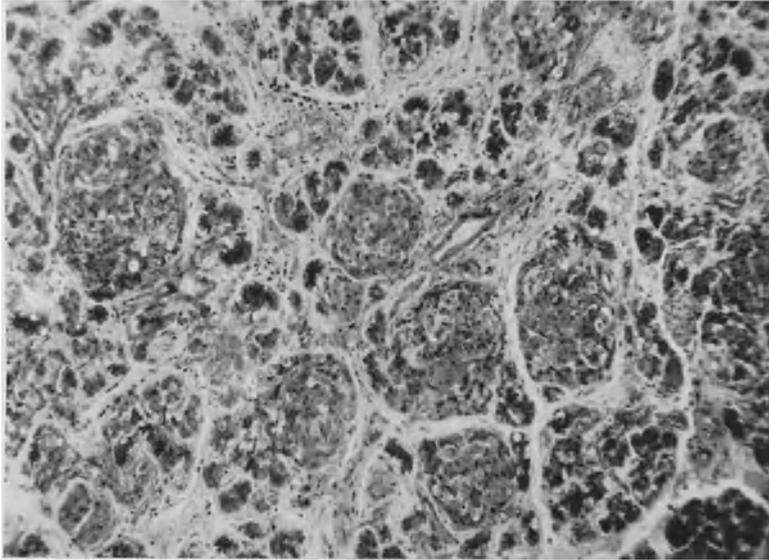


Abb. 4. Pankreas mit Riesensinseln (Azanfärbung).

Konsistenz fest, die Schnittfläche dunkelrot. Im Pankreas war eine deutliche Läppchenzeichnung erkennbar. In den festen Nebennieren war eine Rinden- und Markzone deutlich zu unterscheiden. Sonst innere Organe o. B.

Mikroskopische Untersuchung:

*Leber.* Es besteht eine hochgradige Blutbildung erythroblastischer Art, die Herde bestehen aber auch aus Myelocyten und Myeloblasten. Die Leberzellbalken sind zum Teil von den Blutbildungsherden durchwuchert. In den Leberzellen und in den Sternzellen findet sich gelbbraunliches Pigment in punktförmiger Ablagerung. Bei der Eisenfärbung sieht man in den Leberzellen, in geringerem Grade auch in den Sternzellen, Eisenpigment, daneben ein bräunliches Pigment. Bei der Glykogenfärbung erweisen sich die Leberzellen vollgestopft mit Glykogen. Die Gallencapillaren sind gelegentlich durch Blutbildungsherde unterbrochen, sie sehen teilweise gebuchtet aus. Gallenthromben sind nicht zu finden (Abb. 3).

*Milz.* In der Milzpulpa und vorwiegend in den Sinus sieht man reichlich Blutbildungsherde, die wieder vorwiegend aus Erythroblasten bestehen. Ihre Zahl ist geringer als in der Leber. Die Follikel sind nicht deutlich erkennbar. Eine vermehrte Eisenansammlung besteht in den Reticulumzellen.

*Pankreas.* Die LANGERHANSschen Inseln sind stark vermehrt, ihre Größe übertrifft die Norm mitunter um das Dreifache. Neben solchen Riesensinseln sind auch normale Inseln zu sehen. Die Kerne der Inselzellen sind verschieden groß, ihre Färbbarkeit ist recht unterschiedlich. Im Plasma der Inselzellen erkennt man eine feine Granulierung (Abb. 4).

*Lymphknoten.* In den Lymphknoten besteht eine mäßige, aber deutliche Vermehrung von Blutbildungsherden.

*Muskulatur.* Im Herzmuskel ist das Glykogen stark vermehrt, besonders unter dem Endokard. Auch in der Muskulatur der Zunge und in der Bauchmuskulatur besteht eine Glykogenvermehrung. Die Muskelfasern sind breit, teilweise geschlängelt. Besonders in den geschlängelten Muskelfasern tritt die Glykogenvermehrung hervor. Das Glykogen lagert in einzelnen Körnchen und in großen breiten Schollen. Weniger stark ist die Glykogenablagerung in der Muskulatur des Zwerchfells und des Rückens (Abb. 5).

In Lunge und Nieren ist keine vermehrte Eisen- oder Glykogenablagerung zu finden. Blutbildungsherde sind nicht zu sehen.

Das Knochenmark ist zellreich mit Vorwiegen der Erythropoese.

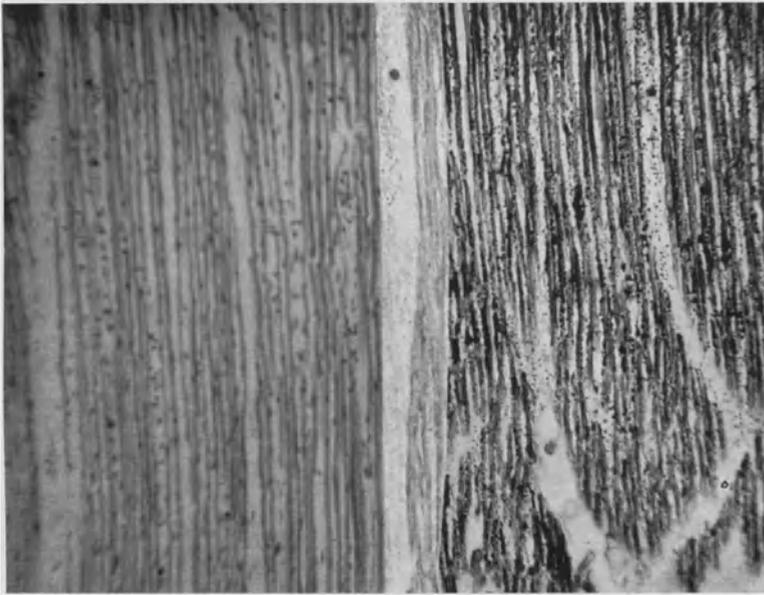


Abb. 5. Muskulatur. Links normales Neugeborenes, rechts Kind mit Hydrops (Bestsche Karminfärbung).

Nachdem den Eltern schon 2 Kinder an einer schweren Gelbsucht gestorben waren, kam es zur Geburt eines hydropischen Kindes, obwohl in der Gravidität eine Leberprophylaxe bei der Mutter versucht wurde. Die Wassersucht des Kindes war nicht sehr ausgesprochen. Es bestand aber ein deutlicher Ikterus der Unterhaut und der Leber. In Leber, Milz und Lymphknoten fanden sich ausgedehnt und vermehrt Blutbildungsherde mit Erythroblasten. An der Diagnose einer Erythroblastosis fetalis ist ein Zweifel nicht möglich. Auf die Vergrößerung und Vermehrung der Pankreasinseln und auf die Glykogenspeicherung in der Herz- und Skelettmuskulatur werden wir später eingehen.

**Klinik.** Die Geschichte des Hydrops congenitus universalis beginnt mit der Veröffentlichung von SCHRIDDE aus dem Jahre 1910. Die angeborene Wassersucht war wohl schon früher bekannt. Nach BALLANTYNE hat HIPPOKRATES das Krankheitsbild gekannt. 1810 beschrieb OSIANDER in Göttingen solche Fälle. JAKESCH hat 1878 einen Hydrops congenitus mitgeteilt, er hielt die Krankheit für eine fetale Leukämie.

SCHRIDDE charakterisierte die allgemeine angeborene Wassersucht folgendermaßen: „Die Kinder weisen ein allgemeines, sehr starkes Ödem auf, das in hervorragendem Maße die oberen und unteren Extremitäten betrifft, daneben aber auch das ganze übrige Unterhautzellgewebe des Körpers, so besonders auch des Kopfes, ergriffen hat. — Zudem zeichnen sich die Placenten dieser Neugeborenen, wie auch die Nabelschnur, durch eine sehr auffällige, sehr ödematöse Schwellung aus.“ Er berichtet weiter von Ascites, von Pleura- und Perikarderguß.

**Pathologische Anatomie.** Neben der allgemeinen Wassersucht kam nach RAUTMANN die Vermehrung der Blutbildungsherde immer stärker zur Beachtung. Besonders in der Leber, aber auch in der Milz und in anderen Organen sieht man herdförmig angeordnet jugendliche Blutzellen. In einigen Fällen überwiegen die jugendlichen weißen Zellen, in der Mehrzahl der Beobachtungen treten jedoch die Erythroblasten in den Vordergrund. Dazwischen gibt es Übergangsbilder mit gleichmäßiger Beteiligung beider Zellarten. Leber und Milz sind dadurch vergrößert. Ihre Schnittfläche erscheint mehr oder weniger rot gefärbt. Die Konsistenz der Organe ist fest.

In Milz und Leber sieht man beim Hydrops congenitus recht oft eine starke Hämosiderose. Das Eisen lagert in den Pulpazellen der Milz, im Bereich der Leber sind die Sternzellen meist stärker beteiligt als die Leberzellen. Es fehlt aber nicht an Veröffentlichungen, in denen keine Eisenablagerung gefunden wurde. Nach SALOMONSEN, der 5 Fälle untersuchen konnte, gleichen die Eisenbefunde von Leber und Milz denen von normalen Kindern gleichen Alters. SALOMONSEN kann also in der Hämosiderose keinen entscheidenden Beweis für einen primären toxischen Blutzerfall beim Hydrops congenitus erblicken.

In der Leber sieht man nur selten Gallenthromben oder Gallenzylinder. Aber das Auftreten von Gallenpigment in den Leberzellen wird oft erwähnt. Die Vermehrung von Gallenpigment stellt Beziehungen her zwischen dem Icterus gravis und dem Hydrops congenitus. Über Gallenzylinder berichten u. a. PETERS, STORK, RUNGE, SALOMONSEN, DE LANGE.

Durch die zahlreichen Blutbildungsherde in der Leber werden die Leberzellbalken auseinandergedrängt. Die Leberzellen erscheinen mitunter verkleinert, ihre Kerne sind oft blaß.

**Blutbild.** Das Blutbild enthält in großer Menge Erythroblasten mit basophilem Protoplasma. Da die meisten Kinder tot zur Welt kommen oder bald nach der Geburt sterben, hat man selten Gelegenheit, während des Lebens ein Blutbild anzufertigen. Bei SALOMONSEN, dessen 3. Fall 6 Stunden lebte, ergab sich: Hämoglobin 81%, Erythrocyten 3765000. Unter den 123700 kernhaltigen Zellen fanden sich 49% Erythroblasten = 60613 im Kubikmillimeter = 1,6% der Erythrocyten. Im weißen Blutbild sah man Myeloblasten und Myelocyten. Auch PARADISO und GRILLO konnten intra vitam ein Blutbild ansehen. Das Hämoglobin betrug 120%, die Erythrocytenzahl 3500000, Leukocyten 5650. Es waren 18650 Erythroblasten zu zählen. Dies Kind starb nach 46 Stunden. Soweit ich die Literatur überblicke, ist dies Kind am längsten am Leben geblieben.

Unter 75 Fällen von Hydrops universalis congenitus, über die PETERS eine ausreichende Beschreibung finden konnte, wurden nur 13 Kinder als ausgetragen

bezeichnet. Die meisten Kinder kommen als Frühgeburten zur Welt. Das Minus betrifft mehr die Länge als das Gewicht, wie es bei der starken Wassersucht erklärlich ist.

Die Intensität der Vermehrung von Blutbildungsherden hat RAUTMANN in seiner Bezeichnung „fetale Erythroblastose“ ausdrücken wollen. Für ihn stand im Vordergrund des Krankheitsbildes die kernhaltige rote Blutzelle. Schon in der Einleitung haben wir darauf hingewiesen, daß Erythroblasten nur ein Symptom und keine Krankheit zu sein pflegen. Durch RAUTMANN war die Erythroblastose überwertet worden; es gibt Fälle von Hydrops congenitus ohne Vermehrung oder Wucherung der kernhaltigen roten Blutkörperchen.

**Hydrops ohne Erythroblastämie.** Der schon zitierte Fall von PASACHOFF und WILSON verlief ohne Erythroblastose, obwohl ein Hydrops congenitus bestand. Auch C. DE LANGE berichtet über eine Erythroblastosis fetalis maxima ohne Hydrops congenitus. SALOMONSEN teilte 1936 zwei Fälle von vorübergehender Erythroblastämie mit, die Kinder blieben am Leben. Bei dem 1. Fall wurde das Kind normal geboren, es lag ein erhebliches Hydramnion vor. Das Kind wog 3720 g und war nur 47 cm lang. Die Haut war dick, schwammig und gedunsen. Ödeme ließen sich nicht nachweisen, es blieben keine Dellen stehen. Da das Gewicht für die Größe des Kindes sehr hoch erscheint, ist wohl eine vermehrte Wasseransammlung bei dem Patienten zu vermuten. Ähnlich liegt die zweite Beobachtung von SALOMONSEN. Wir möchten einen verkappten Hydrops annehmen. Das Wasser mag in den Fällen von SALOMONSEN nicht intercellulär gelegen haben, dadurch fehlten nachweisbare Ödeme. Nach der Schilderung ist eine vermehrte intracelluläre Wasseransammlung möglich wie bei Myxödem.

**Veränderungen am Pankreas.** Einen neuen Gesichtspunkt in die ganze Frage der angeborenen allgemeinen Wassersucht brachte 1938 LIEBEGOTT. Er untersuchte in mehreren Fällen von Hydrops congenitus universalis das Pankreas, und er stellte eine Vermehrung und Vergrößerung der LANGERHANSschen Inseln fest. Ferner fand er eine hochgradige Speicherung von Glykogen in Leber, Nieren, Skelettmuskulatur, vor allem im Herzmuskel. Ein vergrößertes Herzgewicht hatte man schon sehr oft bei Hydrops congenitus gefunden. Man hatte die Herzhypertrophie mit der erhöhten Wasseransammlung erklärt.

Noch interessanter werden LIEBEGOTTS Beobachtungen dadurch, daß er im Freiburger Institut Fälle von SCHRIDDE untersuchen konnte. Auch hier ergab sich die Glykogenspeicherung und die Hyperplasie der LANGERHANSschen Inseln. Auf der 31. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1938 konnte LIEBEGOTT seine Mitteilungen erweitern. Er hatte Gelegenheit, zweieiige gleichgeschlechtliche Zwillinge mit allgemeiner Wassersucht zu sezieren. Neben den sonst üblichen histologischen Veränderungen konnte er wiederum die Glykogenspeicherung feststellen.

Auch in unserem eigenen Fall sahen wir eine Glykogenspeicherung und die Hyperplasie und Hypertrophie der Inseln im Pankreas.

Im folgenden Jahr untersuchte E. BENECKE 2 Fälle von Icterus gravis familiaris. Neben den gewohnten Blutbildungsherden usw. fand er ungewöhnlich große und zahlreiche Inseln im Pankreas sowie Glykogenreichtum des Herzmuskels und des Zwerchfells. Also auch beim Icterus gravis der Befund eines Hyperinsulinismus und der Glykogenspeicherung.

Wir haben stets, wenn wir bei Neugeborenen einen auffälligen Organbefund mitteilten, uns danach gefragt, wie es mit der Entwicklung des betreffenden Organs stände. Und so wollen wir auch an dieser Stelle kurz auf die Entwicklung des Pankreas und auf die Glykogenverhältnisse im intrauterinen Leben eingehen.

Die Bauchspeicheldrüse bleibt bis zum 6. Monat des intrauterinen Lebens sehr klein. Es bilden sich nun die sezernierenden Zellen, dadurch nimmt das Gewicht zu. Vergleicht man das Gewicht des Pankreas mit dem Lebergewicht, so findet man, daß die Leber bei einer Frucht von 6 Monaten das Pankreas um das 58fache übertrifft, bei einem Kind, das im 8. Monat zur Welt kam, betrug der Unterschied das 56fache (ASSMANN). Bei 4 Neugeborenen wog die Leber jedoch nur 26—36mal soviel wie das Pankreas. Die Bauchspeicheldrüse wächst also gegen Ende der Schwangerschaft sehr viel stärker als die Leber.

Nach NAKAMURA ist die Zahl der LANGERHANSSchen Inseln beim Neugeborenen größer als beim Erwachsenen, und zwar absolut und relativ gesehen. SCAMMON macht etwas andere Angaben; er spricht nur von einer relativen Vermehrung der Inseln beim Neugeborenen gegenüber dem späteren Leben.

Während der ersten 3 Lebensmonate nimmt das Pankreas im Gewicht nicht zu. WETZEL bringt im Handbuch der Anatomie des Kindes eine Tabelle von HARTGE, nach der das Pankreasgewicht bei Neugeborenen im Durchschnitt 2,63 g beträgt, beim Kind von 2—3 Monaten 2,64 g. Die Zahl der LANGERHANSSchen Inseln erfährt bis zum 4. Lebensjahr einen starken Rückgang. Nach WILMS beträgt ihre Zahl im Kopf- und Schwanzteil der Bauchspeicheldrüse in der betreffenden Zeit nur noch  $\frac{4}{5}$  der Anzahl beim Neugeborenen, pro Quadratmillimeter gerechnet.

LIEBEGOTT hat bei Kindern mit angeborener allgemeiner Wassersucht eine Vermehrung der LANGERHANSSchen Inseln über die an sich schon große Zahl von Inseln im Pankreas des Neugeborenen hinaus gefunden. Dadurch ist ein Hyperinsulinismus wahrscheinlich, er manifestiert sich als Glykogenspeicherung.

**Fetale Glykogenspeicherung.** Das Glykogen tritt in der Leber von Feten erstmalig im 3. Monat auf, es findet sich spärlich in den Leberzellen. Erst vom 6. Fetalmonat ab sieht man eine reichlichere Glykogeneinlagerung. Der Kohlehydratstoffwechsel wird vom 2. bis zum 7. Fetalmonat anscheinend von der Lunge gesteuert, denn in ihr sieht man die größten Glykogenmengen. Die Leber übernimmt erst vom 6. bis 7. Monat ab die Glykogenspeicherung, bis zu dieser Zeit ist sie vorwiegend mit der Blutbildung beschäftigt (SZENDI). Im allgemeinen enthalten die Organe des Fetus mehr Glykogen als später, wenigstens hat man diesen Eindruck nach den histologischen Bildern. Der Glykogengehalt der Leber beträgt im 4. Fetalmonat 0,8%, bei reifen Neugeborenen rund 2% (ECKSTEIN-ROMINGER).

Bei der Bewertung der Glykogenmengen in Organen muß man zurückhaltend sein, wenn man Neugeborene untersucht. Beim älteren Kind und beim Erwachsenen verschwindet postmortal das Glykogen rasch infolge von Glykogenolyse. Wir kennen aber bei Kindern ein Krankheitsbild, bei dem die postmortale Glykogenolyse ganz ausbleibt oder nur sehr gering ist, die Glykogenspeicherungskrankheit (v. GIERKE). Genau so wie das Glykogen bei dieser Erkrankung verhält sich das fetale Glykogen, auch dieses Glykogen ist stabil.

Man ist zunächst geneigt, die Stabilität auf einen Mangel an diastatischem Ferment zurückzuführen. Aber für die Glykogenspeicherungskrankheit ist eine normale Menge und Wirksamkeit der Diastase *in vitro* sichergestellt. Ausführlich ist 1938 von SIEGMUND über diese Fragen referiert worden.

Das Glykogen des Fetus unterscheidet sich auch funktionell vom Erwachsenenglykogen dadurch, daß es durch Kälte und Adrenalin nicht mobilisiert werden kann (VAN CREVELD). Postnatal sind zur Glykogenmobilisierung relativ größere Mengen Insulin notwendig als später.

Wir haben uns die Frage vorgelegt, ob vielleicht beim Neugeborenen ein Mangel an Diastase nachweisbar ist, der die Veranlassung zur Glykogenstabilität sein könnte. Es wurden im Nabelschnurblut Bestimmungen nach der Methode von WOHLGEMUTH vorgenommen. Dabei fand ich Diastase in Nabelschnurblut:

Durchschnitt	Maximum	Minimum
32	64	16 Einheiten.

Die Diastasewerte liegen beim Neugeborenen im Bereiche der Norm.

Bei der Glykogenspeicherungskrankheit hat man nach einem andersartigen Glykogen gesucht, es aber nicht nachweisen können, bei Neugeborenen sind solche Untersuchungen meines Wissens nicht ausgeführt. v. GIERKE meinte, bei der von ihm beschriebenen Krankheit handele es sich um ein Erhaltenbleiben fetaler Verhältnisse.

Auch beim Winterschlaf der Tiere sieht man eine Glykogenspeicherung bei verminderter Adrenalinausschüttung. Als Gegenstück kann man die erhöhte Adrenalinresistenz des Neugeborenen ansehen (VAN CREVELD), die sich im Verhalten des Blutzuckeranstiegs und der Glykogenmobilisierung äußert. Der Befund weist auf Verknüpfung von Winterschlaf und fetalem Leben hin. Es gibt noch andere Parallelen, man denke nur an den Sauerstoffmangel.

Nach unserer Auffassung liegt beim *Hydrops congenitus universalis* der Neugeborenen ein Persistieren fetaler Verhältnisse hinsichtlich des Glykogenstoffwechsels vor, ebenso wie bei der Blutbildung und bei der Vermehrung der Pankreasinseln. Ob noch Beziehungen zu dem fetalen Hämoglobin (BRISCHOFF) bestehen, wäre zu klären. Es lohnte sich vielleicht, bei einem Kind mit Glykogenspeicherungskrankheit einmal nach fetalem Hämoglobin zu suchen.

Die Ödeme bei der angeborenen allgemeinen Wassersucht erklärt LIEBEGOTT hormonal, er denkt dabei an die Insulinödeme der Diabetiker. Ob überhaupt die Pankreasveränderungen eine Zentralstellung einnehmen, werden wir später im Zusammenhang mit den Ursachen zu besprechen haben.

Bei der Stabilität des fetalen Glykogens ist die Hämoglykolyse im Nabelschnurblut vielleicht zu beachten. Wenn man das Blut eines Erwachsenen oder älteren Kindes *in vitro* konserviert, so kommt es zu einem Abfall des Blutzuckers; diesen Vorgang nennen wir Hämoglykolyse. In einer früheren Arbeit habe ich auf den Einfluß der Temperatur und der Art der Konservierung hingewiesen, die Zellzahl und Zellart der Blutkörperchen spielt ebenfalls eine Rolle. Es ergab sich damals für Erwachsenenblut, daß binnen 48 Stunden in Citratblut bei 37° der Zuckergehalt von 85 mg% auf 10 mg% abfiel. Bei meinen Untersuchungen über die Hämoglykolyse im Nabelschnurblut war der Abfall des Zuckergehaltes viel rascher. Schon innerhalb von 6 Stunden wurden 10 mg% erreicht bei einem

Ausgangswert von 98 mg%. In einer Reihe von Versuchen ergab sich, daß die erhöhte Glykolyse in Nabelschnurblut regelmäßig zu finden ist. Wir glauben, daß die starke Glykolyse ein Ausdruck des starken Wachstums ist; WARBURG sieht die Glykolyse als für das Wachstum notwendig an, er sagt: „Ohne Glykolyse kein Wachstum.“ Die Folge der starken Glykolyse ist eine Vermehrung von Milchsäure im Blut. Aus einer Gegenüberstellung von GYÖRGY ergibt sich, daß der Säugling im 1. Lebensvierteljahr im Vollblut 18—19 mg% Milchsäure besitzt, der Erwachsene dagegen nur 10,2 mg%. Es lohnte sich wohl, bei Kindern mit einem Icterus gravis oder einem Hydrops universalis congenitus die Milchsäure im Blut zu bestimmen und die Hämoglykolyse zu verfolgen.

Eine ausführlichere Veröffentlichung über die Hämoglykolyse im Nabelschnurblut ist an anderer Stelle vorgesehen. An dieser Stelle sollte nur darauf hingewiesen werden, daß vielleicht zwischen der Stabilität des fetalen Glykogens und der erhöhten Glykolyse bei der Geburt Beziehungen bestehen.

### 5. Familiarität und Erbllichkeit.

**Geschlecht.** Das Geschlecht spielt bei den fetalen Erythroblastenkrankheiten keine Rolle. Es gibt Familien, in denen nur Mädchen oder nur Knaben erkranken. In anderen Familien werden die Kinder ohne Rücksicht auf ihr Geschlecht befallen.

**Rasse.** Auch eine rassenmäßige Begrenzung läßt sich nicht feststellen. Über Icterus gravis und Neugeborenenanämie sowie den Hydrops congenitus universalis wird aus allen Ländern der Welt berichtet. In Europa sind die Krankheitsbilder in Deutschland, Österreich, Schweiz, Holland, Schweden, Polen, Frankreich, England u. a. gesehen worden. Es gibt auch Beschreibungen aus Japan (FUJIMORI) und China (KU und LI). In den Vereinigten Staaten von Nordamerika sieht man die Krankheiten anscheinend sehr häufig; auch unter den Eingewanderten kommen sie vor. ABT berichtete über eine italienische und eine russische Familie. Endlich sind auch Negerkinder nicht verschont (ANDREWS und MILLER, PASACHOFF und WILSON).

**Familiarität.** Das familiäre Vorkommen der 3 Erythroblastenkrankheiten hat im Laufe der Jahre immer stärker die Aufmerksamkeit auf sich gezogen. In den vorhergehenden Abschnitten haben wir darauf hingewiesen, daß kein Symptom mit absoluter Regelmäßigkeit vorkommt. Die Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen kann fehlen, eine Anämie ist nicht obligat. Für Beziehungen der 3 Krankheitsbilder zueinander gewann ihr auffälliges familiäres Auftreten darum immer mehr an Interesse und Gewicht.

Es gibt zunächst einmal Familien, in denen eine der 3 Erythroblastenkrankheiten allein vorkommt. So sind bei WIENSKOWITZ 2 aufeinanderfolgende Kinder an einer angeborenen allgemeinen Wassersucht sofort nach der Geburt gestorben. SEGAR und STOEFFLER berichten über 3 Kinder einer Familie mit Neugeborenenanämie. Bei BONAR und SMITH sind 2 Kinder an einer Neugeborenenanämie ohne Ikterus erkrankt, die Mutter hatte außerdem ein Kind durch Nabelblutung verloren, ferner hatte sie 4 Aborte und Frühgeburten.

Die Polyletalität in den Familien mit fetalen Erythroblastenkrankheiten ist auffallend. Sehr oft finden sich in den Krankengeschichten Hinweise auf Fehlgeburten, Tot- und Frühgeburten. Man könnte daran denken, daß die aus-

lösende Ursache der Erythroblastenkrankheiten sich in diesen Fällen früher oder stärker ausgewirkt hat. Das 1. Kind wird recht häufig von den Krankheiten verschont. In seiner Arbeit über die Erythroblastose der Neugeborenen als Familienkrankheit hat PACHE 1938 tabellarisch die Verteilung auf gesunde und kranke Nachkommen dargestellt. Es ergab sich, daß mit steigender Geburtennummer die Häufigkeit der Erkrankungen zunahm. Aber es gibt auch Beschreibungen, in denen schon das 1. Kind erkrankt war, so z. B. von KOVACS für den Hydrops congenitus.

**Alternierendes Auftreten.** In dem alternierenden Auftreten der 3 Erythroblastenkrankheiten in einer Familie ist eine weitere Stütze für ihre Zusammengehörigkeit zu erblicken. In unseren eigenen Krankengeschichten haben wir Icterus gravis und Hydrops congenitus in der Familie P. gesehen, bei der Familie Z. waren Neugeborenenanämie und Icterus gravis aufgetreten.

Über das Vorkommen von Hydrops congenitus universalis und Icterus gravis in einer Familie haben u. a. PLAUT, v. GIERKE, STORK, DE LANGE, SALOMONSEN, PETERS, KING, BOCK, BEKER und VAN GELDER, PÉHU, DIAMOND, BLACKFAN und BATY berichtet. Mitunter hat man sogar alle 3 Krankheiten in einer Familie gesehen (OEBERIUS-KAPTEYN, MACKAY und O'FLYNN). Die Kombination von schwerer Gelbsucht mit Neugeborenenanämie wird auch angetroffen, die Grenzen sind oft schwer zu ziehen, weil manchmal postiktterisch die Anämie in Erscheinung tritt. Es ist dann Auffassungssache, ob man mehr auf den Ikterus oder die Anämie Gewicht legt. Selten ist das familiäre Zusammentreffen von Wassersucht und Neugeborenenanämie. Über einen solchen Fall von PASACHOFF und WILSON haben wir schon in dem Kapitel über die Neugeborenenanämie gesprochen.

**Erblichkeit.** Interessant sind einige Beobachtungen, die über das Auftreten von fetalen Erythroblastenkrankheiten aus verschiedenen Ehen der Eltern berichten. Bei ESCH sind aus der 1. Ehe der Mutter 2 gesunde Kinder hervorgegangen, aus der 2. Ehe stammen 5 Kinder mit Icterus gravis. Das 1. Kind einer Mutter war bei THOENES gesund, während aus ihrer 2. Ehe ein Kind mit Icterus gravis hervorging. Bei HILGENBERG waren 2 Kinder der 1. Ehe einer Frau gesund, das 3. Kind starb an einer Pneumonie mit 10 Monaten; in ihrer 2. Ehe hatte die Mutter 5 Geburten, die Kinder starben unter Krämpfen und Gelbsucht. In diesen 3 Krankengeschichten scheint also die Mutter die Krankheiten nur in einer Ehe zu übertragen, der schuldige Teil müßte das väterliche Erbgut sein. Dem steht aber eine Veröffentlichung v. GIERKES gegenüber, in der aus der 1. Ehe des Vaters 2 gesunde Kinder hervorgingen, in der 2. Ehe gebar seine Frau je 1 Kind mit Icterus gravis und Hydrops congenitus. Man kann solche Krankengeschichten nur mit einer gewissen Einschränkung als beweisend ansehen, weil regelmäßig die ersten Kinder der Ehen von fetalen Erythroblastenkrankheiten verschont blieben. Die Aussparung der ersten Kinder haben wir schon früher erwähnt.

Auf Grund einiger Veröffentlichungen hat es den Anschein, als ob die Erythroblastenkrankheiten erblich seien. Das gehäufte Auftreten in einer Familie ist nicht beweisend für die Heredität. Zur Erblichkeit sind Sippschaftserkrankungen und nicht nur Familienkrankheiten zu fordern. Die Erblichkeit wird in mancher Beziehung dadurch eingeschränkt, daß die meisten Kinder den Erythroblastenkrankheiten erliegen und sie nicht weiter zu übertragen vermögen.

1939 erwägt PACHE, ob es neben der familiären Form auch eine vererbte Erythroblastenkrankheit gibt. Er konnte eine Krankengeschichte mitteilen, in der ein Bruder der Mutter mit schwerer Gelbsucht und allgemeiner Wassersucht zur Welt gekommen war und gleich starb. Diese Mutter gebar ein Kind mit Hydrops, ein weiteres mit Icterus gravis. PACHE bringt dann noch 5 Stammbäume, die für eine direkte Vererbung sprechen (HONECKER, HOFFMANN und HAUSMANN, FORDYCE und MCAFEE, LIGHTWOOD und HAWKSLEY, BOSLER und WEITZ). Bei KLEINSCHMIDT waren in einer Familie 4 Kinder an Icterus gravis und 1 Kind an Hydrops gestorben, 2 Kinder eines Veters des Vaters waren ebenfalls einem Icterus gravis erlegen. Hierher gehört auch die Mitteilung von TSCHERNE. 2 Geschwister der Mutter waren an Wassersucht bzw. Icterus gravis gestorben. Das 1. Kind dieser Frau war gesund, das 2. litt an angeborener allgemeiner Wassersucht.

Die Vererbung der fetalen Erythroblastenkrankheiten kann nach den bisher vorliegenden Mitteilungen sowohl über den Vater wie über die mütterliche Seite gehen. Bei der kleinen Zahl von Veröffentlichungen und Krankheitsfällen läßt sich heute noch kein klares Bild gewinnen darüber, ob überhaupt eine Vererbung vorliegt, und ob die Krankheiten dominant oder recessiv vererbt werden. In einem gewissen Widerspruch zu den Vererbungsgesetzen steht das Verschontbleiben der ersten Kinder.

Für die Fragen der Erblichkeit sind immer Zwillingsuntersuchungen bedeutungsvoll. Die Zwillingsbefunde ergeben aber bei den fetalen Erythroblastenkrankheiten kein klares Bild. Unter 6 Zwillingspaaren, die teils eineiig, teils zweieiig gewesen sind, war stets ein Zwilling gesund; das andere Kind litt in 5 Fällen an einem Hydrops, einmal war es an Icterus gravis erkrankt (ANDREWS, HAMPSON, LAHM, OBERNDORFER, OPITZ, WOOLLEY).

In 20 Fällen waren beide Zwillinge erkrankt. 5 Paare hatten einen Hydrops, 8 Paare einen Icterus gravis, 2mal wird von Icterus gravis und Neugeborenenanämie berichtet. In 3 Fällen waren beide Zwillinge tot, in 2 Fällen gesund, die Zwillinge entstammten Familien mit Erythroblastenkrankheiten. Die Angaben über die Eineiigkeit sind recht ungenau. In manchen Fällen fehlt überhaupt die Geschlechtsangabe. Nur bei 6 Zwillingspaaren ist mit Sicherheit eine verschiedene Erbmasse angegeben, sie alle hatten die gleiche Krankheit (PACHE). Diese Befunde überraschen nicht, sie passen in das Gesetz der Serie, das über den fetalen Erythroblastenkrankheiten waltet.

Auch die Zwillingsuntersuchungen lassen also keine Schlüsse auf die Erblichkeit der fetalen Erythroblastenkrankheiten zu. Im Gegenteil, sie sprechen eher dafür, daß die Zwillinge nicht zwangsläufig erkranken müssen, selbst wenn sie eineiig sind.

1937 veröffentlichte MACKLIN eine Vererbungsstudie über die fetalen Erythroblastenkrankheiten. Auf Grund ihrer Untersuchungen, die sich auf Zwillinge, Verwandtenehen und statistische Analysen gründen, kam sie zu dem Schluß, daß die 3 Krankheiten Mutationen seien mit dominantem Erbgang. Ihre Arbeit verliert aber für unser Thema dadurch erheblich an Wert, daß sie unter der Anaemia congenita anscheinend die COOLEYSche Krankheit versteht. Denn sie spricht von einem rassischen Faktor bei der kongenitalen Anämie, der die Krankheit auf Griechen und Italiener beschränke. Wir rechnen aber die COOLEYSche

Krankheit, für die diese Angabe zutrifft, zu den infantilen Erythroblastenkrankheiten; wir beziehen sie nicht in den Kreis der fetalen Erythroblastenkrankheiten ein. Wir können daher MACKLINS Auffassung nicht übernehmen, die von einer dominant vererbten Mutation in den Familien mit fetalen Erythroblastenkrankheiten spricht.

### 6. Die Ursache der sog. fetalen Erythroblastenkrankheiten.

Bei der Frage nach der Ursache der sog. fetalen Erythroblastenkrankheiten ist zunächst darauf hinzuweisen, daß wir kein Symptom kennen, welches allen drei Krankheiten gemein ist. Es kann die Erythroblastose fehlen ebenso wie die Erythroblastämie, eine Anämie ist nicht obligat, auch die Familiarität wird bisweilen vermißt. Trotzdem hat man immer wieder den Eindruck, als gehörten die Krankheiten irgendwie zusammen. Das anatomische Bild veranlaßte v. GIERKE dazu, den Icterus gravis als die postnatale, den Hydrops congenitus als die fetale Form ein und derselben Krankheit anzusehen. Bei der angeborenen allgemeinen Wassersucht finden wir häufig gallige Ergüsse in den Körperhöhlen, andererseits äußern sich Störungen des Wasserstoffwechsels beim Icterus gravis oft als Ödeme. Zwischen der Neugeborenenanämie und der Gelbsucht gibt es fließende Übergänge.

Für die Entstehung hat man zwei Ursachen angenommen: exogene Schädigungen oder endogene Einwirkungen. Zu den Umweltfaktoren rechnen wir dabei infektiös-toxische oder ernährungsbedingte Momente, zu den endogenen Einwirkungen zählen die Theorien der Keimanomalie, der Hemmungsmißbildungen und die hormonalen Erklärungsversuche.

**Exogene Ursachen.** Unter den infektiösen Noxen scheidet die Lues in fast allen Fällen aus. Gelegentlich mag vielleicht einmal eine grippale Infektion im Spiele sein, wie es SCHMINCKE für seinen Fall annimmt. Häufig sind solche entzündliche Erkrankungen aber nicht die Ursache. Gegen eine infektiös-toxische Theorie, die z. B. von THORLING vertreten wird, können die Beobachtungen ins Feld geführt werden, in denen nur ein Kind unter Zwillingen erkrankt war. Für eine kongenitale Intoxikation der Früchte spricht sich C. DE LANGE aus; sie meint, eine Schwangerschaftstoxikose bedinge intrauterin einen starken Blutzerfall, der seinerseits wiederum die extramedulläre Blutbildung anrege. Es hänge von der individuellen Organempfindlichkeit ab, ob ein Ikterus, ein Hydrops oder eine Anämie entstehe. Unter Schwangerschaftstoxikose verstehen wir eine Schädigung der Mutter durch die Gravidität. Wird intrauterin das Kind durch eine vergiftungsartige Erkrankung betroffen, dann kommt es meist zum Absterben und zur Ausstoßung der Frucht. Die Auffassung der fetalen Erythroblastenkrankheiten erscheint daher wenig überzeugend.

Man hat auch den Schwangerenikterus in Beziehung gebracht zum Icterus neonatorum gravis. BERNHEIM-KARRER sieht die beiden Krankheiten geradezu als Spiegelbilder an. Wir sind gewohnt, daß das Kind sich rücksichtslos intrauterin von der Mutter das holt, was es braucht. Die Entwicklung und das Wachstum der Frucht sind übergeordnet allen äußeren Einwirkungen. Es bekommt daher das Kind nur selten eine Mangelkrankheit, selbst wenn bei der Mutter eine solche besteht. Man findet im Schrifttum des Icterus gravis neonatorum sehr selten die Angabe, daß die Mutter eine Gelbsucht gehabt habe.

Andererseits ist es nicht recht verständlich, daß das Kind eine Mangelkrankheit haben soll, ohne daß bei der Mutter Erscheinungen sich bemerkbar machen.

Mit der Nephritis der Mütter hat man den Hydrops congenitus verknüpft, was ein Gegenstück darstellt zu den Beziehungen zwischen Schwangerenikterus und schwerer Neugeborenenengelbsucht. Frauen, die später ein Kind mit Hydrops zur Welt bringen, weisen bisweilen Ödeme und nephritische Erscheinungen auf. Man hat daher von der Nephritis der Mutter einen erhöhten Blutzerfall beim Kind ableiten wollen mit sekundärer Erythroblastose. Ebensogut kann aber die Wassersucht des Kindes den Ödemen der Mutter gleichgeordnet sein, beide könnten derselben Ursache ihre Entstehung verdanken. Bei der Häufigkeit von Ödemen in der Gravidität müßte man auch sehr viel häufiger eine der drei Erythroblastenkrankheiten finden.

Die angeborene allgemeine Wassersucht ist in Verbindung gebracht worden zu Nährschäden. Es gibt Kinder mit mächtigen Ödemen auf Grund einer Fehlernährung der Mutter (STOLTE). In den 2 Fällen, die STOLTE gesehen hat, lebten die Mütter während der ganzen Schwangerschaft „nur von Vitaminen“. Aber solche Krankheitsbilder gehören nicht in den Kreis der Erythroblastenkrankheiten.

Durch einen Mangel an C-Vitaminen will H. SCHULZ den Hydrops erklären. Bei der Sektion eines hydropischen Kindes fand er Veränderungen am Knochen-system, die den Befunden von WALKHOFF sehr ähnlich sahen. WALKHOFF hatte im Experiment bei Meerschweinchen einen Skorbut erzeugt, die neugeborenen und fetalen Tiere wiesen Knochenveränderungen auf. Auch diese Erklärung befriedigt nicht, denn wir kennen keinen Icterus gravis durch einen Mangel an C-Vitamin.

Die Entdeckung des „Prinzips“ bei der perniziösen Anämie erweckte den Verdacht, daß das Reifungsprinzip mitspielen könne bei den Erythroblastenkrankheiten. FANCONI äußerte die Meinung, daß der extrinsic factor, das B<sub>2</sub>-Vitamin, beteiligt sein könnte. WINTROBE und sein Mitarbeiter SHUEMACKEK vertreten die Ansicht, daß gerade ein vorübergehender Mangel des intrinsic factor die Neugeborenenanämie veranlasse. Man hat sich auch vorgestellt, daß während der Schwangerschaft ein erhöhter Bedarf an dem Perniciosaschutzstoff bestehe. Wenn die Mutter zu viel von diesem Stoff für sich in Anspruch nimmt, dann entsteht beim Kind eine Anämie; verbraucht das Kind zu große Mengen, dann erkrankt die Mutter an einer Schwangerschaftsperniciosa. Auch diese Anschauung ist bisher aber nur Theorie, und es bleibt zu prüfen, ob sie sich bewährt.

Toxische oder infektiöse Noxen bzw. ein Mangel an bestimmten Nährstoffen soll nach den bisher aufgeführten Theorien die Ursache der Erythroblastenkrankheiten sein. All diese schädigenden Einwirkungen müßten also zunächst eine Hämolyse bewirken, die dann sekundär eine Erythroblastose auslöst. Die englische Schule unter Führung von PARSONS betrachtet die Hämolyse als das Primäre, während die Erythroblastose eine sekundäre Erscheinung sei. Es finden sich aber durchaus nicht bei allen Kindern mit Erythroblastenkrankheiten die Zeichen der Hämolyse. Die schönen Untersuchungen von SALOMONSEN zeigten, daß die Hämosiderose bei hydropischen Kindern nicht stärker ausgeprägt war als bei gleichaltrigen Neugeborenen. Eine Anämie findet sich nicht regelmäßig beim Icterus gravis oder beim Hydrops congenitus.

BLACKFAN, DIAMOND und BATY vertreten den Standpunkt, die Erythroblastose sei das Primäre. Ein Defekt des hämatopoetischen Systems, der die Erythrocyten nicht normal ausreifen lasse, führe zur Ausschüttung kernhaltiger roter Blutkörperchen in die Blutbahn, die dann wieder leichter zerfielen. Es gibt aber Fälle von Erythroblastenkrankheiten ohne Erythroblastämie. Es läßt sich auch schwer eine Grenze ziehen zwischen Frühgeburten mit der Neigung zu Anämie und Icterus prolongatus und der Neugeborenenanämie bzw. dem Icterus gravis. Untersuchungen an Kindern, die im verschiedenen Alter an den Erythroblastenkrankheiten gestorben sind, ergeben zusammengenommen, daß die extramedulläre Blutbildung mit steigendem Alter abnimmt. Dies spricht gegen eine führende Rolle der Erythroblasten im Krankheitsgeschehen.

LEHNDORFF betrachtet die Neugeborenenanämie als eine Art von Schwangerschaftsreaktion. Er stellt sie in eine Reihe mit anderen Erscheinungen der ersten Lebenswochen. Das Gemeinsame dieser biologischen Allergien, wie MAYERHOFER sie nennt, liegt in ihrem plötzlichen Einsetzen und ihrem restlosen Verschwinden. Es gehören hierher das Erythema toxicum neonatorum und manche Formen von Melaena. Die Wirkung äußert sich in diesen Fällen als Anämie. Angriffspunkt und Noxe dieser Schädigung bleiben bei LEHNDORFF offen. Diese Erklärung kann nur auf die Neugeborenenanämie angewendet werden, sie versagt beim Hydrops congenitus.

**Endogene Ursachen.** Endogene Momente sind vielfach in der Pathogenese der Erythroblastenkrankheiten zur Deutung herangezogen worden. Über die Frage der Erbllichkeit haben wir schon gesprochen. v. GIERKE spricht von einer Keimanomalie, seiner Ansicht schließt sich u. a. SALOMONSEN an. Auch STORK verlegt die Ursache in das Ei.

In etwas anderer Ausdrucksform wird eine ähnliche Meinung von HONECKER geäußert. Er spricht von einer Hemmungsmißbildung, die Hemmung betrifft die funktionelle Reifung des Blutbildungsapparates, beim Hydrops congenitus universalis bestehe daneben eine funktionelle Insuffizienz der Gefäße. Auch PETERS betrachtet die Erythroblastenkrankheiten als Hemmungsmißbildung. EICHELBAUM bringt eine Zusammenstellung über anderweitige Mißbildungen, die man bei der angeborenen Wassersucht angetroffen hat. So hat man u. a. gefunden ein Fehlen des Septums, Fehlbildungen an den Gefäßen, Stenose der Arteria pulmonalis, Fehlen des Ductus thoracicus, Mängel am Ductus venosus Arantii, Nierenhypoplasie, Cystenniere, Atresien des Darmschlauches, Knickung der Vena cava usw. Solche Mißbildungen werden als gleichgeordnet betrachtet den Hemmungsmißbildungen des Blutbildungsapparates. E. BENECKE ist der Meinung, es lägen dem Hydrops congenitus universalis und dem Icterus gravis keimbedingte Hemmungs- und Fehlbildungen zugrunde.

**Die Unreife bei Erythroblastenkrankheiten.** Bei der Betrachtung der Einzelsymptome fällt auf, daß alle Erscheinungen der Erythroblastenkrankheiten nichts anderes darstellen als eine Unreife der Organe. Das Blutbild mit den kernhaltigen roten Blutkörperchen entspricht dem embryonalen Zustand. Auch die knochenfernen Blutbildungsherde in Leber und Milz entsprechen der embryonalen Blutbildung. Die Glykogenspeicherung und die Vermehrung der LANGERHANSschen Inseln sind Befunde, die wir embryonal wiederfinden. Wenn die Leber bei der Geburt große Mengen von Glykogen enthält und außerdem noch für die Blut-

bildung in Anspruch genommen ist, so bedeutet das eine Belastung. Schon unter normalen Verhältnissen ist die Leber des reifen Neugeborenen dem Blutzerfall nach der Geburt nicht gewachsen. Die Gallenfarbstoffausscheidung hält nicht Schritt mit der Bilirubinbildung, es entsteht der Icterus neonatorum. Wir wissen, daß beim Erwachsenen die Leber nicht gleichzeitig Glykogen speichern und Gallenfarbstoff ausscheiden kann (FORSGREN). Am Tage ist die Leber mehr mit der Bilirubinausscheidung beschäftigt, nachts stärker durch die Glykogenspeicherung in Anspruch genommen. Es ist darum nicht erstaunlich, wenn die Leberzelle des hydropischen Kindes, die vollgeladen mit Glykogen gefunden wird, keinen Gallenfarbstoff abgibt. Das Bilirubin staut sich vor der Leberzelle, tritt in die Gewebe und in die Körperflüssigkeit über. Wenn wir noch dazu nehmen, daß die Leberzellbalken durch die Blutbildungsherde auseinandergedrängt erscheinen, so ist der Ikterus beim Hydrops genügend erklärt.

Beim Icterus gravis finden wir die gleichen Verhältnisse, jedoch weniger stark ausgeprägt. Das hydropische Kind wird nicht sichtbar ikterisch, weil es den postnatalen Blutzerfall nicht erlebt. Die Leber eines Kindes mit Icterus gravis erfährt diese Belastung. Ihre Unreife besteht in der Blutbildung innerhalb der Leber. Bei der Geburt sollte die Leber ausschließlich für die Gallenfarbstoffausscheidung bereitstehen, beim ikterischen Kind ist sie noch an der Blutbildung beteiligt. Diese Leberbezirke fallen für den Gallenfarbstoffwechsel aus. Das verbleibende Leberparenchym ist unzureichend. Die Unreife der Kinder mit Icterus gravis äußert sich auch in einer vermehrten Capillardurchlässigkeit. Es kommt leicht zu Ödemen.

Die Gewebe und die Gefäße sind überhaupt beim Neugeborenen durchlässiger als später. Dies zeigt z. B. die Melaena. Auch in dem xantochromen Liquor beim Icterus neonatorum haben wir eine erhöhte Permeabilität beim Neugeborenen zu erblicken. Das unreifere Kind mit dem Icterus gravis hat sicher auch eine größere Unreife hinsichtlich der Durchlässigkeit. Darum kann mehr Gallenfarbstoff die Blutliquorschranke passieren, zumal da der Bilirubinspiegel im Blut höher liegt. Wenn wir auch bei schwerem Ikterus infolge von Infektionen einen Kernikterus beobachten können, so ist dies wohl auf die veränderte Permeabilität bei Entzündungen zu beziehen. Die Bereitschaft zu Ödemen kennen wir ja bei Infektion und Durchfall im Säuglingsalter.

Bei reifen Neugeborenen kommt es infolge der postnatalen Einflüsse zu einem erheblichen Blutzerfall. Der Untergang von roten Blutkörperchen hält sich aber in bestimmten Grenzen, es entsteht keine Blutarmut. Die Frühgeburt ist den Umwelteinflüssen weniger gewachsen, der Blutabbau hält mit dem Nachschub nicht Schritt, es entsteht eine Frühgeborenenanämie. Bei der Neugeborenenanämie ist das Blutbildungssystem so unreif, daß schon in den ersten Lebenstagen die Blutarmut in Erscheinung tritt. Schon vor der Geburt setzt bei dem Kind ein Blutzerfall ein, wie die steigende Eisenablagerung und Gallenfarbstoffausscheidung im letzten Fetalmonat beweist. Der Organismus bereitet sich schon auf die späteren Lebensbedingungen vor. Setzt der Rückgang bei einem Kinde ein, dessen Blutbildungsapparat nicht reif ist, so entsteht eine kongenitale Anämie.

Die erythroblastische Neugeborenenanämie und die aplastische Form sind nur der Ausdruck wechselnder Unreife. Die erythroblastische Anämie ist dabei

die unreifere Form, denn es findet sich noch eine bedeutende extramedulläre Blutbildung, die zu dem Auftreten der kernhaltigen roten Blutkörperchen im Blutbild führt. Bei der aplastischen Blutarmut hat das Knochenmark die Blutbildung schon übernommen, es ist aber der Aufgabe noch nicht gewachsen. Die bessere Prognose der aplastischen Anämie entspricht der weitergehenden Reife.

Die Erythroblastenkrankheiten sind so gesehen nur Erscheinungen einer funktionellen Unreife im Neugeborenenalter. Die Anpassung ist für das Kind nach der Geburt ein großes Problem. Wir kennen eine ganze Reihe von Störungen, die auf eine Unreife der Funktionen zurückgeführt werden müssen. Die Neigung zu Blutungen (Nabel, Melaena, Geburtstrauma) ist auch ein Zeichen der Unreife. Betroffen ist hierbei die Blutstillung. In den Krankengeschichten des Icterus gravis findet man oft die Angabe, daß die Kinder Haut- und Schleimhautblutungen aufwiesen. Diese Erscheinung ist als gleichgeordnet zu betrachten den anderweitigen funktionellen Unreifen.

Gelegentlich beobachtet man bei Neugeborenen hypoglykämische Insulte. Sie sind wohl in Zusammenhang zu bringen mit den fetalen Verhältnissen des Glykogens. Die Stabilität des Glykogens bei der Glykogenspeicherungs Krankheit bedingt ebenfalls Hypoglykämien. Auch die Hypoglykämie des Neugeborenen sehen wir als eine funktionelle Unreife an.

Hemmungen in der Entwicklung können durch hormonale Einflüsse verursacht werden. Wir kennen den Infantilismus bei älteren Menschen auf Grund hormonaler Störungen. Es ist daher die Vermutung einer hormonalen Regulationsstörung nicht ganz abwegig. Unwahrscheinlich ist es, daß das Insulin das übergeordnete Prinzip darstellt. Die Vermehrung und Vergrößerung der LANGERHANSschen Inseln ist eher eine koordinierte Erscheinung.

**Hormonale Genese des Hydrops.** Während der Schwangerschaft wird der Haushalt der Hormone wesentlich verändert. Als neues hormonales Organ tritt die Placenta ein. Sie liefert ein Follikelhormon und ein Corpus luteum-Hormon. Beim Hydrops congenitus universalis ist nun die Placenta regelmäßig beteiligt, es besteht ein Ödem und eine Hyperplasie. Die Hyperplasie bildete den Ausgangspunkt für TSCHERNEs Untersuchungen. Die Placenta eines hydropischen Kindes wurde hormonal ausgewertet. Dabei ergab sich, daß sie nur wenig Prolan enthielt, dagegen sehr viel Follikelhormon. An Stelle von normal 5000 Mäuseeinheiten war das Hormon auf 130000 ME. erhöht. Von der Überproduktion des Follikelhormons durch die Placenta her erklärt TSCHERNE die Symptome des Hydrops congenitus universalis. Es gelingt durch übergroße Gaben von Follikelhormon beim Menschen eine Anämie zu erzeugen (BOKELMANN). Für TSCHERNE ist das Blutgift, das eine fetale Anämie mit Regeneration hervorruft, das Follikelhormon. Auch die Anämie der Mutter sei durch die hyperplastische Placenta bedingt.

Durch das Follikelhormon werde die diuresehemmende Wirkung des Hypophysenhinterlappens aktiviert, so entstanden die Ödeme des Hydrops. Bei einer übernormalen Produktion von Follikelhormon entstehe entweder für die anti-diuretische Komponente des Hypophysenhinterlappenhormons eine bessere Angriffsmöglichkeit oder eine vermehrte Ausschüttung. Auch die Ödeme der Mutter seien placentar bedingt.

Auch das Auftreten von Frühgeburten und die vorzeitige Geburt von Hydropskindern erklärt TSCHERNE durch die vermehrte Follikelhormonbildung. Das Corpus luteum-Hormon besitzt eine blockierende Wirkung gegen den Eintritt der Geburt. Diese Wirkung wird durch übermäßige Mengen von Follikelhormon überwunden, das Pituitrin wird wirksam.

Die Veränderungen an den endokrinen Drüsen, die man bei dem Hydrops congenitus universalis findet, sind bedingt durch das Follikelhormon, wie TSCHERNE annimmt. Ein verkleinerter Thymus entstehe durch Überfollikulini-sierung. Denn mit dem Einsetzen der Keimdrüsentätigkeit erfährt der Thymus eine Rückbildung.

Bei längerer Behandlung mit Follikelsaft kommt es bei Ratten zu einer beträchtlichen Lipidvermehrung in der Nebennierenrinde. An der Nebenniere haben TSCHERNE und LIEBEGOTT eine Verbreiterung und bedeutenden Fettreichtum bei Hydropskindern gesehen. Bei Neugeborenen besteht die Nebenniere fast nur aus der Rinde. Nach der Geburt kommt es zu einer starken Verkleinerung des Organs, die Größenabnahme erstreckt sich bis zum 6. Lebensmonat, von da ab erfolgt wieder Gewichtszunahme (PETER im Handbuch der Anatomie des Kindes). Erst im 3. oder 4. Lebensjahr erreichen die Nebennieren die Größe der Organe bei Neugeborenen. Der Umbau der Nebennieren nach der Geburt hat die verschiedensten Erklärungen gefunden. Am wahrscheinlichsten ist die Annahme, daß sich das Neugeborene beim Eintritt in das extrauterine Leben ein neues hormonales Gleichgewicht schaffen muß, wie PETER es ausdrückt.

Endlich glaubt TSCHERNE, daß auch die Pankreasveränderungen beim Hydrops eine direkte oder indirekte Folge vermehrter Follikelhormonwirkung seien.

So lassen sich nach TSCHERNE alle Erscheinungen der angeborenen allgemeinen Wassersucht durch eine vermehrte Follikelhormonbildung erklären. Die letzte Ursache der Hyperplasie der Placenta und der vermehrten Hormonproduktion liegt nach TSCHERNE in einer Keimanomalie. Damit entfernt er sich nicht allzu weit von der Anschauung, wie sie v. GIERKE vertritt. Nur daß er für die formale Genese des Krankheitsbildes einen Schritt weitergeht und auf hormonale Wirkungen die Symptome zurückführt. Wenn wir oben dargelegt haben, daß für uns alle Erscheinungen der Erythroblastenkrankheiten nichts anderes bedeuten als eine funktionelle Unreife und ein Fortbestehen embryonaler Zustände, so legen wir den Grund für diese Verhältnisse natürlich auch in den Keim. Eine Keimanomalie mit abwegiger Entwicklungstendenz ist auch unsere Annahme. Die abwegige Entwicklung der Placenta ist als koordiniert anzusehen.

## 7. Prophylaxe und Therapie.

**Prophylaxe.** Man hat vielfach den Versuch unternommen, dem wiederholten Auftreten der fetalen Erythroblastenkrankheiten in einer Familie Einhalt zu gebieten. Am häufigsten wurde eine Prophylaxe durch Lebergaben versucht. Der Erfolg ist nicht eindeutig. BERNHEIM-KARRER und GROB verabreichten einer Mutter, die schon mehrere Kinder durch Icterus gravis verloren hatte, während der Gravidität gekochte Leber. Das Kind machte einen normalen Icterus neonatorum durch. HOTZ gab in der Schwangerschaft Campolon und

Frischleber; das Kind wies eine Erythroblastämie auf, bis zur 7. Woche hatte es einen Ikterus, es wurde dann aber völlig gesund. C. DE LANGE ließ eine Mutter vom 6. Monat ab Leber zu sich nehmen; bei der Mutter kam es zur Ausscheidung von Bilirubin, Urobilin und Urobilinogen, das Kind machte einen leichten Ikterus durch, die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen beim Kind betrug am 1. Lebenstag 76, am 2. 105, am 3. 20 und am 4. Lebenstag 1 auf 100 Leukocyten. BOEHNCKE verwendete Hepatrat und Rohleber. Das Kind, das aus einer Familie mit Icterus gravis stammte, bekam keinen Ikterus. In diesen Fällen könnte man eine gewisse vorbeugende Wirkung annehmen. Die Wertung der Prophylaxe wird dadurch erschwert, daß auch in Familien mit Erythroblastenkrankheiten durchaus keine lückenlose Reihe von Erkrankungen vorzukommen braucht. Auch spontan kann nach mehreren erkrankten Kindern ein gesundes Kind geboren werden.

SEGAR und STOEFLER und die beiden ABBOTTS sahen keinen Erfolg einer Prophylaxe mit Eisen, Leber und Höhensonne gegenüber der Neugeborenenanämie. BERNHEIM-KARRER ließ eine Mutter in der 7. Gravidität Leber essen, da schon 2 Kinder an Icterus gravis und Krämpfen gestorben waren. Bei der Geburt des Kindes bestand eine starke Erythroblastämie, am 11. Tag eine deutliche Anämie. In einem anderen Fall von BERNHEIM-KARRER ist der Erfolg ebenfalls fraglich. MONTLAUR und LEVY verordneten einer Mutter, die 2 Kinder an Icterus gravis verloren hatte, während der ganzen Schwangerschaft Leber, außerdem C- und B-Vitamin. Trotzdem kam es zu einem Icterus gravis mit Vermehrung der kernhaltigen roten Blutzellen, und das Kind starb am 4. Tag unter Erscheinungen, die an einen Kernikterus denken lassen. Eine Sektion fand nicht statt. Auch eine Veröffentlichung von VAN CREVELD und HEYBROEK läßt starke Zweifel an dem Erfolg der Leberprophylaxe aufkommen. Eine Frau im Alter von 26 Jahren gebar ein gesundes Kind, obwohl sie selbst an einer schweren, unbehandelten Schwangerschaftsperniciosa litt. Als sie 3 Jahre später erneut gravide wurde, behandelte man die Mutter intensiv und erfolgreich mit Leber. Der Säugling wurde in den ersten 3 Lebenswochen stark anämisch und ikterisch, dabei bestand eine ausgesprochene Erythroblastämie, die erst nach  $2\frac{1}{2}$  Monaten verschwand. Die eigene Beobachtung der Familie P., in der nach 2 Kindern mit Icterus gravis in der Schwangerschaft eine Campolonbehandlung durchgeführt wurde, spricht gegen die Wirksamkeit einer Prophylaxe; denn der Säugling starb sofort nach der Geburt infolge eines Hydrops.

Das letzte Wort über den Wert oder den Unwert einer Vorbehandlung der Mütter mit Leber ist noch nicht gesprochen.

Durch den Nachweis einer erhöhten Produktion von Follikelhormon beim Hydrops ist uns vielleicht die Möglichkeit gegeben, frühzeitig das Krankheitsbild zu erkennen. Man müßte während der Gravidität solcher Frauen im Harn nachprüfen, ob und wann eine vermehrte Ausscheidung des Hormons stattfindet. Den Eintritt der Geburt, der die Folge einer Vermehrung des Follikelhormons ist, könnte vielleicht durch Gaben von Corpus luteum-Hormon hinausgeschoben werden, vielleicht könnte man so eine weitere Ausreifung den Kindern ermöglichen.

Um eine bessere Klarheit über die Vorgänge, welche zu den Erythroblastenkrankheiten führen, zu gewinnen, ist eine Zusammenarbeit der pathologischen Anatomie mit der Geburtshilfe notwendig. Man müßte versuchen, alle Fehl-

oder Totgeburten, die aus Familien mit Erythroblastenkrankheiten hervorgehen, zu untersuchen. Vielleicht sind Fehl- und Totgeburten der höchste Grad einer gleichsinnigen Störung.

Beim Hydrops congenitus universalis erübrigt sich meist jede Behandlung, da die Kinder oft schon tot zur Welt kommen. Die Geburt ist oft durch die Größe der Kinder und ihre leichte Zerreißlichkeit behindert.

Bei schwerer Neugeborenenengelbsucht wird man wegen der Leberüberlastung mit Gallenfarbstoffausscheidung in der Diät sehr zurückhaltend sein müssen. Am meisten empfehlen sich Gaben von Tee mit Traubenzucker und Kochsalz. Auch intravenöse Verabreichung von Traubenzucker ist angebracht. Mit dem Durchspülen entfernt man Gallenfarbstoff aus dem Organismus, was sicher zweckmäßig ist. In der Frauenmilch ist der Eiweiß- und Fettgehalt nicht bedeutungslos für die Leber; sie ist daher besser zu vermeiden. Campoloninjektionen können nicht schaden.

Bei Atem- und Schluckstörungen sowie bei Krämpfen muß man an einen Kernikterus denken. Eine Behandlung durch Lumbalpunktion kann eine Entlastung von vermehrtem Liquor und Gallenfarbstoff herbeiführen. Bei den Folgezuständen des Kernikterus haben DE LANGE und VAN WESTRIENEN eine Atropinkur mit Sulphas atropini in alkoholischer Lösung versucht. Nach ihrer Schilderung verminderte sich die Hypertonie, das Kind lernte sehen und hören. Einige Zeit später erlag das Kind einer Maserninfektion. Bei der Sektion fand sich kein Kernikterus, aber eine Schädigung im Bereiche der Stammganglien.

Die Neugeborenenanämie wird am besten durch Blutübertragungen behandelt. Die Bluttransfusion stellt eine Schonung dar für das Blutbildungssystem. Eine solche Schonung der unreifen Blutbildung ist sicher nur von Nutzen.

# III. Über die nichtsexualspezifischen Wirkungen der Keimdrüsenstoffe, ein Beitrag zu ihrer therapeutischen Anwendung in der inneren Medizin.

Von

M. RATSCHOW-Halle a. d. S.<sup>1</sup>

Mit 9 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	138
1. Einleitung . . . . .	148
2. Zielsetzung der Arbeit . . . . .	150
3. Männliches oder weibliches Sexualhormon? . . . . .	151
4. Standardisierung und Dosierung der Keimdrüsenstoffe . . . . .	155
5. Keimdrüsenstoffe und Inkretdrüsen . . . . .	163
a) Hypophyse . . . . .	163
b) Nebennieren . . . . .	170
c) Schilddrüse . . . . .	175
d) Epithelkörper . . . . .	178
e) Inselorgan des Pankreas . . . . .	179
f) Thymus . . . . .	181
6. Keimdrüsenhormone und Stoffwechsel . . . . .	183
7. Keimdrüsenhormone und Blutorgan . . . . .	188
8. Keimdrüsenhormone und Kreislauforgane . . . . .	192
9. Keimdrüsenhormone und Skelettsystem . . . . .	202
10. Keimdrüsenhormone und Magen-Darmerkrankungen . . . . .	204
11. Zusammenfassung und Schluß . . . . .	206

## Literatur<sup>2</sup>.

- ALEXIU: Über die Wirkung unphysiologischer Mengen von Keimdrüsenhormonen auf die Schilddrüse weiblicher Ratten. Arch. Gynäk. **169**.
- AMILIBIA, DE MENDIZÁBAL u. BOTELLA-LLUSIÁ: Ovarialhormone und Schilddrüsenfunktion. Klin. Wschr. **1936 II**, 1001.
- — — I. Mitt. Ovarialhormone und Blutzuckerspiegel. Arch. Gynäk. **159**, 453 (1935).
- — — II. Mitt. Wirkung der Ovarialhormone auf den Glykogenhaushalt der Leber. S. 461.

<sup>1</sup> Aus der Med. Klinik der Martin Luther-Universität.

<sup>2</sup> Zusammenfassungen des älteren Schrifttums finden sich bei JORES, Klinische Endokrinologie. Berlin: Jul. Springer 1939, S. 346—348, und bei BOMSKOV, Methoden der Hormonforschung. Bd. II. Leipzig: Georg Thieme 1939.

- ANTOGNETTI u. GERIOLA: Studien über hormonale Tests. X. Über die monatliche Follikelhormonausscheidung des Morbus Basedow. *Endocrinologia* **10**, 644 (1935).
- — XI. Über die monatliche Follikelhormonausscheidung im Zusammenhang mit der Verabreichung von Epiphysextrakten. *Endocrinologia* **11**, 99 (1936).
- — Studien über hormonale Tests. XII. Die monatliche Follikelhormonausscheidung bei Morbus Addison. *Endocrinologia* **11**, 105 (1936).
- ARNDT: Wien. med. Wschr. **1939**, Nr 9, 222.
- ARNOLD: Über die Wirkung des synthetischen Brunststoffes Diäthylstilboestrol auf das Knochenmark und Blut des Hundes. *Klin. Wschr.* **1939**, 891.
- HAMPERL, HOLTZ, JUNKMANN u. MARX: Über die Wirkung des Follikelhormons auf Knochenmark und Blut bei Hunden. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **186** (1937).
- ARTON, CIOGLIA u. TORE: Follikelhormon und Cholesterinämie. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **9**, 1247 (1934).
- BABLIK: Der Einfluß von männlichen und weiblichen Sexualhormonpräparaten auf die Gerinnungsbereitschaft des Blutes. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1679.
- BACH: Follikelhormon und Kalkstoffwechsel. *Klin. Wschr.* **1937**, 280.
- BACQ: *Gynéc. et Obstétr.* **26**, 97 (1932).
- BALÓ u. PURJESZ: Über die Wirkung des Follikelhormons. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1150.
- BALTACÉANO, VASILIN u. PARASCHIR: Der Einfluß des Follikelhormons auf die Ausscheidung von Galle. *C. r. Soc. Biol. Paris* **117**, 141 (1934).
- — — Hemmende Wirkung des Follikulins auf die Sekretion der Galle. *Monit. Endocrinologia* **2**, 867 (1934).
- BARENTHNER u. SCHABBEL: Beziehungen zwischen Follikelhormon und Thrombocyten im Tierversuch. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1677.
- BARNES, REGAN u. NELSON: Untersuchungen über die Einwirkung von Amniotin bei experimentellem Diabetes. *J. amer. med. Assoc.* **101**, 926 (1933).
- BARTHELHELMER: Hypophysärer Diabetes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **184**, 185 (1939).
- BAUER u. FEIL: Der Einfluß von Keimdrüsen- und Nebennierenrindenhormon auf die Serumlipase. *Z. klin. Med.* **128**, 90 (1935).
- BELAK: *Ung. Ges. Physiol.* **1935**.
- u. SZATHMÁRY: Die Wirkung der weißen Bohne auf den Oestrus der Maus. *Biochem. Z.* **291**, 259 (1937).
- BELTRAMETTI: Die Sexualfunktion in ihren Beziehungen zum Wasserhaushalt, insbesondere zum Diabetes insipidus. *Endocrinologia* **16**, 241 (1935).
- BENAZZI: Die Funktion der Schilddrüse wird durch Follikulin gehemmt. *Monit. Endocrinol.* **1**, 145 (1933).
- Ronas Ber. **76** u. **80** (1934).
- v. BERGMANN: Zur Therapie mit Hormonen und Vitaminen. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 289 u. 333.
- BERNHARDT, H.: Beobachtungen bei der Verwendung des weiblichen Sexualhormons in der internen Therapie unter besonderer Berücksichtigung der Hauttemperaturmessung und Capillarmikroskopie. *Inaug.-Diss. Berlin* 1939.
- BERTHOLD: *Königl. Ges. d. Wiss. zu Göttingen* **1849**, Nr 1.
- BESSAU: *Acta neerl. Physiol.* **7**, 60.
- BEYER, RUTH: Endokrin bedingte Gelenkschwellungen. *Münch. med. Wschr.* **1935**, 1902.
- BINDER: Die Wirkung hoher Dosen Follikelhormon auf die Funktion des Hypophysenvorderlappens. *Arch. Gynäk.* **169**.
- BOCK: Über die Änderung der Wirkung des Ovarialhormons und des gonadotropen Anteils des Hypophysenvorderlappens durch Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts. *Klin. Wschr.* **1935**, 1750.
- BOECHTEL: Zur Behandlung von Miktionsstörungen mit männlichem Sexualhormon. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 219.
- BOGGIAN: Die medikamentöse Behandlung von Magen- und Zwölffingerdarmulcera unter besonderer Berücksichtigung der Anwendung von Follikelhormon und Ascorbinsäure. *Gaz. d. Osped. e d. Clin.* **1939**, Nr 36.
- BOISSEZON: *Bull. Histol. appl.* **13**, 129 (1936).
- BOKELMANN: *Arch. Gynäk.* **164**, 597 (1937).

- BOMSKOV: Methodik der Hormonforschung. Bd. II. Leipzig: Georg Thieme 1939.
- u. SLADOVIC: Der Thymus als innersekretorisches Organ. Dtsch. med. Wschr. **1940**, 590.  
Dort siehe auch weitere Literatur.
- Das Thymusproblem. Dtsch. med. Wschr. **1941**, 148.
- BÖRNER: Pflügers Arch. **220**, 116 (1928).
- BOURNE: J. exper. Biol. a. med. Sci. **12**, 123 (1934).  
— J. of Physiol. **95**, 12 (1939).
- BRENTANO: Weitere Untersuchungen über die Beziehungen der Kreatinurie zum Muskelglykogen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **163**, 156 (1931).
- BRITTON, SILVETTE u. KLINE: Nebenniereninsuffizienz bei amerikanischen Affen. Amer. J. Physiol. **123**, 705 (1938).
- BROSTER u. Mitarbeiter: The Adrenal Cortex and Intersexuality. London: Chapman and Hall 1938.
- BROWN-SÈQUARD: C. r. Soc. Biol. Paris **1889**, 415.
- BRUNELLI: Eierstockhormone und Kohlehydratstoffwechsel. Arch. internat. Pharmacodynamie **49**, 243 (1935).
- BÜHLER: Über den Einfluß der Sexualhormone auf den Kreatinstoffwechsel. Z. exper. Med. **86**, 638 (1933).  
— Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von verschiedenen Hormonen auf die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin im Urin. Z. exper. Med. **96**, 821 (1935).  
— Über den Einfluß der Keimdrüsenhormone auf den Geschlechtsapparat, den Thymus und die Hypophyse infantiler Ratten. Z. exper. Med. **98**, 151 (1936).  
— u. ROUENHOFF: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der männlichen Keimdrüse auf den Cholesterinstoffwechsel. Z. exper. Med. **101**, 262 (1937).
- BÜNGELER: Zb. Path. **55**, 372 (1932).
- BÜRKER: Ein auffallender Blutbefund bei alten Leuten. Münch. med. Wschr. **1940**, 882.
- BURROW u. KENNAWAY: Über einige Befunde, hervorgerufen durch der Haut von Mäusen zugeführtes Oestrin. Amer. J. Cancer **1934**, Nr 20, 48.
- BUTENANDT: Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon. Darstellung und Eigenschaften des krystallisierten „Progynons“. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 2171.  
— Über Physiologie und Chemie der Sexualhormone. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1934**, 276.  
— Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Sexualhormone. Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 897 u. 934.  
— u. Tscherning: Über Androsteron, ein krystallisiertes männliches Sexualhormon. I. Isolierung und Reindarstellung aus Männerharn. Hoppe-Seylers Z. **229**, 167 (1934).  
— Über Androsteron. II. Seine chemische Charakterisierung. Hoppe-Seylers Z. **229**, 185 (1934).
- CAFFIER: Zur Frage der Gefäßwirkungen des Follikelhormons. Internat. Congres voor Verloskunde en Gynäkologie. Amsterdam 1938.
- CAPUANI u. DURANDO: Klinischer und serologischer Beitrag zur Kenntnis der funktionellen Zusammenhänge zwischen Follikelhormon und Schilddrüsenhormon. Endocrinologia **10**, 597 (1935).
- CHAMPYS: Bull. Acad. Méd. Paris **113**, 915 (1935).
- CHIODI: Einfluß der Sexualhormone auf die Thymusdrüse. C. r. Soc. Biol. Paris **129**, 1258 (1938).
- CLAUBERG u. BREIPOHL: Follikel- und Luteohormon in ihrer Rückwirkung auf den Hypophysenvorderlappen. Klin. Wschr. **1935 I**, 119.
- COBET, RATSCHOW u. STECKNER: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung eines synthetischen Follikulinersatzstoffes Diäthyldioxystilben (Cyren) auf die periphere Blutversorgung. Klin. Wschr. **1939**, Nr 8, 278.  
— u. RATSCHOW: Zur Behandlung innerer Erkrankungen mit Diäthyldioxystilben (Cyren). Klin. Wschr. **1939**, 347.
- COLLAZO u. BONILLA MARTI: Follikulin und Kohlehydratstoffwechsel. Amer. Med. **38**, 383 (1935).
- COLLIP: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 201 (1936).

- COOK, DODDS, HEWITT u. LAWSON: *Biol. Sci.* **114**, 272 (1934).
- CORNIL u. PAILLAS: Über die blutzuckersenkende Wirkung des Hodenextraktes beim Diabetes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **118**, 406 (1935).
- Über die blutzuckersenkende Wirkung des Hodenextraktes beim Diabetes. *Presse méd.* **1936 I**, 539.
- Nachweis einer Senkung des Blutzuckerspiegels, hervorgerufen durch Injektion von Hodenextrakt. *Paris méd.* **1938 I**, 345.
- PAILLAS u. ROSANOFF: Über die Hyperplasie der LANGERHANSschen Inseln bei Hunden nach Injektionen von Testosteronpropionat. *C. r. Soc. Biol. Paris* **129**, 981 (1938).
- CORYN: Studien des Einflusses der endokrinen Drüsen auf das Skelet. *Arch. internat. Méd. expér.* **11**, 135 u. 291 (1936).
- Einführung in das Studium der endokrinen Knochenkrankungen. *Presse méd.* **1937 I**, 611.
- CRABTHREE, GL., J. C. WARD and J. F. WELCH: Sex differences in albino rats to toxic doses of powdered red Squill. *Endocrinology* **25**, Nr 4 (1939).
- CRAINICIAN u. MAVROMATI: Beiträge zum Studium des Antagonismus zwischen Nebennieren und Ovarien. *Bull. Sect. Endocrin. Soc. roum. Neur. etc.* **1**, 34 (1935).
- CRAMER u. HORNING: Experimentelle Erzeugung von Hypophysentumoren mit Hypopituitarismus, und Brustkrebs durch Follikelhormon. *Lancet* **1936 I**, 247.
- Die Wirkung von Oestrin auf die Hypophyse. *Lancet* **1936 I**, 1055.
- Über die Beziehung von männlicher Keimdrüse und Nebenniere. *Lancet* **1937 I**, 1330.
- CROOKE: A change in the basophil cells of the pituitary gland common to conditions, which exhibit the syndrom attributed to basophil adenome. *J. of Path.* **41**, 339 (1935).
- CSÉPAI: Die Heilung des Magengeschwürs mit Follikelhormon. *Vortr. am 13. V. 1938 a. d. Sitzg. des Ungar. Ärztevereins, Budapest.*
- CURSCHMANN: *Fortschr. Ther.* **8**, 33 (1932).
- Blutdruck und endokrines System. *Med. Klin.* **1938 I**, 1253.
- Zur Therapie endokrin bedingter Gelenkerkrankungen. *Fortschr. Ther.* **1932**, 33.
- DANFORTH, GREENE u. IVY: Der Einfluß weiblicher Sexualhormone auf den Sauerstoffverbrauch normaler Ratten und auf die Toleranz gegen getrocknete Schilddrüse. *Endocrinology* **21**, 361 (1937).
- D'AMOUR: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 192 (1934).
- DANNER: Die Einwirkung langdauernder peroraler Verabreichung von Follikelhormon auf die Nebenniere. *Klin. Wschr.* **1938**, Nr 19, 658.
- DEANESLY u. PARKES: zit. nach TSCHERNING: *Erg. Physiol.* **35**, 301 (1933).
- DENNIG: Die Blutdruckerhöhung und ihre Behandlung. *Med. Welt* **1938**, Nr 47, 1659.
- DESCLIN: Die Wirkung von großen Follikulindosen auf die Struktur des Uterus und des Hypophysenvorderlappens bei der weißen Ratte. *C. r. Soc. Biol. Paris* **120**, 526 (1935).
- DISCHREIT, J.: Studien über die Wirkung des Hypophysenvorderlappen-Hormonkomplexes auf die Keimdrüsen juveniler männlicher und weiblicher Ratten. *Dtsch. Z. Verdgs- usw. Krkh.* **4**, H. 1 (1940).
- DÖDERLEIN: Zur Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen bei Frauen. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**, 377.
- DODDS, E. C.: Observations on the structure of substances natural and synthetic, and their reactions on the body. *Lancet* **1937**, July.
- DOISY, VELER u. THAYER: Die Zubereitung des krystallinischen Ovarialhormons aus dem Schwangerenharn. *J. of biol. Chem.* **86**, 499 (1930).
- u. SIDNEY: Die Darstellung von Theelin. *J. of biol. Chem.* **91**, 641.
- DRIGALSKI u. DIETHELM: Regressive Skeletveränderungen bei hypophysärem Hochwuchs, zugleich ein Beitrag zur Differentialdiagnose der PERTHESSchen Krankheit. *Klin. Wschr.* **1937**, Nr 18, 628—632.
- DUNN: The Cushing Syndrom. *Endocrinology* **22**, 374 (1938).
- DUYVENÉ DE WIT: Ein neuer Test zum qualitativen und quantitativen Nachweis des Corpus luteum-Hormons. *Klin. Wschr.* **1936**, 660.
- Die Reaktion des weiblichen und männlichen Bitterlings auf einige reine Sexualhormone. *Klin. Wschr.* **1938**, 376.
- Über einen Wirkungsunterschied zwischen Stilboestrol und Follikelhormon. *Klin. Wschr.* **1939**, 1423.

- DEL ZOPPO: Die Wirkung der Hodenentfernung auf die endokrinen Drüsen und die blutbildenden Organe beim erwachsenen Tier. *Fol. med. (Napoli)* **25**, 87 (1939).
- DAVID, DE JONGH u. LAQUEUR: Beiträge zur Chemie und Biologie des Dehydrofollikelhormons (Dehydromenformon) und einiger seiner Ester. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **51**, 137 (1935).
- EISENHEIMER: Zur Progynontherapie von Gelenkerkrankungen. *Arch. Beitrag aus Orvosi Tudositó* **1936**, 110.
- ELERT: Nebenniere und Schwangerschaft. *Klin. Wschr.* **1940**, Nr 3, 51.
- ELLISON u. BURCH: Die Wirkung von oestrogenen Substanzen auf Hypophyse, Nebennieren und Ovarien. *Endocrinology* **20**, 746 (1936).
- u. WOLFE: Änderungen im Hypophysenvorderlappen der männlichen Albinoratte nach Kastration und experimentellem Kryptorchismus. *Endocrinology* **19**, 160 (1935).
- ENGLE: Der Einfluß täglicher Transplantationen des Hypophysenvorderlappens gonadektomierter Ratten auf nicht geschlechtsreife Versuchstiere. *Amer. J. Physiol.* **88**, 101 (1929).
- EVANS u. SIMPSON: Ein Geschlechtsunterschied im Hormongehalt des Hypophysenvorderlappens der Ratte. *Amer. J. Physiol.* **89**, 375 (1929).
- FEVOLD, HISAW u. GREEP: Der Einfluß von Oestrin auf die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens. *Amer. J. Physiol.* **114**, 508 (1936).
- FIBOR u. GROLLMANN: Das Hormon der Nebenniere. *J. of Pharmacol.* **57**, 126 (1936).
- FISCHER u. ENGEL: Der Einfluß der Sexualhormone auf die Hypophyse. *Rev. franc. Endocrin.* **14**, 203 (1936).
- FLEISCHMANN u. KAUNITZ: *Naturwiss.* **31**, 527 (1934).
- FLIEDERBAUM: Experimentelle Untersuchungen des Einflusses endokriner Drüsen auf den Wasserhaushalt des Organismus. VI. Die Rolle der Eierstöcke und Hoden im Wasserhaushalt. *Polskie Arch. Med. wewn.* **15**, 73 u. franz. Zusammenfassung Kongr. Z. 382 (1937); u. *Bull. internat. Acad. pol. Sci., Cl. Méd.* **1937**, Nr 9/10, 756.
- FRANK: *The femal Sex. Hormone.* 1929.
- FRANKE, K., u. ST. LITZNER: Lebensrettende Wirkung von Ovarienpräparaten bei schweren Blutungen eines Hämophilen. *Med. Klin.* **1935**, 520.
- FRIEDGOOD: *Science (N. Y.)* **2**, 84 (1937).
- FRIEDLÄNDER, LASKEY u. SILBERT: Untersuchungen über Thrombangitis obliterans (BUERGER). X. Verminderung der Blutmenge nach doppelseitiger Oophorektomie. *Endocrinology* **19**, 461 (1935).
- — Beeinflussung des Blutvolumens durch oestrogene Substanzen. *Endocrinology* **20**, 329 (1936).
- GABEL: Über einen mit Progynon behandelten Fall von endokrin bedingter Polyarthrit. *Arch. Beitrag aus den Mediz. Mittlg.* **1932**, 90.
- GALLI: Untersuchungen über die Wirksamkeit des Testosteronpropionats auf den Grundumsatz des Menschen. *Arch. Fisiopatologia ecc.* **6**, 443 (1938).
- GERIOLA: Wirkung des Follikulins auf den Grundumsatz. I. *Mitt. Endocrinologia* **13**, 161 (1938).
- Wirkung des Follikulins auf den Grundumsatz. II. *Mitt. Endocrinologia* **13**, 206 (1938).
- Wirkung des Follikulins auf den Grundumsatz. III. *Mitt. Endocrinologia* **13**, 223 (1938).
- GESSLER: Der Einfluß von Follikulin auf den Grundumsatz. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **54**, 263 (1936).
- Gegen die Schilddrüse gerichtete Wirkungen des Follikulins und die Rolle der Hypophyse dabei. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **55**, 267 (1937).
- HALSTED u. STETSON: Die Wirkung oestrogenen Substanz auf den Blutzucker weiblicher Diabetiker nach Eintritt der Menopause. *Ref. J. clin. Invest.* **18**, 715—722 (1939).
- GLASS: Migräne und Ovarialdefizienz. *Endocrinology* **20**, 333 (1936).
- GOLDHAMMER u. KRAINER: Über die Kastrationshypophyse der infantilen männlichen Ratte. *Klin. Wschr.* **1937**, 537.
- GROLLMANN: *The Adrenals.* London 1936.
- Cold Spring Harbor Symposia **5**, 313 (1937).
- GRUMBRECHT: Pathologische Auswirkungen des Follikelhormons. *Arch. Gynäk.* **170**, 1 (1940).
- u. LOESER: Ovarium, Hypophyse und Schilddrüse. Experimentelle Untersuchungen zur Pathologie und Therapie der ovariellen Ausfallserscheinungen. *Arch. f. exper. Path.* **189**, 345 (1938).

- HAIN: J. of Pharmacol. **57**, 377 (1936).
- HALBRON u. KLOTZ: Dauernder arterieller Hochdruck und endokrine Drüsen. Presse méd. **1935 I**, 913.
- HALL, FRANCIS: Über den Wert oestrogener Stoffe bei der „Menopausen-Arthritis“. Nord. med. Tidskr. **12**, 1430 (1936).
- u. KOŘENČEVSKY: Veränderungen der Leber männlicher Ratten nach Kastration und Injektion von Sexualhormonen. Brit. med. J. Nr **4025**, 438 (1938).
- HALPERN u. D'AMOUR: Studien über den Zusammenhang zwischen Gonaden und Hypophyse bei mit Oestrin behandelten Ratten. Amer. J. Physiol. **115**, 229 (1936).
- HAMILTON: Treatment of sexual under development with synthetic male hormone substance. Endocrinology **21**, 649 (1937).
- HAUPTSTEIN: Zum Wirkungsmechanismus des Sexual-(Follikel)-Hormons. III. Mitt. Klinische Beobachtungen über die Stellung der Hypophyse. Klin. Wschr. **1935 II**, 1103.
- HENSZGE: Sind reine Hodenhormone oder Gesamthodenextrakte therapeutisch wirksamer? Ther. Gegenw. **1940**, 14.
- HERZBERG: Endokrine Faktoren und chronischer Gelenkrheumatismus. Z. klin. Med. **103**, 507 (1926).
- HEYL, DE JONGH u. KOOY: Über die Hemmung der Schilddrüsentätigkeit durch Follikelhormon. Acta brev. neerl. Physiol. etc. **4**, 126 (1934).
- HOCHREIN: Med. Welt **1939**, 1, 2.
- HOFFMEISTER: Über den Einfluß des männlichen Sexualhormons auf den respiratorischen und Fettstoffwechsel. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **189**, 637 (1938).
- HOHLWEG: Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen von Follikelhormon. Klin. Wschr. **1934**.
- Corpus luteum-Hormon und Kastrationshypophyse. Klin. Wschr. **1935 II**, 1027.
- u. DOHRN: Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. Wien. Arch. inn. Med. **21**, H. 3, 337 (1931).
- HORVATH: Progynon-Erfolge. Arch. Beitrag aus Orvosi Tudositó **1934**, Nr 3/4, 89.
- Über ein neues Indikationsgebiet des weiblichen Sexualhormons Progynon. Arch. Beitrag aus Orvosi Tudositó **1935**, Nr 2/3, 59.
- HUNGER: Über die Diurese fördernde Wirkung des Testosterons. Inaug.-Diss. Halle 1941.
- HUNTER: Phil. Transactions **1780**, 527.
- IGURA u. KUBOSONO: Ronas Ber. **43** (1928).
- IMPERATI: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Kastration und Epithelkörperchen. Experimentale **88**, 799 (1934).
- INHOFFEN u. HOHLWEG: Naturwiss. **26**, 96 (1938).
- ISHIDA: Die Beziehungen zwischen endokrinen Drüsen und Thrombocyten. VIII. Ovarien und Thrombocyten. J. med. Coll. Keijo **7**, 587; engl. Zusammenfassung Kongr. Z. 587 bis 589 (1937).
- JONAS u. MARKOLANS: Zbl. Gynäk. **1936**, 2614.
- JORES: Klinische Endokrinologie. Berlin: Julius Springer 1939.
- KAHLMETER: Ovariell bedingte Arthropathien und ihre Behandlung. Sv. Läkare tidn. **1937**, 889—894.
- KARASEK: Einfluß der Sexualhormone auf den Blutkreislauf. Cas. lék. cesk. **1940**, Nr 35, 725.
- KELLER: Die Wirkung von Sexualhormonen bei einem Fall von Psoriasis arthropathica. Dermat. Wschr. **1931**, 1693.
- KIEN TSING: zit. nach VERZÁR: Die Funktion der Nebennierenrinde.
- KIPPEN u. LOEB: Die Wirkung der Keimdrüsenentfernung auf die Schilddrüse beim Meerschweinchen. Endocrinology **20**, 201 (1936).
- KOCH: Die männlichen Sexualhormone. Physiologic. Rev. **153** (1937).
- KOCHAKIAN u. MURLIN: Die Wirkung des männlichen Hormons auf den Eiweißstoffwechsel und Energiestoffwechsel von kastrierten Hunden. J. Nutrit. **19**, 437 (1935).
- Die Beziehungen des synthetischen männlichen Sexualhormons Androstendion zu dem Eiweißstoffwechsel und Energiestoffwechsel von kastrierten Hunden und dem Eiweißstoffwechsel eines normalen Hundes. Amer. J. Physiol. **117**, 642 (1936).
- KOCIS u. HASSKO: Die Behandlung der Hämophilie mit weiblichen Sexualhormonen. Dtsch. med. Wschr. **1938**, Nr 36, 1284.

- KORBSCHE: Heilung von Magenulcera durch Follikelhormoninjektionen. Dtsch. med. Wschr. **1937**, 599.
- KORENCEVSKY, V., and M. A. ROSS: Kidneys and Sex Hormones. Brit. med. J. **1940**, 445.
- KRONER: Die Behandlung der chron. Polyarthritiden im Spätstadium. Münch. med. Wschr. **1930**, 1670.
- Die Behandlung rheumatischer Gelenkerkrankungen. Med. Welt **1931**, 1784.
- KULMEY: Sind Diabetes oder extrainsulinäre Glykosurien durch männliches Hormon zu beeinflussen. Dtsch. med. Wschr. **1939**, 5.
- KUN u. PECZENIK: Geschlechtsspezifische Wirkung der Sexualhormone auf den Kreatinstoffwechsel. Pflügers Arch. **236**, 471 (1935).
- LANGE: Zur Follikelhormonbehandlung endokriner bedingter Arthritiden. Münch. med. Wschr. **1934**, 1828.
- LAQUEUR, DAVID, DINGEMANSE u. FREUD: Über kristallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron), wirksamer als aus Harn oder Cholesterin bereitetes Androsteron. Hoppe-Seylers Z. **233**, 281 (1935).
- u. DEELEN: Die therapeutische Wirkung von Menformen bei der Cushingschen Krankheit. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1936**, 743 u. d. zsch. Zusammenfassung 748.
- LEHWIRT: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der weiblichen Sexualhormone auf den Kohlehydratstoffwechsel. Zbl. Gynäk. **1935**, 78.
- LEVIE, L. H.: Histologische Unterschiede in der Wirkung von Oestron und Diäthylstilbenoestrol auf das Skelet. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **83**, 2512 (1939).
- LIPPROSS: Ergebnisse der Behandlung mit männlichem Sexualhormon. Münch. med. Wschr. **1938**, 1668.
- Keimdrüsen und Stoffwechsel. In „Die Stoffwechselkrankheiten“. Fortbildungskurs Karlsbad 1939. Steinkopff 1940.
- LIPSCHÜTZ: Über den Einfluß von Follikelhormoninjektionen auf das Gleichgewicht zwischen den gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormonen der männlichen Ratte. Quart. J. exper. Physiol. **25**, 109 (1935).
- DE LISI: Über die Wirkung des Follikulins und des Hypophysenvorderlappenhormons auf die Magensekretion. Riv. Biol. **23**, 23 (1937).
- LOESER: Die schilddrüsenwirksame Substanz des Hypophysenvorderlappens. Beziehungen zwischen dem thyreotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens und den Nebennieren. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **176**, 733 (1934).
- Schilddrüse und Ovarium. Experimentelle Grundlagen für die Dijodtyrosinbehandlung klimakterischer Beschwerden. Klin. Wschr. **1935 I**, 4.
- LUISI, MANILIO: Magengeschwür und Ovarialtätigkeit. Monit. ostetr.-ginec. **1939**.
- Ulcera peptica und Ovarialfunktion. Modena 1939, XVII.
- MACGRATH: Experimentelle periphere Gangrän. Wirkung der oestrogenen Substanz und ihre Beziehungen zur Thromboangiitis obliterans. Arch. int. Med. **55**, 942 (1935).
- MACGREGOR: Lancet **1936 II**, 974.
- MAGATH u. ROSEN: Beeinflussung der Prolanwirkung auf das infantile Ovarium durch gleichzeitige Follikulinzufuhr. Klin. Wschr. **1933**, 1288.
- MARANON: Über das Säure-Basen-Gleichgewicht bei der Addisonschen Krankheit. Endocrinology **5**, 185 (1929).
- Die Geschlechtsfunktion bei der chronischen Dysfunktion der Nebenniere. Presse méd. **1936**, 2057.
- G., u. J. IBANEZ: Innere Sekretion des Ovars und Gicht. An. Med. int. **1934**, Nr 12.
- MARRIAN u. PARKES: J. of Physiol. **67** u. **68** (1929/30).
- Die relativen Mengen Oestrin, die erforderlich sind, um die verschiedenen Oestruserscheinungen hervorzurufen. J. of Physiol. **69**, 372 (1930).
- MARTIN: Die Wirkung einiger innersekretorischer Produkte auf die X-Zone der Nebennierenrinde der Maus. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 41 (1930).
- Beziehungen zwischen endokrinen Drüsen und dem Krebs. Amer. J. Roentgenol. **36**, 314 (1936).
- MANSFELD: Art und Ort der Thyroxinwirkung. Klin. Wschr. **1935**, 884.
- MAZER, ISRAEL u. ALPERS: Der Zeitfaktor in der Reaktion der Hypophyse und der Ovarien auf große Dosen oestrogenen Substanzen. Endocrinology **20**, 753 (1936).

- MENGE: Arthritis sicca oder Arthropathia ovaripriva. Tag. Bayr. Ges. f. Geburtshilfe u. Frauenkld., München, 5. IV. 1936; ref. Münch. med. Wschr. **1936**, 789.
- MEYER, LEONHARD, HISAW u. MARTIN: Die Wirkung des Oestrins auf die gonadenstimulierende Fähigkeit der Hypophyse. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 702 (1930).
- MEZGER: Arthrosen und chron. Arthritiden; ein Beitrag zu ihrer Behandlung. Allg. homöop. Ztg. **1936**, 293.
- MOORE and PRICE: Amer. J. Anat. **50**, 45 (1932).
- MOSONYI: Über die Wirkung des Follikelhormons auf den C-Vitamin-Bestand der Nebennieren und der Leber des männlichen Meerschweinchens. Hoppe-Seylers Z. **250**, 132 (1937).
- MORIMOTO: Über den Einfluß verschiedener Hormone auf das Blutbild, insbesondere auf die Kernverschiebung nach Arneith. IV. Mitt. Über den Einfluß der Ovarien. Fol. endocrin. jap. **10**, H. 11; dtsh. Zusammenfassung 88.
- VI. Mitt. Über den Einfluß des Hodens. Fol. endocrin. jap. **10**, H. 12; dtsh. Zusammenfassung Kongr. Z. 94 (1935).
- MUNK: Endokrinologie und Gelenkerkrankungen. Med. Klin. **1935 II**, 1257.
- MUSSIO-FOURNIER, ENGEL, BUFFO u. ALBRIEUX: Wirkungen des Testikelhormons bei der weißen Ratte bei verschiedenen Applikationsarten. Bull. Acad. Méd. Paris III, **114**, 224 (1935).
- MUTKE: Ein Beitrag zur Behandlung des Ulcus ventriculi und duodeni mit Sexualhormonen. Inaug.-Diss. Breslau 1939.
- NELSON u. OVERHOLSER: Der Einfluß von Follikelhormoninjektionen auf den experimentellen Pankreasdiabetes beim Affen. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 150 (1934).
- NITZESCU u. MUNTEANU: Melanophorenwirkung des sexuellen Brunsthormons. Bull. Sect. sci. Acad. roum. **16**, 211 (1934).
- NOSAKA: Über den Einfluß der verschiedenen innersekretorischen Drüsen auf den Schwefelgehalt in dem Pankreas und den Nebennieren. III. Mitt. Über den Einfluß des Ovariums. Fol. endocrin. jap. **12**, H. 3; dtsh. Zusammenfassung Kongr. Z. 18 (1936).
- NYDAHL, H.: Die Wirkung des Follikelhormons auf die menschlichen Capillaren. Beobachtet unter dem Capillarmikroskop. Inaug.-Diss. Berlin 1939.
- OSWALD: Der Einfluß der Hormondrüsen und ihrer Erkrankungen auf die Blutbeschaffenheit. Helvet. med. Acta **2**, 289 (1935).
- PAOLA: WERLHOFFSche Krankheit und Follikelhormon. Rev. méd.-quir. Pat. fem. **8**, 227 (1936).
- PARADE: Therapie des Ulcus ventriculi und duodeni mit Geschlechtshormonen. Ther. Gegenw. **1940**, H. 3.
- PARTINGTON u. NATHANSON: Wirkung des Oestrins auf den Blutdruck anästhesierter Katzen. Endocrinology **25** (1939).
- PASCHKIS u. SCHWONER: Über geschlechtsunspezifische Wirkung des männlichen Sexualhormons im Kreatinstoffwechsel. Arch. internat. Pharmacodynamie **52**, 218 (1936).
- PENCHARZ u. LYONS: Science (N. Y.) **74**, 206.
- PENSA u. ADORJAN: Ber. Gynäk. **18** (1930).
- PETRESCO, M., u. E. VANESCO: Follikulinanwendung in einem Fall von Hämophilie. Fortschr. Ther. **1938**, Nr. 5, 257.
- PFEIFFER u. GARDENER: Skeletveränderungen und Calciumspiegel im Serum bei Tauben unter Einwirkung oestrogenen Stoffe. Endocrinology **23**, 485 (1938).
- PRIZZOLATO u. BEARD: Kreatin-Kreatininhaushalt und Hormone. Vorderlappen der Hypophyse, Theelin und Testosteronpropionat. Endocrinology **24**, 358 (1939).
- PRIETZEL: Zur Keimdrüsenbehandlung bei Altersschwerhörigkeit. Mschr. Ohrenheilk. **1940**, H. 1.
- RAAB: Arteriosklerose und innere Sekretion. Klin. Wschr. **1939**, Nr 17, 611.
- RATSCHOW: Neue Gesichtspunkte für die Behandlung des intermittierenden Hinkens. Dtsch. med. Wschr. **1940**, 571.
- Grundlagen und Grenzen einer pathogenetischen Therapie der Gefäßkrankheiten. Z. inn. Med. **61**, 305 (1940).
- Zur angeblichen Giftigkeit der oestrogen wirksamen Stoffe der Stilbreihen (Diäthyl-dioxystillben). Dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden **1940**.

- RATSCHOW: Über den örtlichen und allgemeinen Stoffwechsel bei Durchblutungsstörungen. *Klin. Wschr.* **1939**, 1301.
- Die peripheren Durchblutungsstörungen. Steinkopff 1939.
- u. KLOSTERMANN: Experimentelle Befunde zur Gefäßwirkung der Sexualhormone und ihre Beziehungen zur Klinik der peripheren Durchblutungsstörungen. *Z. klin. Med.* **135**, H. 2 (1938).
- u. STECKNER: Weitere Befunde zur Gefäßwirkung der Sexualhormone. *Z. klin. Med.* **136**, H. 1 (1939).
- — — Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung hoher Dosen von Oestron, Diäthylidioxystilben und Sesamöl. *Z. klin. Med.* **137**, H. 5 (1940).
- Vergleichende experimentelle und therapeutische Erfahrungen mit Sexualhormonen und den oestrogen wirksamen Stoffen der Stilbenreihe. *Dtsch. med. Wschr.* **1941**, 148.
- RECKNAGEL: Welche Formen von chron. Kniegelenkerkrankungen eignen sich zur Behandlung mit Progynon? *Ther. Gegenw.* **1938**, Nr 4.
- REECE, TURNER u. HILL: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 204 (1936).
- REHN: Die Hyperfunktion des Thymus als Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1940**, 593.
- REYNOLDS: *Science (N. Y.)* **87**, 537 (1938).
- S. R. M., and FRANCIS I. FOSTER: Peripheral vascular action of oestrogen in the human male. *J. clin. Invest.* **18**, 648 (1939).
- RILTON: Ovariell bedingte Arthropathien und ihre Behandlung. *Sv. Läkartidn.* **1937**, 761.
- ROBSON: Zur Hormontherapie. *Recent Advances in Sex and Reproductive Physiology 1934*; ref. in *Med. Mitt.* **1935**, 24.
- RUBIN: Progynon bei vorgeschrittener Polyarthrit ovaripriva. *Arch. Beitrag aus Med. Mitt.* **1934**, 263.
- SAUERBRUCH u. KNAKE: Die Bedeutung der Sexualstörungen für die Entstehung von Geschwülsten. *Z. Krebsforsch.* **44**, 223 (1936).
- SAUERWALD: Über das endokrine System in seinen Beziehungen zum chronischen Rheumatismus und chronischen Gelenkerkrankungen mit Berücksichtigung der Therapie. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1935.
- SAUSSE: Der Einfluß des weiblichen Sexualhormons auf das Gefäßsystem der Haut bei percutaner Anwendung. *Inaug.-Diss. Berlin 1939*.
- SCHENK: Die Wirkung des männlichen Keimdrüsenhormons auf die periphere Gefäßdurchblutung. *Inaug.-Diss. Berlin 1938*.
- Spätbefunde an der Hypophyse von kastrierten Ratten. *M Schr. Geburtsh.* **82**, 424 (1929).
- SCHERF: *Lehrbuch der Elektrokardiographie.* Berlin: Julius Springer 1936.
- SCHITTENHELM: Hormonbehandlung des Rheumatismus. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1937**.
- u. BÜHLER: Die Spontankreatinurie bei innersekretorischen Störungen, ihr Vorkommen und ihr diagnostischer Wert. *Z. exper. Med.* **95**, 181 (1935).
- — Die Beeinflussbarkeit der Spontankreatinurie innersekretorischer Störungen durch Sexualhormone. *Z. exper. Med.* **95**, 197 (1935).
- SCHIARA: Über die Behandlung der Hämophilie mit Ovarienpräparaten. *Policlinico Sez. prat.* **1934**, 1881.
- SCHOELLER, DOHRN u. HOHLWEG: Die klinische Anwendungsmöglichkeit der Follikelhormontherapie und ihre biologische Grundlage im Tierexperiment. *Amer. J. med. Sci.* **182**, 326 (1931).
- — — Zum Eichungsproblem des Follikelhormons und seiner Derivate. *Klin. Wschr.* **1935**, Nr 23, 826.
- u. GEHRKE: Tierphysiologische Versuche über die Wirkung männlicher Keimdrüsenhormone. *Klin. Wschr.* **1938**, Nr 20, 694.
- — Zur Standartisierung des männlichen Sexualhormons. *Wien. Arch. inn. Med.* **21**, 330 (1931).
- SCHÖNE: Über die Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch Sexualhormone. *Klin. Wschr.* **40**, 647.
- SCHOTTMÜLLER: Über therapeutische Erfolge bei Arthritis deformans in cretoria. *Dtsch. med. Wschr.* **1932**, 1436.
- SCHULZ: Die Behandlung der Ulcerationen am Magen-Darmtrakt mit weiblichem Sexualhormon. *Med. Klin.* **1939**, Nr 27, 914.

- SCHUMANN: Der Einfluß der männlichen Sexualhormone auf den Glykogen-, Phosphagen- und Adenylpyrophosphatgehalt des Herzmuskels. *Klin. Wschr.* **1939**, Nr 27, 925.
- Weitere Untersuchungen über den Einfluß der Sexualhormone auf den Glykogen-, Phosphagen- und Adenylpyrophosphatgehalt der Herz- und Skelettmuskulatur. *Klin. Wschr.* **1940**, 364—366.
- SCHWARZHOFF: Weitere Untersuchungen zur Frage der Beziehungen des Ovariums zur Blutbildung. *Z. exper. Med.* **99**, 214 (1936).
- u. VOSSSCHULTE: Über die Beeinflussung der Blutneubildung durch das Ovar beim Meerschweinchen und Kaninchen. *Z. exper. Med.* **107**, 419.
- SEEMANN: Über das Vorkommen des Oestrins in den Hoden und seine Wirkung auf das Knochenwachstum. *Endocrinology* **18**, 225 (1937).
- SEGGEL u. REIHER: Zur Morphologie des Blutes im Greisenalter. *Z. Altersforsch.* **1**, 355 (1939).
- SELYE, H.: The effect of Testosterone on the Kidney. *J. of Urol.* **2**, Nr 2 (1939).
- SELYE: Über die Giftigkeit von oestrogenen Stoffen mit besonderer Berücksichtigung von Diäthylstilboestrol. *Canad. med. Assoc. J.* **1939**, 48.
- u. COLLIP: Grundlagen zur Aufklärung von Reizwirkungen auf innersekretorische Drüsen. *Endocrinology* **20**, 667 (1936).
- HARLOW u. COLLIP: Über die Auslösung der Alarmreaktion mit Follikelhormon. *Endocrinology* **18**, 81 (1936).
- SHERWOOD u. BOWERS: Die Wirkung von Ovarialhormon auf den Grundumsatz von künstlich hyperthyreotisch gemachten Ratten. *Amer. J. Physiol.* **115**, 645 (1936).
- SHUMAKER: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 568 (1935).
- SIEBKE: Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons. I. Mitt. Sexualhormon im Blut. *Zbl. Gynäk.* **1929**, 2450.
- II. Mitt. Sexualhormon im Harn bei regelmäßigem mensuellen Cyclus. *Zbl. Gynäk.* **1930**, 1601.
- *Zbl. Gynäk.* **54**, 1734 (1930).
- SIECKMANN: Zur Frage der gezielten Einwirkung der Sexualhormone auf den Magen-Darm-Tractus. *Inaug.-Diss.* Halle a. d. S. 1940.
- SMITH: *Amer. J. Physiol.* **99**, 355 (1931/32).
- SPENCER: *Lancet* **231**, 970 (1936).
- STEINACH: *Lancet* **1937**, 845.
- DOHRN, SCHOELLER, HOHLWEG u. FAURE: Über die biologischen Wirkungen des weiblichen Sexualhormons. *Pflügers Arch.* **1928**, 219, 308.
- KUN u. PECZENIK: Diagnostischer Test für hormonbedingte Störungen der männlichen Sexualfunktion und seine klinische Anwendung. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 388.
- — — Über hormonale Hyperämisierung, insbesondere über den Einfluß der männlichen Sexualhormone und ihrer Kombination mit weiblichem Hormon auf erhöhten Blutdruck und Hypertonus. *Wien. klin. Wschr.* **1938 I**, 65, 102, 134.
- STERN: Über die oestrogene Wirkung des Cantharidins. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **166**, 395 (1932).
- STEWART: *Endocrinol. a. Metabol.* **2**, 127 (1922).
- SUZMANN, FREED u. PRAG: Experimentelle Untersuchungen über periphere Gefäßkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Thromboangiitis obliterans. *S. afric. J. med. Sci.* **3**, 29 (1938).
- SWINGLE, PARKINS, TAYLOR u. MORRELL: Die Wirkung des Oestrins und bestimmter gonadotroper Hormone auf die Lebensdauer epinephrektomierter Tiere. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 94 (1936).
- SYLLA: Die Bedeutung der Allergie für die endokrine Arthritis. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1511.
- Steigerung der allergischen Reaktionslage durch Hormone. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 311.
- SZÉKESSY: Die Wirkung des Follikelhormons auf das Blutbild vom Meerschweinchen und deren Beeinflussung durch gleichzeitig verabreichtes Vitamin C. *Hoppe-Seylers Z.* **250**, 175 (1937).
- TEILUM: Über Hypercholesterinämie bei kastrierten Menschen. *C. r. Soc. Biol. Paris* **125**, 577 (1937).
- TEITGE: Die Behandlung der Endangiitis obliterans und des Ulcus cruris mit Sexualhormon. *Med. Klin.* **1937**, Nr 35, 1153.

- THADDEA u. FASSHAUER: Nebennierenrinde und Cholesterinstoffwechsel. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **182**, 477 (1936).
- u. HAMPE: Über den Einfluß der Keimdrüsenhormone auf die Stoffwechsellage des Altersdiabetes. Z. klin. Med. **137**, Nr 6 (1940).
- THORN u. ENGEL: Wirkung der Sexualhormone auf Elektrolytausscheidung durch die Nieren. J. of exper. Med. **68**, 299 (1938).
- THAYER, SIDNEY, LEVIN u. DOISY: Die Charakterisierung von Theelin. J. of biol. Chem. **91**, 655.
- VARANGOT: Die therapeutische Anwendung künstlicher oestrogenen Substanzen. Geburtsh. u. Frauenheilk. **9**, 603 (1939).
- VEIL u. LIPPROSS: Unspezifische Wirkungen der männlichen Keimdrüsenhormone. Klin. Wschr. **1938 I**, 655.
- VERZÁR: Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel: Benno Schwabe u. Co. 1939.
- u. ARVAY: Die Stoffwechselsteigerung durch Ovarialhormon. Biochem. Z. **240**, 28 (1931).
- VINES: zitiert nach VERZÁR: Die Funktion der Nebennierenrinde.
- VOGT: Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Follikelhormon. Fortschr. Ther. **15**, 3 (1939).
- WEIL u. ZONDEK: Die pathologische Histologie der Hypophyse der weißen Ratte nach Follikelhormoninjektionen. Endocrinology **25** (1939).
- WIESEL: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **108**, 257 (1899).
- WOLFE u. CHADWICK: Quantitative Studien über die Strukturveränderungen des Hypophysenvorderlappens nach Oestrininjektionen. Endocrinology **20**, 503 (1936).
- — Reaktion des Hypophysenvorderlappens von unreifen Ratten nach Injektion von verschiedenen Mengen Oestrin. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 56 (1936).
- WU: Zool. Series **12**, 19 (1936).
- YUN u. LEE: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Nicotin und Sexualhormon. Fol. endocrin. jap. **11**, H. 3; engl. Zusammenfassung Kongr. Z. (1935).
- ZÄHLER: Über hormonalen Ausgleich bei männlichen Kastraten. Z. klin. Med. **136**, 232 (1939).
- ZAIN: Schilddrüse-Sexualhormon. Antithyreoidale Wirkung großer Progynonmengen. Klin. Wschr. **1937**, 1351.
- Die Beeinflussung der Hyperthyreose männlicher und weiblicher Ratten durch Kastration und große Follikelhormonmengen. Arch. exper. Path. u. Pharm. **192**, 486 (1939).
- ZIMMERMANN: Chemische Reaktionen zum Nachweis der Sexualhormone in Harn und Blut. Klin. Wschr. **1938 II**, 1103.
- ZONDEK: Durch Follikelhormon hervorgerufener Hypophysentumor. Lancet **1936 I**, 776.
- Die hemmende Wirkung von Follikelhormon auf den Hypophysenvorderlappen. Lancet **1936 I**, 10.
- u. BERBLINGER: Der Einfluß des weiblichen Sexualhormons und der Hypophysenvorderlappenhormone auf die Struktur der Ratten- und Mäusehypophyse. Klin. Wschr. **1931 I**, 1061.
- FREED u. SOSKIN: Endocrinology **20**, 863 (1936).
- ZORN: Über Porphyrie und Ovarialfunktion. Klin. Wschr. **1938 II**, 1576.
- ZUNZ u. LA BARRE: Über die Zusammenwirkung der Sexualhormone bei der Blutzuckerregulation. C. r. Soc. Biol. Paris **129**, 22 (1938).

## 1. Einleitung.

Die stoffliche Charakterisierung der Keimdrüsenhormone, ihre Konstitutionsermittlung und künstliche Herstellung haben die Medizin um ein therapeutisches Gebiet auf sehr breiter Basis bereichert. Die Behandlung mit Sexualhormonen ist heute modern, d. h. sie wird in breitem Umfang ausgeführt, ohne daß bereits entschieden wäre, wie weit die Sexualhormone in der Behandlung von Krankheiten ihren Platz behaupten werden. Besonders sind die Fragen in der inneren Medizin noch offen. Eine abschließende Beurteilung wird hier auch noch nicht möglich sein. Es soll aber versucht werden, für eine solche das

Feld zu bereiten, indem wir zusammentragen, bei welchen Krankheiten die Keimdrüsenstoffe heute verwendet werden, womit diese Verwendung begründet wird und was bisher an Erfolgen und Mißerfolgen bekannt wurde.

Das Interesse an den Stoffen, welche die männlichen und weiblichen Geschlechtscharaktere prägen, war schon ein sehr lebhaftes, bevor man wußte, welcher Art diese geheimnisvollen Substanzen wären. v. BERGMANN hat darauf hingewiesen, wie häufig alte volksmedizinische Weisheit durch Brauchtum bei den verschiedensten Völkern die Existenz derartiger Stoffe postuliert. Er vergleicht deshalb die Entdeckung der chemischen Struktur der männlichen und beiden weiblichen Sexualhormone mit der Tat WITHERINGS, der in dem diuretischen Tee jenes Kräuterweibes in Schottland als wirksames Prinzip die Blätter des Fingerhutes erkannte und der nicht ruhte, bis er die Digitaliswirkung in jahrelangen Forschungen in ihrer Wirkung auf den Kreislauf genau analysiert hatte. Denn mit der Erkenntnis der Sexualhormone hat nach v. BERGMANN manche volksmedizinische Erfahrung dadurch ein festes Fundament erhalten, daß man die Stoffe, mit denen man handelte und heilte, chemisch und in ihrer biologischen Wirkung jetzt kennt.

Die ersten Versuche, durch Transplantation von Hodengewebe etwas über die „Säfte der Fruchtbarkeit“ zu erfahren, gehen auf HUNTER zurück. Aber erst 1849 bewies BERTHOLD in Göttingen, daß von den Testikeln Stoffe erzeugt werden, die, an den Gesamtorganismus abgegeben, diesen maßgeblich beeinflussen. Durch Transplantation von Hoden konnte er die Ausfallserscheinungen an Kastraten aufheben. Sehr viel später wurde BROWN-SEQUARD, der Schöpfer des Begriffes „innere Sekretion“, von seinen Zeitgenossen vielfach belächelt, nicht müde, seine im Alter mit Hodenextrakt durchgeführten Selbstversuche vorzutragen. Nachmals vergingen Jahrzehnte, ehe sich das Dunkel von diesen in der Geheimmedizin oft mit mystischen Begriffen verknüpften Lebens- und Triebstoffen hob. Heute ist ihre Existenz nicht nur gesichert, sondern die Stoffe, welche wirken, liegen in ihrer Struktur geklärt als dosierbare Heilmittel vor. Damit ist seit 6 Jahren der Appell an den Arzt gerichtet, zu prüfen, wo und wie er die neu gewonnenen Lebensstoffe auch als Heilstoffe verwenden kann.

Diese Aufgabe erwies sich als kaum weniger schwierig als die ihrer Darstellung und Gewinnung. Es liegen zwar eine Unzahl von Befunden darüber vor, wie die Keimdrüsenstoffe in das Spiel der Lebensabläufe eingreifen. Diese Befunde sind aber zum allergrößten Teil in Tierversuchen gewonnen und man hat dabei festgestellt, daß sich die einzelnen Tierarten denselben Stoffen gegenüber sehr unterschiedlich verhalten. So ist es ganz besonders schwierig, die tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen. Die Zahl klinischer Ergebnisse ist immer noch gering und wenig geeignet, dem Arzt ein mit einiger Sicherheit absteckbares Feld therapeutischer Indikationsstellung in die Hand zu geben. Das ist aber aus mehr als einem Grunde wünschenswert. Die chemische Klärung und Gewinnung der Sexualhormone hat nicht nur sehr viel Arbeit bester Forscher, sondern auch besonders hohe geldliche Aufwendungen erfordert. Es wäre ein krönender Erfolg für alle diese Arbeit, wenn die neuen Stoffe einen gesicherten Platz in der Reihe der großen Heilmittel gewinnen. Bis heute sind die Sexualhormone nur in wenigen Fällen unentbehrliche Therapeutica. Die Zahl der Indikationen, wo sie mit anderen Heilmaßnahmen vereint

„auch Gutes leisten“, ist im Steigen begriffen. Gerade in der inneren Medizin liegt noch eine große Unsicherheit über den Fragen, wann und unter welchen pathophysiologischen Gegebenheiten überhaupt therapeutische Erfolgsaussichten bestehen und wie die Dosierung im Einzelfall zu erfolgen hat.

## 2. Zielsetzung der Arbeit.

Wir haben uns, von verschiedenen Fragestellungen ausgehend, in den letzten Jahren experimentell mit der Wirkungsweise der Keimdrüsenstoffe beschäftigt. Diese Arbeiten hatten die Keimdrüsenstoffe nicht als sexualspezifische Wirkungsstoffe in ihrer Fragestellung, sondern vielmehr als allgemeine Lebensstoffe. Wir konnten dabei Ergebnisse erzielen, welche zeigten, daß die Sexualhormone über ihr Erfolgsgebiet der Keimdrüsen und deren Anhangsgebilde hinausgehen und auch an den Kreislauforganen und in Vorgängen des intermediären Stoffwechsels Wirkungen entfalten. In dieser Zielsetzung haben wir die Keimdrüsenstoffe in der Behandlung innerer Leiden verwendet. Die Erfolge bestätigten dabei zum Teil die experimentellen Erfahrungen. Die beobachteten therapeutischen Wirkungen konnten wir auf Grund unserer experimentellen Ergebnisse vielfach besser erklären, als es bisher möglich war. Schließlich ermöglichten uns die gewonnenen Befunde, die Dosierung und die Kontrolle der Wirksamkeit der Hormone auf eine festere Basis zu stellen. Auf Grund dieser Ergebnisse halten wir uns für berechtigt, kurz darzulegen, was über die Wirkungsweise der Keimdrüsenstoffe bei künstlicher Zufuhr heute bekannt ist und mit welchen Wirkungen der Arzt, der diese Therapie durchführt, rechnen darf und rechnen muß.

Wir setzen dabei voraus, daß es heute bekannt ist, was die Keimdrüsenstoffe in sexualspezifischer Richtung zu leisten vermögen. Wie weit darüber hinaus beobachtete Wirkungen nur Folge der primär-sexualspezifischen Wirkungen sind oder wie weit die Keimdrüsenstoffe auch direkt auf andere Organe bzw. Organfunktionen einwirken, wird sich nicht in allen Fällen sauber scheiden lassen. Es ist aber bekannt, daß die sexualspezifischen Wirkungen besonders dann in Erscheinung treten, wenn eine Insuffizienz der Keimdrüsen vorliegt. — Die klinische Erfahrung der letzten Jahre hat aber gelehrt, daß die Sexualhormone vielfach auch dann gute Therapeutica sein können, wenn keine Störungen der Keimdrüsen vorliegen. Aus diesen Gründen schien es geboten, die vielleicht etwas willkürliche Trennung in sexualspezifische und nichtsexualspezifische Wirkungen vorzunehmen.

Um Unklarheiten vorzubeugen, sollen die sexualspezifischen Wirkungen noch einmal kurz aufgezählt sein: Die männlichen und das weibliche Sexualhormon Follikulin können an kastrierten Tieren alle Ausfallserscheinungen rückgängig machen oder sie verhüten. Bei geschlechtsreifen, bei senilen oder bei infantilen Tieren löst Follikelhormon die Erscheinungen der Brunst aus, welche durch das Schollenstadium im Vaginalabstrich nachgewiesen werden kann. Auch kastrierte weibliche Tiere werden nach Zuführung von Follikelhormon brünstig. Diese Eigenschaften des Follikelhormons bleiben nach DECK auch erhalten, wenn die sympathischen Nerven des Genitaltrakts oder des Ovars entfernt worden sind. Die Erscheinungen der Brunst zeigen sich bei infantilen Tieren auch an der Öffnung der Vagina. Bei kastrierten Affen kommt es zu der zur Brunstperiode gehörigen ödematösen Schwellung der Analregion sowie benachbarter Hautpartien (Sexual Skin). Am Uterus bewirkt Follikelhormon Wachstumssteigerung der Muskulatur und Proliferation der Uterusschleimhaut. Außerdem bringt es über die Hypophyse die Lactation in Gang.

Die männlichen Hormone sind Wuchsstoffe mit spezifischer Wirkung auf den gesamten männlichen Genitaltrakt. Das Hodenhormon erzielt alle Merkmale des männlichen Geschlechts wie Ausbildung der Kämme der Hähne, Hochzeitskleid der Fischmännchen usw. Bei kastrierten Tieren führt die Zufuhr des männlichen Hormons zu einer völligen Normalisierung der Verhältnisse. Die Kastrationsfolgen können völlig zum Verschwinden gebracht oder völlig verhütet werden.

Diese experimentellen Befunde haben auch in der Therapie entsprechender Keimdrüsenkrankungen beim Menschen ihre Bestätigung gefunden. Einzelheiten hierüber finden sich in der Monographie von JORES: „Klinische Endokrinologie“. Hier sind auch die Dosen angegeben, welche erforderlich sind, um die Kastrationsfolgen bei Mann und Frau in den verschiedenen Lebensaltern zu beseitigen. Wenn sich aber in den letzten Jahren im klinischen Schrifttum die Berichte häufen, daß die verschiedensten Krankheiten, z. B. Diabetes mellitus, Dermatosen und Ekzeme, Migräne, Hochdruck, Angina pectoris, Durchblutungsstörungen, Magenculcera, Bluterkrankheiten und chronische Arthritiden, durch Behandlung mit Keimdrüsenstoffen besser als mit anderen Behandlungsverfahren zu beeinflussen sind, so führt diese klinische Erfahrung zu dem Schluß, daß die Keimdrüsenstoffe mehr leisten können, als nur Ausfallerscheinungen verlorengegangener Keimdrüsenfunktionen zu ersetzen. Auf welche Weise die Keimdrüsenhormone solche nichtsexualspezifischen Wirkungen leisten, ist bisher sehr wenig geklärt. Die hierüber in den letzten 10 Jahren angegebenen Deutungen sind zum Teil wenig kritisch, zum Teil gar nicht unterbaut. Auch die Berichte über Heilerfolge sind durchaus nicht einheitlich. So ist es verständlich, daß eine nicht kleine Zahl kritischer Therapeuten evtl. erzielte Wirkungen mit Keimdrüsenstoffen zum Teil auf den psychischen Faktor zurückführt, „mit Sexualhormonen“ behandelt zu werden. Dieser Faktor darf sicher nicht ganz übersehen werden. Er wird jedoch durch die Ergebnisse der Experimentalmedizin weitgehend sublimiert.

Wir werden im folgenden alle experimentellen Befunde zusammenstellen, welche mit einiger Sicherheit Rückschlüsse auf nichtsexualspezifische Wirkungen der Sexualhormone erlauben, und prüfen, wie weit sie auf den Menschen übertragen werden können. Unsere eigenen Beobachtungen werden wir zu den Erfahrungen anderer Untersucher in Beziehung bringen, um festzulegen, welche Wirkungen von den Keimdrüsenstoffen erwartet werden können.

Da der Arzt, worauf JORES in seiner klinischen Endokrinologie hinweist, von den Hormonen und ihren Wirkungen ganz allgemein immer noch sehr wenig weiß, ist es erforderlich, zunächst einige grundsätzliche Eigenschaften der Hormone in bezug auf ihre Geschlechtsspezifität, ihre Standardisierung und ihre Dosierung vorangehen zu lassen. Danach werden wir die Wirkungen auf die einzelnen endokrinen Drüsen, auf Stoffwechsel, Kreislauforgane und Skelettsystem schildern, um gleichzeitig die Krankheiten zu besprechen, bei denen die Behandlung Aussicht auf Erfolg bietet.

### 3. Männliches oder weibliches Sexualhormon?

Es wird zunächst überraschen, daß diese Frage gestellt werden muß. Sie wird jedoch schon verständlicher, wenn wir die Strukturformeln der Keimdrüsenstoffe ansehen und ihre nahe Verwandtschaft miteinander daraus ablesen können (Abb. 1). Auch bei den Experimenten über sexualspezifische Reak-

tionen ist es lange bekannt, daß beide Prägungstoffe sich in ihren Wirkungen vielfach überkreuzen. Um so wichtiger ist die Frage für die Behandlung innerer Krankheiten, wie weit es ratsam oder gar geboten ist, mit den geschlechtseigenen Hormonen zu therapieren oder ihre kombinierte bzw. gekreuzte Anwendung zu wählen.

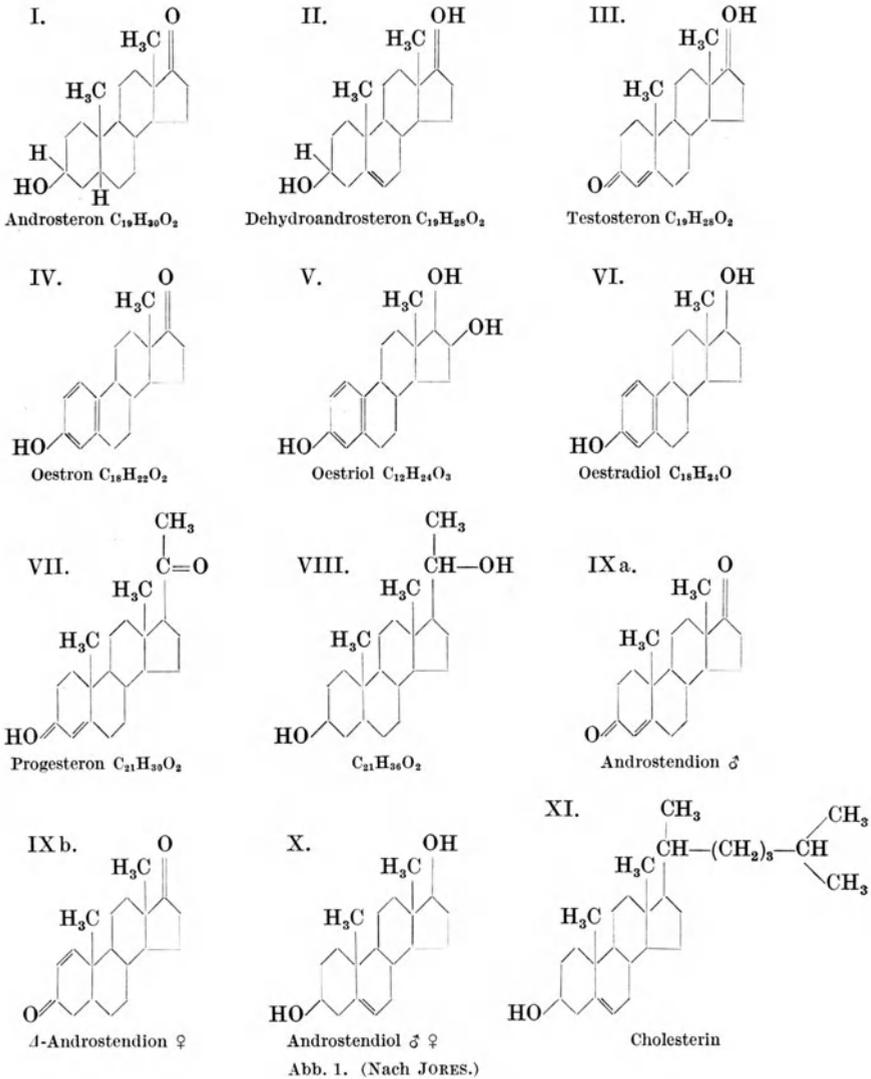


Abb. 1. (Nach JORES.)

Grundsätzlich können wir heute feststellen, daß die bis jetzt bekannten Keimdrüsenstoffe nicht ausschließlich geschlechtsspezifisch sind. Das männliche Hormon wirkt am weiblichen Organismus, das weibliche am männlichen. Wir wollen im folgenden diejenigen Ergebnisse kurz nennen, welche die Sexualhormone bei gekreuzter Gabe im Tierexperiment entfalten. *Follikulin* bewirkt bei kastrierten männlichen Tieren:

1. Verdickung des Bindegewebes und der glatten Muskulatur in Samenblase und Ductus deferens,

2. Wucherungen des Bindegewebsmantels um die Ampulle des Ductus deferens,

3. Hyperplasie und Metaplasie der Prostata,

4. Wachstum der Samenblase, weniger des Penis,

5. Epithelmetaplasie der COWPERTSchen Drüsen,

6. Veränderungen des interstitiellen Gewebes der Maushoden,

7. psychische Feminisierung,

8. Trennung der Schambeine bei männlichen Mäusen.

Follikelhormon wirkt damit bei männlichen Tieren nicht, wie früher von amerikanischen Autoren angenommen, paradox, sondern es wirkt genau wie bei weiblichen Tieren, denn bei diesen kommt es zur Muskelverdickung in Tube, Uterus und Vagina, zur Zunahme der Zellschichten an Zahl mit anschließender Verhornung im Pflasterepithel von Vagina und Cervix uteri.

Der Angriffspunkt beider Keimdrüsenhormone erstreckt sich also auf bestimmte Gewebsarten des Genitalsystems, ganz gleichgültig, ob es sich um männliche oder weibliche Tiere handelt. BOMSKOV folgert daraus, daß das Follikelhormon ein Wachstumshormon der glatten Muskulatur, des Schichtepithels und gewisser Drüsenepithelien ektodermalen Ursprungs ist.

Das *männliche Sexualhormon* ist kein einheitlicher Körper, es umfaßt eine Reihe verschieden definierter Substanzen, die beim männlichen und beim weiblichen Tier verschieden wirken. Die beiden wichtigsten Stoffe sind das eigentliche Hodenhormon *Testosteron* und das im Männerharn gefundene *Androsteron*, weiter spielen eine gewisse Rolle das Dehydroandrosteron und Androstandiol. Das Testosteron kommt nur im Hoden und Nebenhoden vor. Junge Männer scheiden im Urin mehr aus als alte Männer. Androsteron wurde von BUTENANDT aus Männerurin rein dargestellt. Es ist biologisch von dem durch LAQUEUR aus Hoden gewonnenen Testosteron verschieden. Während letzteres durch Alkali leicht zerstört wird, ist Androsteron beständig. Androsteron ist an hypophysenlosen kastrierten Ratten unwirksam, Testosteron dagegen nicht.

Strukturabänderungen können aus den androgenen Substanzen oestrogene werden lassen, die alle Wirkungen des Follikelhormons aufweisen. Ersetzt man im Androsteron die OH-Gruppe an C<sub>2</sub> durch eine Carboxylgruppe, so erhält man eine Mischform von Cis- und Trans-Androstandiol-17-Carbonsäure-3. Die freie Säure bzw. deren Ester erzeugen mit 5—10  $\gamma$  Brunst, während die männliche Wirkung völlig verlorengegangen ist. Als Zwischenglieder zwischen beiden Keimdrüsenhormonreihen sind solche Stoffe besonders befähigt, bei beiden Geschlechtern wirksam zu sein.

Testosteron erzeugt bei jugendlichen weiblichen Tieren eine Maskulinisierung der äußeren Genitalien. Die Klitoris des Meerschweinchens wächst zu einer Art Penis aus. Eine Entwicklung der Sexualdrüsen und der Sekretion kann durch Testosteron sowohl bei weiblichen wie bei männlichen Tieren erzielt werden. Die nötigen Dosen sind 200 HE. Testosteron subcutan in Öl für 3 Tage bei 23 Tage alten Tieren. Testosteron beeinflusst beim weiblichen kastrierten Säuger die atrophierten Organe wie Uterus und Vagina im Sinne einer starken Gewichtszunahme. Die Injektion von Testosteron bei der Henne kann den Kamm (Bartlappen usw.) so weit zum Wachstum bringen, daß er die Größe eines Hahnenkamms erreicht, obgleich das Federkleid weiblich bleibt. SCHOELLER und GEHRKE

verabreichten Hennen 4 Wochen lang täglich 10 HE. Testosteron und fanden ein Kammwachstum von 23%. Behandlung der Tiere für 6 Wochen mit wöchentlich 4000 ME. Oestron führten nur erst zu einer Verkleinerung des Kammes um 11%. *Androsteron* wirkt auf die weiblichen Organe weniger stark. Androstandiol bewirkt sogar eine Rückbildung von Vagina und Uterus zur Norm. Transdehydroandrosteron wirkt nach BUTENANDT in Dosen von 2 mg nicht-oestrogen bei kastrierten Ratten, bei infantilen Ratten bewirkt es Öffnung der Vagina. *Sowohl das männliche wie das weibliche Sexualhormon sind also auch bei geschlechtsgekreuzter Gabe im Tierversuch außerordentlich wirksam.* Das trifft in gleichem Maße für das zweite weibliche Sexualhormon, das *Progesteron*, nicht zu. Wir wollen es hier der Vollständigkeit halber kurz erwähnen. Sonst hat es im Sinne der Zielsetzung dieser Arbeit sehr viel geringere Bedeutung, denn es ist nicht nur geschlechtsgebundener, sondern auch sexualspezifischer. Progesteron baut die Uterusschleimhaut im Sinne der „progestationell proliferation“ um. Im Uterus kommt es zu einer starken Hyperämie und lividen Verfärbung. Zur Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft ist es maßgebend. Nach Exstirpation der Ovarien kann die Schwangerschaft nur bei Zufuhr von Progesteron in normaler Weise beendet werden. Absolut ist seine Spezifität indessen auch nicht, wie neuere Untersuchungen von IMHOFFEN und HOHLWEG gezeigt haben. Bei Versuchen über peroral wirksame Follikelhormonderivate fanden diese Autoren einen Körper, welcher Progesteronwirkungen zeigte. Es ist das Pregnen in-on-3-ol-17.

Die Befunde, daß beide Sexualhormone bei beiden Geschlechtern spezifische Wirkungen entfalten können, hat immer wieder die Frage auftauchen lassen, ob nicht ein gemeinsamer Grundstoff beide Hormone in jedem Körper entstehen läßt. Das ist auf Grund der Strukturformel sehr wohl möglich. Wir werden weiter unten zeigen, daß gewisse Autoren zu der Ansicht neigen, daß dieser gemeinsame Grundstoff vielleicht in der Nebennierenrinde gebildet wird.

Diese Fragen haben dadurch neuen Boden gewonnen, daß synthetische, chemisch zum Teil sehr einfach gebaute Körper gefunden wurden, welche fast alle Eigenschaften echter Sexualhormone besitzen. Es handelt sich bei den Keimdrüsenstoffen, vor allem dem Follikulin, um Substanzen, welche sehr verbreitet sind und nicht nur in der belebten, sondern auch der unbelebten Natur (Bitumen) gefunden werden. Es ist deshalb für den Experten nicht so überraschend, daß schon seit längerer Zeit verschiedene Stoffe bekannt sind, welche viele Wirkungen der Keimdrüsenstoffe zeigen und keine differenziertere Gebundenheit an das Geschlecht aufweisen, obwohl sie chemisch ganz anders gebaut sind. *Diese Stoffe sind größtenteils synthetisch herstellbar.* Sie gleichen den Keimdrüsenstoffen nicht nur in ihren Wirkungen auf die Keimdrüsen selbst, sondern auch in ihren Wirkungen auf andere Drüsen. So unterdrücken sie in der Hypophyse die typischen weiter unten beschriebenen Kastrationsveränderungen. Bei kastrierten weiblichen Tieren erzeugen sie Mutterinstinkte. Die Entdeckung solcher Substanzen knüpfte an den Befund an, daß die physiologische Wirkung des Follikelhormons bei Aufspaltung des Fünferinges nicht verlorengeht. Die aus Follikelhormon herstellbare Phenoldicarbonsäure zeigt im ALLEN-DOISY-Test eine Wirksamkeit von 100000 ME. Auch das Neoergosterin, das Ergosterin und Vitamin D<sub>2</sub> sind in Dosen von 100 mg brunstauslösend. 1932/33

fanden COOK, DODDS, HEWITT und LAWSON eine ganze Reihe von Phenanthren-derivaten, die am Test an Ratte und Maus stark wirksam waren. Aber auch der Phenanthrenring erwies sich keineswegs als Voraussetzung für die oestrogene Wirkung. 20 solcher Substanzen, die keinen Phenanthrenring enthalten, sind heute als oestrogen wirksam bekannt. Unter ihnen steht der Wirkung nach das *Diäthyldioxytilben* an erster Stelle. Diese Substanz ist in manchen Testen den eigentlichen Hormonen sogar erheblich überlegen. Wie verbreitet solche biologischen Wirkungen sind, zeigt, daß auch Cantharidin, die Substanz aus der spanischen Fliege (*Lytta vesicatoria*), oestrogene Wirkungen besitzt (STERN).

Aus diesen Befunden ergeben sich für die Therapie folgende Schlüsse: Die erwähnte Unspezifität ist beim weiblichen Sexualhormon (Follikulin) größer als bei den männlichen Hormonen Testosteron und Androsteron. Auch der synthetische Stoff Diäthyldioxytilben steht in seinen Wirkungen dem Follikulin sehr viel näher als den männlichen Wirkstoffen. Bei jugendlichen Tieren sind beide Keimdrüsenstoffe in der Lage, Geschlechtsumstimmungen auszulösen, so daß es z. B. für die Behandlung Jugendlicher geboten erscheint, nur die geschlechtseigenen Keimdrüsenstoffe zu verwenden. Beim Erwachsenen ist diese Gefahr sehr viel geringer und überhaupt erst in Dosen möglich, welche auch aus anderen Gründen kontraindiziert sind. Zurückhaltender sollte der Arzt allerdings mit der Gabe männlicher Keimdrüsenstoffe bei Frauen sein. Wir werden auf die Begründung dieser Vorsichtsmaßnahmen noch wiederholt zurückkommen, zumal es bestimmte Indikationen gibt, in denen andererseits die gekreuzte Gabe wünschenswert sein kann, da gerade die unspezifischen Wirkungen zum Teil nur mit einem der Geschlechtshormone zu erzielen sind. So haben wir uns in eigenen Versuchen davon überzeugen können, daß nur Testosteron nephrotope Wirkungen zeigt. Über Schädigungsmöglichkeiten durch Follikulin beim Manne ist nur bei höchsten Dosen etwas bekannt (s. unten), ebenso dürfte Progesteron in dieser Beziehung indifferent bleiben.

#### 4. Standardisierung und Dosierung der Keimdrüsenstoffe.

Die Zurückhaltung, welche der Arzt sehr lange Zeit gegenüber einer breiteren Anwendung von Keimdrüsenstoffen bewahrte, liegt neben anderem in der lange Zeit herrschenden Unklarheit über die Bedeutung der einzelnen Einstellungsarten. In dem großen und zum Teil wenig übersehbaren Schrifttum finden sich neben den verschiedensten biologischen Testen wie Mäuseeinheiten, Ratteneinheiten, Hahnenkammeinheiten Angaben über alte internationale Einheiten, internationale Benzoateinheiten und schließlich in neuerer Zeit Deklarierungen in mg oder gar  $\gamma$ . Es ist ein gutes Zeichen des deutschen Arztes, daß er gegenüber einer solchen Vielheit von Deklarierungen Mißtrauen hegt. Ein Präparat, welches sich durchsetzen will, muß in einfacher und klarer Form erkennen lassen, welche Menge an Wirkstoffen es enthält, was diese Menge bedeutet und wie sie am besten zu dosieren ist. Es liegt nicht im Rahmen unseres Themas, die zahlreichen Tests und Methoden, welche es zur Auswertung der Keimdrüsenhormone gegeben hat und noch gibt, darzustellen. Das ist in meisterhafter Form in dem umfangreichen Standardwerke von BOMSKOV geschehen: „Methodik der Hormonforschung“. Um aber zu zeigen, daß die obengenannte Forderung einer sicheren

Einstellung der Präparate heute erfüllt ist, müssen die wichtigsten Standardmethoden und ihre Auswertungen auch hier kurz angeführt werden.

Die moderne Erforschung der Follikelhormone begann 1922 mit der Entdeckung eines spezifischen Auswertungsverfahrens durch ALLEN und DOISY. Der ALLEN-DOISY-Test, der auch fast allgemein zur experimentellen Auswertung der Follikelhormone angewendet wird, beruht darauf, daß man beim kastrierten Tier durch Zufuhr von Follikelhormon den normalen Aufbau der Vaginalschleimhaut bei Ratte und Maus erzielen kann. Dieser Aufbau zeigt sich durch das Auftreten bestimmter Zellelemente in der Vaginalschleimhaut, im sog. Schollenstadium, an. Er bedeutet, daß der Oestrus mit all seinen Begleiterscheinungen eingetreten ist. Diejenige kleinste Menge an Follikelhormon, die eben genügt, um bei einer kastrierten Maus dieses Schollenstadium zu erzielen, ist eine Mäuseeinheit (ME.) bzw. bei Verwendung von Ratten eine Ratteneinheit (R.E.). Der Test hat in den letzten Jahren erhebliche Verbesserungen und methodische Abänderungen erfahren, doch ist das Prinzip der Methode gleichgeblieben. Der Nachteil aller biologischen Teste liegt in der Labilität der biologischen Substanz. Der Begriff einer Ratten- oder Mäuseeinheit ist daher kein feststehender Begriff, der eine bestimmte Substanzmenge definiert, sondern in jedem Fall eine außerordentlich schwankende Größe. Aus diesen Gründen suchte man schon frühzeitig nach einer feststehenderen Einheit. Dies führte zur Aufstellung der ersten *internationalen Standardeinheit* (I. E.). Dieselbe wurde durch eine Standardisierungskommission des Völkerbundes festgesetzt. Sie wurde dadurch gewonnen, daß die anerkanntesten Hormonforscher aller Länder Proben der von ihnen gewonnenen Präparate an die Kommission einsandten. Beteiligt waren BUTENANDT (Deutschland), DOISY (USA.), GIRARD (Frankreich) und LAQUEUR (Holland). Die einzelnen Präparate wurden im „National Institute for medical Research“ London auf ihre biologischen Einheiten ausgewertet und dann gemischt. Die verwendeten Stoffe waren aus Schwangerenharn gewonnen worden. Ihre Mischung erfolgte nach längerem Mahlen in einem Mörser. Die feingepulverte Mischung wurde dann gesammelt, nochmals gründlich auf Papier gemischt und danach auf 7 Ampullen abgefüllt. Diese wurden den einzelnen Forschern wieder zugesandt und erneut auf ihren jetzigen Gehalt geprüft. Danach setzte die Standardisierungskommission des Völkerbundes als eine I.E. dieses Mischpräparates (*Ketohydro-oxy-oestrin* gleich *Oestron*), die Wirkung von 0,1  $\gamma$  dieser Substanz fest. Die spezifisch brunsterzeugende Wirksamkeit dieser Menge ist etwa ein Drittel der ursprünglichen Ratteneinheit nach ALLEN und DOISY.

Als sich in der Fortentwicklung der Hormonforschung die Ester dieser Grundsubstanz als wirkungsvoller herausstellten, machte sich erneut die Aufstellung eines international gültigen Testes erforderlich. Als Standardpräparat für die benzolierten Hormonstoffe wählte man das Oestradiolmonobenzoat. Eine internationale Benzoateinheit (I. B.E.) ist gleich der Wirkung von 0,1  $\gamma$  dieser Substanz. Die Benzoateinheit ist nicht mit der alten Oestroneinheit identisch. Als Auswertungsmethode kann nur der Brunsttest verwendet werden. 10000 I.B.E. sind also 1 mg der Substanz. An einzelnen Tierarten wirken die Präparate, wie zu erwarten, weitgehend unterschiedlich. So sind zur Brunsterzielung an Mäusen und Ratten ganz verschiedene Dosen erforderlich. Angaben derart, daß ein Präparat stärker wirksam sei als ein anderes, haben deshalb nur dann

einen Sinn, wenn alle besonderen methodischen Verhältnisse mit angegeben werden. Gegenüber dem Oestradiolmonobenzoat sind z. B. Ratten etwa 4mal so empfindlich wie Mäuse. Mäuse benötigen etwa  $\frac{8}{5}$  des Standardpräparates, um in Brunst zu kommen, Ratten aber nur etwa  $\frac{2}{5}$ . Soll deshalb heute ein noch unbekanntes Präparat auf seine Wirksamkeit an internationalen Einheiten geprüft werden, so muß bei der Eichung mit dem Standardpräparat stets die Tierart mit angegeben werden.

Für die *männlichen Sexualhormone* ist auf Beschluß der „seconde Conference on the standardisation of sex hormones“ der Test am Kamm des Kapauns der einzig spezifische Test. Als Einheit des männlichen Hormons hat die Konferenz die Wirkung von 0,1 mg des Standardpräparates festgesetzt. Das Standardpräparat besteht aus reinem krystallisiertem Androsteron. Die Einheitsmenge entspricht etwa der täglichen Dosis, welche beim Kapaun nach 5 Tagen ein meßbares Kammwachstum ergibt. Die internationale Einheit der Testosteronester ist in 15  $\gamma$  Testosteron enthalten. Neben dem Kapaunkammtest wird vielfach auch das Wachstum der Vesiculardrüsen beim Nager als quantitative Auswertungsmethode verwendet. Da auch die Follikelhormone die Anhangdrüsen zum Wachstum bringen, ist diese Methode für feinere Auswertungen nicht geeignet. Dagegen sind die cytologischen Veränderungen an den Anhangsdrüsen als Nachweisreaktion für androgene Substanzen nicht zu entbehren. Unter ihnen sind im einzelnen folgende bekannt:

- a) der Regenerationstest an der Prostata der Ratte,
- b) „ „ an den Vesiculardrüsen,
- c) „ „ an der COWPERSchen Drüse,
- d) „ „ am Vas deferens,
- e) der Test an den Präputialdrüsen der Maus,
- f) der Test an Samenblasen und Prostata nach MARTIN.

Alle diese Reaktionen beruhen auf der Rückbildung der Kastrationsveränderungen in den genannten Anhangsorganen nach Injektion von männlichem Hormon. Hierbei hat man auch für die männlichen Hormone eine Ratteneinheit (R.E.) festgelegt. Es ist diejenige täglich injizierte kleinste Hormonmenge, die 50% der behandelten Tiere in normaler Verfassung erhält. Die R.E. ist etwa gleich 6 Kammeinheiten (K.E.).

Alle Teste und Auswertungsmethoden der Keimdrüsenstoffe sind an Tieren gewonnen und sind nur an Tieren anwendbar. Am Menschen haben wir bis heute keinen Test, der uns, wie der Blutzucker beim Insulin, etwas darüber aussagen kann, ob und wieweit künstlich zugeführtes Keimdrüsenhormon zur Wirkung gelangte, wie lange Zeit für seine Resorption angenommen werden muß, für wieviel Stunden oder Tage seine Wirkung nachweisbar ist und ob möglicherweise Gefahren der Überdosierung bestehen. Man muß es ganz offen zugeben, daß wir bis jetzt bei der künstlichen Zufuhr von Keimdrüsenstoffen völlig im Dunkeln tappen. Wir wissen sehr wenig darüber, was aus den zugeführten Substanzen wird. So ist es durchaus möglich, daß die bisher verwendeten Dosen weit über dem physiologischen Bedarf liegen. Dafür sprechen vielleicht sehr interessante englische und amerikanische Befunde.

PARKES in London gab zuerst an, daß die Sexualhormone als Krystallimplantat gute Resorptionsbedingungen fänden. Die ersten Krystallimplantate wurden

mit männlichen Keimdrüsenstoffen gemacht. Aus vergleichenden Untersuchungen fand man, daß die Keimdrüsenhormone bei Applikation in ölicher Lösung gegenüber den Implantaten einen erheblichen Teil ihrer Wirkung verlieren (bis zu 85%). Diese Befunde haben sich zwar beim Menschen bisher noch nicht in gleicher Weise bestätigen lassen; sie sind aber für die Erforschung der Physiologie der Hormone bereits von großem Wert geworden. BISKIND und MARK sowie THORN, ENGLE und EISENBERG implantierten kastrierten Ratten Testosteron bzw. Oestrontabletten subcutan sowie in verschiedene Organe. Nach einiger Zeit wurde dann die Wirkung dieser Hormone auf den Genitaltrakt untersucht, sie war sehr stark. Durch Zurückwiegen der implantierten Tabletten konnte nachgewiesen werden, daß pro Tag etwa 5—10 mg resorbiert worden waren. Das scheinen also Zahlen von physiologischer Größe zu sein.

Es stehen aber diesen experimentellen Befunden ärztliche Erfahrungen gegenüber, welche eindeutig zeigen, daß wir bei der heute möglichen Applikationsform der Keimdrüsenstoffe sehr viel größere Mengen beim Menschen brauchen. Bekannt sind die Beobachtungen von HAMILTON geworden. Er behandelte einen Mann, welcher in der Pupertätszeit infolge einer Kriegsverletzung die Hoden verlor. Der Patient erhielt 550 mg Testosteron-propionat auf 14 Injektionen 3mal wöchentlich verteilt. Nach 7 Tagen führte diese Therapie neben einer allgemeinen Tonisierung zu einer vollen sexuellen Funktion. Späterhin war eine Erhaltungsdosis von 14 mg wöchentlich erforderlich. Ähnlich hoch liegen die Dosen, welche von Follikelhormon zur Erzielung biologischer Volleffekte erforderlich sind. Bekanntlich benötigte KAUFMANN bei der nach ihm benannten Aufbaudosis zur Auslösung der Menstruation bei einer klimakterischen Frau 320 000 ME. Follikelhormon und 90 KE. Gelbkörperhormon. JORES schreibt zu diesen Dosen: „Damit soll, wie auch KAUFMANN selbst betont, natürlich nicht gesagt werden, daß bei allen Fällen ovarieller Insuffizienz derartige Dosen erforderlich sind, man wird sicher meistens mit sehr viel kleineren Mengen auskommen, doch können andererseits die hier benötigten Mengen als Richtschnur dienen und als Maßstab für die Hormonmenge, die von den Keimdrüsen selbst geliefert wird.“

Die Extreme, welche sich zwischen den erwähnten amerikanischen Experimenten und den hier ermittelten Hormonmengen als Ausdruck für die Menge, welche die Keimdrüsen selbst liefern, ergeben, sind so groß, daß wir vorläufig unser Unwissen über diese Größe voll eingestehen müssen. Daraus erklären sich die verschiedensten Ansichten über Art und Höhe der zum Erfolg führenden Therapie. Wird von manchen Autoren der massive Einzelstoß für wirkungsvoll gehalten, treten andere für protrahierte kleinere Gaben ein. Die Experimentalmedizin kann uns auch für diese Fragen eine Reihe brauchbarer Befunde liefern. Zunächst spielt das Lösungsmittel eine nicht unwesentliche Rolle. Es ist leicht nachweisbar, daß Lösungen in Öl anders wirken als wäßrige Lösungen. Ebenso können wir uns experimentell davon überzeugen, daß eine einmalige Injektion der Gesamtdosis anders wirkt als Unterteilung der Dosen auf mehrere Einzelinjektionen. Die zwischen Injektion und Wirkung der Hormone liegende Latenzzeit ist verschieden, je nachdem das Auftreten der Brunst oder Wachstum infantiler Organe zum Test gewählt wird. So kann der Eintritt der Brunst bei der Maus auch nach Verabreichung einer 200fachen Dosis nicht früher als nach

55 Stunden erzielt werden. Dagegen ist die Dauer der Brunst von der Hormondosis abhängig. Die heute fast ausschließlich verwendeten Hormonester zeichnen sich durch eine stark protrahierte Wirkung aus. Das Benzoat des Oestrone wirkt an der Ratte gleichartig, einerlei ob die Dosis 1 malig oder 4 malig über 36 Stunden verteilt gegeben wird. Nach MARRIAN und PARKES gilt aber auch für ölige Lösungen genau wie für wäßrige der Grundsatz, daß Unterteilung der Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen die Wirksamkeit steigern. Aber nicht allein die Zahl der Unterteilungen einer Gesamtdosis auf Einzelinjektionen beeinflußt die Effekte. Auch das Intervall zwischen den einzelnen Dosen spielt eine Rolle. So berichtet HAIN, daß Oestron bei stündlicher Darreichung in öliger Lösung über 12 Stunden weniger wirksam ist, als wenn 4 Dosen über 36 Stunden gegeben werden. Für die Therapie am Krankenbett ist ferner zu beachten, daß die Wirkung der Hormone im Tierversuch eine deutliche Abhängigkeit von der verabreichten Kost zeigt. Bei saurer Kost (Haferflocken und Wasser mit  $\frac{1}{10}$ N-HCl) und einem Urin- $p_{\text{H}}$  von 5,5—5,9 zeigen viele Mäuse schon Brunst bei Verabreichung von nur 0,8 ME. Wurde dagegen alkalische Kost gefüttert (die Tiere erhielten Rüben, Kartoffeln,  $\frac{1}{10}$ N-Bicarbonatlösung mit Sonden und Weizenbrot), so daß das  $p_{\text{H}}$  des Urins zwischen 6,6 und 8,6 lag, konnte selbst bei Gabe von 1,4 ME. Follikelhormon noch keine Brunst ausgelöst werden. Wurde dagegen eine gemischte Kost gegeben, bei der das Urin- $p_{\text{H}}$  zwischen 6,5 und 6,6 lag, zeigten die Tiere mit 1 ME. Follikelhormon Brunst. Diese Versuche von BOCK wurden so durchgeführt, daß das Follikelhormon in wäßriger Lösung in 7—8 Stunden auf 2 Dosen verteilt gegeben wurde. Interessant ist ferner die Feststellung von BELAK, daß bei einer Fütterung, der 10—15% weiße Bohnen zugesetzt waren, die Mäuse überhaupt keinen Oestrus zeigten.

Besonders naheliegend ist die Frage: Was wird aus den künstlich zugeführten Keimdrüsenstoffen im Organismus? BOMSKOV gibt an, daß der Mensch von parenteral zugeführtem Follikelhormon mit dem Urin 3% ausscheidet, der Affe 20%, die Ratte 0%. SIEBKE wies auch eine Ausscheidung von Follikelhormon in den Faeces nach, die aber kaum eine große Rolle spielt und nur etwa die Hälfte der im Urin ausgeschiedenen Mengen umfaßt. Werden die Hormone oral gegeben, können allerdings 14% in den Faeces erscheinen. Es ist durch sehr viele experimentelle Untersuchungen gesichert, daß das zugeführte Follikelhormon im Organismus relativ schnell inaktiviert wird. Es gelang in keinem Fall im Gesamttier nach Injektion des Hormons die injizierte Menge in Organen, Säften oder Geweben wieder nachzuweisen. Schon nach 30 Minuten konnte beim Kaninchen nach Gabe von 2000 ME. Follikelhormon weder im Blut noch in den Geweben Follikelhormon nachgewiesen werden. Die früher vertretene Annahme, daß die Inaktivierung im Blute selbst erfolge, kann nicht zutreffen, da in vitro zu Blut zugesetztes Hormon restlos wiedergefunden werden kann. Ebenso wenig besitzen andere Organe die Fähigkeit der Inaktivierung. Allein die Leber ist hierzu imstande. ZONDEK wies nach, daß 2 g Leberbrei mit Phosphatpuffer von  $p_{\text{H}} = 7,9$  500 ME. Follikelhormon in 5 Stunden bei 37° fast völlig zerstören. Die Inaktivierung des Hormons durch Leber erwies sich als irreversibel. Erst auf 70° erhitzter Leberbrei ist nicht mehr imstande, das Hormon zu zerstören. Wir können deshalb annehmen, daß es sich um eine Fermentreaktion handelt. Die vor einigen Jahren diskutierte Annahme von

Antihormonstoffen muß nach den gründlichen Untersuchungen D'AMOURS abgelehnt werden.

Bei Darlegung der Wirkungen des männlichen und weiblichen Sexualhormons bei gekreuzter Gabe sind wir nicht darauf eingegangen, wie und wieweit sich beide Hormone gegenseitig beeinflussen. Werden beide Hormone zusammen gegeben, so laufen ihre Wirkungen auch nebeneinander ab, und zwar am selben Erfolgsorgan. Die Zugabe von weiblichem Hormon zu männlichem Hormon steigert dessen Wirkung an den Anhangsorganen gewichtsmäßig. BOMSKOV konnte sogar zeigen, daß der volle Aufbau einer Vesiculardrüse einer kastrierten Ratte mit männlichem Hormon allein nicht gelingt, sondern daß dazu die Gegenwart des Follikelhormons nötig ist. Das männliche Hormon wirkt nur auf das Epithel, das weibliche auf die Muskulatur. Umgekehrt rufen kleine Dosen des männlichen Hormons keine Epitheländerungen hervor, aber sie genügen, um die Wirkung des vorhandenen Follikelhormons so weit zu steigern, daß eine starke Muskelhypertrophie resultiert. Für dieses Zusammenwirken der beiden Hormone benutzt die englische Literatur den Ausdruck „*pace making*“ oder „*co-operative action*“.

Diese Befunde leiten in ein weiteres für die Dosierung bedeutsames Kapitel über. Wir haben erwähnt, daß sich die Hormone gegenseitig stimulieren können. Diese Möglichkeit besteht bei den männlichen Hormonen aber auf sehr viel breiterer Basis. Wir kennen eine ganze Anzahl von Stoffen, welche die Wirkung der männlichen Hormone steigern. Sie wurden zuerst bei der Reinigung von Rohstoffen gefunden. Man nennt sie heute ganz allgemein X-Stoffe. Diese Aktivatoren haben für sich allein keine biologische Wirkung. LAQUEUR hat weiter gefunden, daß die Aktivatoren nur die Wirkung des Testosterons und Androstandiols steigern, nicht aber die des Androsterons. Stoffe mit diesen Wirkungen hat man aus Hoden, Leber, Niere, Ovarien, Blut, Harn und Weizenkeimen gewonnen. Es sind alles Stoffe mit sauren Eigenschaften, doch handelt es sich nicht um Fettsäuren bekannter Struktur. Auch Fettsäuren haben die Eigenschaften von X-Stoffen, doch beträgt ihre Wirkung nur  $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{100}$  des natürlich vorkommenden Stoffes. Der eigentliche X-Stoff ist kochbeständig und läßt sich verestern; er ist gegen Laugen und Säuren stabil. Der Ester ist unwirksam, nach der Verseifung wirkt er aber wieder wie zuvor. Wahrscheinlich gehört auch das Corticosteron zu den X-Stoffen. Wir werden auf seine interessanten Beziehungen zum männlichen Sexualhormon noch ausführlich zurückkommen. Möglicherweise ist die Wirkung der X-Stoffe nur eine Resorptionsfrage, und zwar scheinen X-Stoffe nach DEANESLY und PARKES die Resorption des Hormons zu verlangsamen. Spritzt man nämlich Hormon und X-Stoff an verschiedene Stellen ein, so bleibt die Aktivatorwirkung aus.

Wie beim weiblichen Hormon ausgeführt, kann auch beim männlichen Hormon der Nutzeffekt einer täglichen Hormondosis durch Verteilung auf mehrere Injektionen erhöht werden. Das männliche Hormon verliert im Organismus seine Wirksamkeit anscheinend noch schneller als das weibliche Hormon. Spritzt man einen Kapaun nur jeden 2. Tag mit Testosteron, so erfolgt an den behandlungsfreien Tagen eine Abnahme der Kammgröße (LAQUEUR).

Aus diesen experimentellen Befunden kann der Arzt für die Therapie mit einiger Sicherheit folgern, daß mehrmalige kleine Dosen des männlichen und weiblichen Hormons wirkungsvoller sind als wenige hohe Dosen.

Beide Hormone werden im Körper inaktiviert, ihre Wirkungsdauer ist also begrenzt. Doch scheint die Wirkung des Follikelhormons anhaltender zu sein als die des Testosterons. Zusammen gegeben können sich beide Hormone in ihren Wirkungen steigern. Von Bedeutung ist die Art des Lösungsmittels. Die Frage ist vorläufig allgemein so gelöst, daß die Hormone als Stereoiden in öligen Vehikeln die adäquateste Lösungsform gefunden haben. Beim Testosteron greift das ölige Lösungsmittel vielleicht als Aktivator in die Wirkung des Stoffes selbst ein. Für die Körper der Stilbenreihe gilt außerdem, daß sie peroral ebenso wirksam zu sein scheinen wie parenteral gegeben, während die Keimdrüsenstoffe bei oraler Gabe ein Beträchtliches ihrer Wirksamkeit verlieren. Die heute im Handel befindlichen Präparate liegen fast ausschließlich in veresterter Form vor, wodurch ihre Resorption verlangsamt wird. Die Deklaration der Präparate erfolgt in internationalen Benzoateinheiten (I.BE.). Glücklicherweise setzt sich die Angabe der Wirkungsstärke in Milligramm aber immer mehr durch. Es ist hier nicht Aufgabe, die einzelnen Handelspräparate gegeneinander kritisch abzuwägen. Wir halten es aber für ratsam, daß der Arzt sich möglichst mit einem Präparat einarbeitet, da er so am besten Gelegenheit hat, sich ein Bild über alle Eigenschaften durch empirische Vergleichsmöglichkeiten zu machen. Wir haben sowohl für unsere experimentellen Untersuchungen wie für die Verwendung in der Therapie als weibliches Sexualhormon das Oestradiolmonobenzoat = Progynon B oleosum verwendet, als männlichen Keimdrüsenstoff das Testosteronpropionat = Testoviron. Beide Präparate werden von der Firma Schering hergestellt. Als Stilbenpräparat verwenden wir das Diäthyldioxytilben, welches die I. G. Farben als Cyren in den Handel brachte. Die weiblichen Follikelhormone werden überwiegend aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnen. Keines der heute benutzten Präparate wird dagegen aus Ovarien hergestellt. Es liegen genügend Untersuchungen vor, daß der durch Punktion von Rinderovarien gewonnene Follikelsaft anders wirksam bzw. weniger wirksam ist als die Stoffe des Schwangerenharns. Inzwischen haben aber eingehende Untersuchungen von DOISY bewiesen, daß die Follikelhormone im Ovar gebildet werden, vgl. S. 176. Das Testosteron kann ebenso wie das Androsteron heute synthetisch hergestellt werden.

Bei der *Arbeit am Krankenbett* erweist es sich immer wieder, daß die aus der Experimentalmedizin gewonnenen Befunde nicht ausreichen, um die Wirkung einer künstlichen Zufuhr von Hormonen beurteilen zu können. Immer wieder macht sich das Fehlen eines geeigneten Testes, welcher Eintritt und Dauer der Hormonwirkung nach Ausmaß und Folgen festzulegen erlaubt, als Mangel bemerkbar. Wir haben deshalb zahlreiche Versuche angestellt, um wenigstens annäherungsweise diese vordringlichen Fragen beantworten zu können. *Die einzige Reaktion, die vielleicht geeignet ist, hierüber etwas aussagen zu können, ist die Wirkung der Keimdrüsenhormone auf die periphere Durchblutung.* Die experimentellen Grundlagen für diese Effekte werden wir im entsprechenden Kapitel darlegen und bringen hier nur die klinischen Beobachtungen, welche für die Beurteilung der Dosierung brauchbar sind. Nach parenteraler Injektion von Follikulin oder Testosteron geben die Mehrzahl der Behandelten spontan ein Wärmegefühl an. Dies ist nicht bei allen Personen gleichmäßig stark ausgeprägt, wird aber auf

Befragen fast ausnahmslos zugegeben. Wir haben deshalb in großen Reihenuntersuchungen thermoelektrische Hautwärmemessungen an Händen und Füßen vorgenommen und gefunden, daß es tatsächlich zu einem meßbaren Anstieg der Hautwärme kommt. Unter Bedingungen, welche die Wärmeabgaben konstant und gering halten, kann dieser Wärmeanstieg mehrere Grade betragen. Er ist um so höher je niedriger die Ausgangstemperatur liegt. Bei einer Hautwärme von 28—30° beträgt er durchschnittlich 2—4°. Der Temperaturanstieg setzt mit ziemlicher Regelmäßigkeit nach 25—30 Minuten ein, er ist aber nur 60—90 Minuten lang durch Messungen nachweisbar. Auffallenderweise ist er nicht größer, wenn statt 1 mg 5 mg gegeben werden. Dagegen ist eine deutliche Steigerung des Wärmeanstiegs noch möglich, wenn man in Abständen von 2 Stunden je 1 mg bzw. 2,5 mg Progynon gibt. Testosteronpropionat läßt die Hautwärme erst nach Injektion von 25 mg ansteigen. Der Wärmeanstieg ist geringer als der mit Progynon erzielbare. Werden mit den 25 mg Testoviron 0,5 mg Progynon gegeben, ist der Wärmeanstieg etwa so hoch, als wenn 1 mg bzw. 5 mg Progynon allein gegeben werden. Wir haben diese Messungen bereits vor 1 Jahr an einem größeren Krankenmaterial durchgeführt, sie aber damals nicht gesondert veröffentlicht, weil die Hautwärmemessung bekanntlich ein sehr labiler und von vielen Störungsfaktoren abhängiger Test ist. Inzwischen sind gleiche Beobachtungen von mehreren anderen Untersuchern gemacht worden. Gemeinsam mit OBERMEYER haben wir daraufhin nochmals größere Messungsserien durchgeführt und gleichzeitig festgestellt, daß auch die Ergometerleistungen ansteigen. Wir sind wieder zu gleichen Ergebnissen gekommen und glauben heute sagen zu können, *daß aus dem Anstieg der Hautwärme geschlossen werden darf, wann die Wirkung des hormonalen Stoffes einsetzt und ob der betreffende Mensch sehr stark oder weniger lebhaft darauf reagiert.*

Bei künstlicher Zufuhr der Hormone stellen wir uns den *Ablauf ihrer Wirkung* etwa folgendermaßen vor. Die Wirkung setzt nach 25—30 Minuten ein, die direkte und augenblickliche Wirkung klingt nach 60—90 Minuten ab, da im Blute, wie erwähnt, schon nach 30 Minuten kein Keimdrüsenstoff mehr nachweisbar ist. Nach dieser Zeit einsetzende biologische Wirkungen brauchen nicht auf die Keimdrüsenstoffe selbst bezogen zu werden, sondern auf Funktionen anderer Drüsen bzw. Organe, welche durch die Sexualhormone beeinflußt wurden. Mit welchen Sekundärreaktionen in diesem Sinne der Arzt rechnen muß, werden wir im folgenden einzeln darlegen. Die günstigste Einzeldosis für das weibliche Sexualhormon ist nach unseren Erfahrungen 1 mg Progynon = 10000 I.BE. Diese Menge kann ohne Bedenken vielleicht sogar mit Nutzen am gleichen Tage wiederholt werden. Testoviron sollte nicht unter 25 mg gegeben werden. Kleine gleichzeitige Gaben von Follikelhormon können es in seiner Wirkung steigern. Die beste Einzeldosis für Cyren beträgt von dem Propionat des Diäthyldioxystilbens 0,5 mg, die Maximaldosis 2,5 mg. Von Bedeutung ist ferner die Frage: Wie lange soll die Hormonbehandlung durchgeführt werden? RATSCHOW und STECKNER fanden in Tierversuchen, daß bei täglicher Gabe von 2,5 mg Oestron bzw. 1 mg Diäthyldioxystilben die charakteristischen hormonalen Reaktionen nach 25 Tagen zurückgehen. Sie gewannen den Eindruck, daß der Organismus mit der Zeit lernt, das zugeführte Hormon mehr und mehr reaktionslos abzubauen. Es hat danach keinen Sinn, die Hormonbehand-

lung wochenlang fortzusetzen. Als günstig hat sich der 10tägige Cyclus erwiesen. Wir geben die optimale Einzeldosis 10 Tage hintereinander, um den gleichen Cyclus evtl. nach 10 Tagen nochmals zu wiederholen. Das gilt freilich nur, wenn ausdrücklich die Absicht besteht, mit hohen Hormondosen zu behandeln. Sind kleine Dosen indiziert, und das ist für bestimmte Wirkungen durchaus der Fall, ist es günstiger, den Dreitagecyclus zu wählen und diesen erst nach 10–15 Tagen zu wiederholen. Einmalige große Dosen sind nach unseren Erfahrungen weniger zu empfehlen. Subjektiv geben viele Kranke an, daß sie die Wirkung erst am 3. oder 4. Tage am deutlichsten spüren.

Testoviron geben wir, wie bereits oben erwähnt, nur in besonderen Fällen bei Frauen. Dagegen scheint es ratsam, die Testovironbehandlung bei Männern immer durch kleine Follikelhormongaben zu unterstützen. Diese Richtlinien gelten ausschließlich für die unten zu schildernden Indikationen in der inneren Medizin. Gerade die zahlreichen Sonderindikationen in der Frauenheilkunde erfordern zum Teil andere Dosen und andere Cyclen.

Absichtlich haben wir nach Darlegung der Standardisierung und Einstellung der Präparate auch die klinische Dosierung schon an dieser Stelle gegeben, um es dem Leser zu ermöglichen, die unterschiedlichen Hormonmengen, welche bei den nun zu schildernden experimentellen und klinischen Versuchen gegeben wurden, an einer Gebrauchs- und Standardmenge abschätzen zu können. Wie schwierig die Definition der Einheiten ist, haben unsere diesbezüglichen Ausführungen dargelegt. Wir mußten sie heute noch bringen, weil die Deklaration der meisten Sexualhormonpräparate noch in irgendwelchen Einheiten erfolgt. Es sei aber betonend darauf hingewiesen, daß diese Einheiten nur so lange einen Sinn haben, solange es sich um Organextrakte wechselnder Zusammensetzung und verschiedenen Gehaltes des wirksamen Prinzips handelt. *Sie werden aber völlig überflüssig bei wohldefinierten und chemisch reinen Substanzen. In Zukunft wird fraglos die Dosierung der Sexualhormone nur noch nach Milligrammen erfolgen.* Hierbei entsprechen für das weibliche Sexualhormon 10000 I.BE. Progynon einem Milligramm. Unseren Erfahrungen nach wird das Vertrauen der Ärzteschaft zu diesen Medikamenten sich wesentlich steigern, wenn diese gut vergleichbare Deklaration und Dosierung allgemein eingeführt sein wird.

## 5. Keimdrüsenhormone und Inkretdrüsen.

### a) Keimdrüsenstoffe und Hypophyse.

*Viele Wirkungen der Keimdrüsenherapie beruhen darauf, daß sowohl das männliche wie das weibliche Sexualhormon die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens dämpfen. Mit diesen Effekten muß und darf der Arzt bei künstlicher Zufuhr der Sexualhormone stets rechnen.*

Die experimentelle Forschung der letzten Jahre hat mit immer neuen Befunden bestätigt, daß die „Hypophyse die wichtigste Regulationsstelle des endokrinen und vegetativen Systems ist“ (JORES). Es gibt deshalb kaum eine Organfunktion, bei der nicht Zeichen einer Beteiligung der Hypophyse nachgewiesen werden. Wie die Hypophyse in die einzelnen Lebensvorgänge regulierend eingreift und wie sie selbst in ihrer Aktivität dann wieder gesteuert wird, ist zum Teil außerordentlich kompliziert. Es sind jedoch immer wieder ähnliche Abläufe, und

gerade die Beziehungen zwischen Hypophyse und Keimdrüsenstoffen können das Prinzipielle des hypophysären Wirkungsmechanismus besonders gut darlegen, weil die Verhältnisse hier gut erforscht und leichtverständlich sind.

Hypophysenlose Tiere reagieren auf Sexualhormone ebenso wie normale. Auch kastrierte hypophysenlose Tiere zeigen das Wachstum der Sexualorgane. Es bestehen somit keine ausschließlichen Beziehungen zwischen Vagina, Uterus und Hypophyse, jedenfalls nicht, wenn man das Wachstum der Sexualorgane als Test wählt.

Umgekehrt beeinflußt die Kastration die Hypophyse sehr auffällig. FICHERA zeigte als erster, daß es sogar zu morphologischen Umbildungen im Vorderlappen kommt. Diese bestehen in einer abweichenden Zahl und Größe der einzelnen Zellelemente. Besonders häufig findet man eine Zunahme der eosinophilen Zellen, doch treten daneben auch Verschiebungen in der Zahl der basophilen Elemente auf. Diese werden von einigen Autoren sogar als vorherrschend angesehen. Die Tabelle von ELLISON und WOLFE zeigt das Verhalten der einzelnen

Tabelle 1.

	Gewicht der HV. in mg	Eosinophile Zellen	Basophile Zellen	Kastrationszellen	Chromophobe Zellen
Normale Ratte, männlich . . . . .	7,5	51,2	5,5	—	42,2
Kastrat, 15 Tage . . . . .	7,7	46,7	11,3	0,2	41,0
Kastrat, 55 Tage . . . . .	9,3	45,6	17,0	1,4	35,5
Kastrat, 120 Tage . . . . .	11,8	46,0	10,6	10,4	30,5
Kryptorch, 120 Tage . . . . .	9,1	50,4	9,2	1,1	40,0
Weibliche Ratte . . . . .	—	33,6	4,8	—	61,9
Weibliche Ratte, kastriert . . . . .	—	41,2	—	—	—

Zellen zueinander (Abb. 1). Eindrucksvoller als diese Verschiebung der normalen Zellen untereinander ist aber das Auftreten von neuen Zellarten, den sog. *Kastrationszellen*. Sie weichen in Struktur und Größe wesentlich von den normalen Zellen ab. Bei der Ratte sind sie etwa doppelt so groß wie die eosinophilen Zellen. Ihr Plasma ist grob granuliert, ihr großer Kern chromatinarm. Diese Zellen werden 12 Tage nach der Kastration gefunden, ihre volle Stärke ist nach 18—24 Tagen erreicht. Manche Autoren unterscheiden bei ihnen sogar 2 Typen. GOLDHAMMER und KRAINER konnten schon bei 24 Stunden alten Tieren die gleichen Kastrationsveränderungen erzielen, also zu einer Zeit, wo das gonadotrope Hormon noch nicht wirksam ist. Zufuhr von Keimdrüsenstoffen verhindert die Kastrationsveränderungen bzw. bringt sie wieder zurück. Dies gelingt auch bei gekreuzter Gabe der Hormone, also beim Weibchen mit Testosteron, beim Männchen mit Follikelhormon. Dagegen ist Progesteron unwirksam.

Führt man Keimdrüsenstoffe dem normalen Organismus künstlich zu, finden wir in der Hypophyse wiederum morphologisch faßbare Veränderungen. Die Gesamtzellzahl nimmt ab. Die eosinophilen und basophilen Zellen zeigen einen Verlust ihrer normalen Granulation. Dabei nehmen die chromophoben Zelltypen an Größe und Menge zu. Auffallender als diese Mikroveränderungen ist aber die Vergrößerung des Organs. Die Hypophyse nimmt erheblich an Gewicht zu, und zwar steigt dasselbe bei der Ratte vom Durchschnittsnormalgewicht 9,6 mg auf durchschnittlich 20 mg an (HOHLWEG). Allerdings sind diese Veränderungen nicht bei allen Tierarten die gleichen. Am eindrucksvollsten sind

sie bei Ratte und Maus, während das Kaninchen keine Gewichtszunahme seiner Hypophyse aufweist. Zweifelhaft ist auch, ob es sich hierbei um spezifische Veränderungen der Keimdrüsenstoffe handelt. BOMSKOV berichtet, daß ähnliche Zellveränderungen auch durch Gaben von Pepton und Novoprotin erzielt werden konnten.

Von den zahlreichen Regulationshormonen des Hypophysenvorderlappens, welche als „glandotrope Hormone“ einen steuernden Einfluß auf fast jede andere endokrine Drüse ausüben, sind die gonadotropen Hormone am längsten bekannt. Man bezeichnet sie auch als „übergeordnete Geschlechtshormone“, weil sie sowohl bei männlichen wie bei weiblichen Tieren gleichsinnig wirken. Lange Zeit bestand Unklarheit, ob es sich hierbei nur um ein Hormon oder wenigstens um zwei Hormone handelt. Die von ZONDEK zuerst vertretene „dualistische Auffassung“, daß es ein Follikel-Reifungshormon (Prolan A) und ein Luteinisierungshormon (Prolan B) gäbe, ist heute ziemlich allgemein anerkannt. Unter Einwirkung der gonadotropen Hormone werden infantile Tiere verfrüht geschlechtsreif. Bei beiden Geschlechtern ist der Angriffspunkt die Keimdrüse selbst, denn nach Kastration fehlt jede Wirkung. Unter dem Antrieb der Vorderlappenhormone produzieren Hoden und Ovar bei infantilen Tieren verfrüht, bei erwachsenen Tieren vermehrt die eigentlichen Keimdrüsenhormone. Nach operativer Entfernung der Hypophyse kommt es zu hochgradiger Atrophie des ganzen Genitaltrakts. Bei einem trächtigen Tier führt Entfernung der Hypophyse zum Aufhören der Funktion des Gelbkörpers und damit zum Abort. Eine Ausnahme bildet hiervon das Meerschweinchen.

*Umgekehrt wirken die Keimdrüsenstoffe auf die hypophysären Geschlechtshormone.* Die Ansicht von MOORE und PRICE hat sich ziemlich allgemein durchgesetzt, daß alle Keimdrüsenstoffe über die Hypophyse auf die eigene Gonade wirken. So kommt es nach längerer Zufuhr vom Keimdrüsenhormon zu einer Atrophie von Hoden bzw. Ovar. Diese Veränderungen werden als Folgen eines und desselben Vorganges aufgefaßt. Bei Überdosierung von Keimdrüsenstoffen wird die Funktion der gonadotropen Hormone gehemmt. Wird mit den zu hohen Keimdrüsenstoffmengen gleichzeitig gonadotropes HVL-Hormon gegeben, so bleibt die Keimdrüsenatrophie aus, ja, es kann eine bereits eingetretene Atrophie wieder rückgängig gemacht werden. Das gilt sowohl für das weibliche wie für das männliche Hormon. Beim Follikelhormon sind aber nicht nur hemmende Wirkungen auf die Hypophysenfunktion anzunehmen, neben der hemmenden Wirkung unterscheidet BOMSKOV auch eine stimulierende Wirkung. Diese wird dann nachweisbar, wenn senile Tiere mit Follikelhormon behandelt werden. Da der Vorderlappen dann mehr Luteinisierungshormon zuteilt, tritt diese Stimulierung dadurch in Erscheinung, daß es zu vermehrter, und zwar erheblich vermehrter Bildung von Gelbkörpern im Ovar kommt.

Chronische Zufuhr von Keimdrüsenstoffen führt also zu einer Hemmung der gonadotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens. Es liegen auch Untersuchungen vor (MAGATH, LIPSCHÜTZ), welche den Gehalt solcher Hypophysen an gonadotropem Hormon herabgesetzt fanden. Folge dieser Hormonverarmung des HVL sind Atrophien im Keimdrüsenewebe. So werden die Hoden im ganzen kleiner, die LEYDIGSchen Zellen und das Interstitium hypertrophiert, während die Tubuli fast völlig schwinden. Auch Samenblase und Prostata

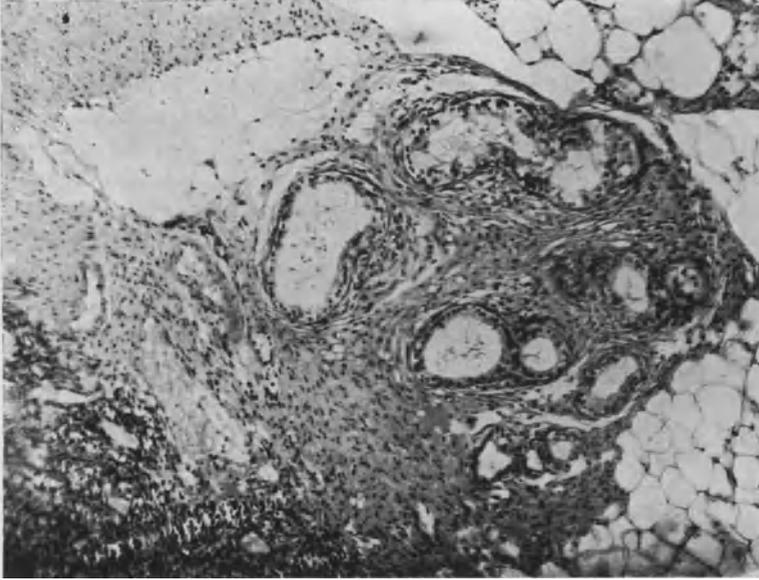


Abb. 3.  
Ovarausführgänge einer Ratte, welche 53 Tage je 1 ccm Sesamöl erhielt.



Abb. 2.  
Ovarausführgänge einer normalen Ratte.

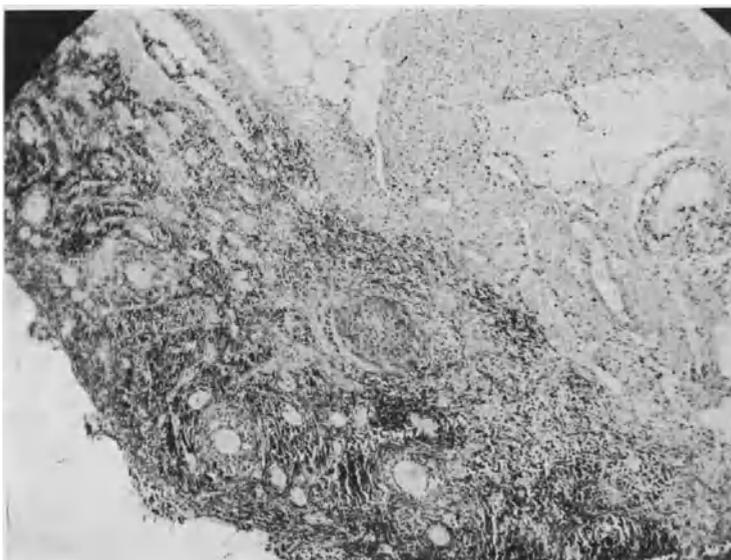


Abb. 5.  
Ovar nach 53 tägiger Gabe von 2,3 mg Oestradiol in 1,5 cem Sesamöl.

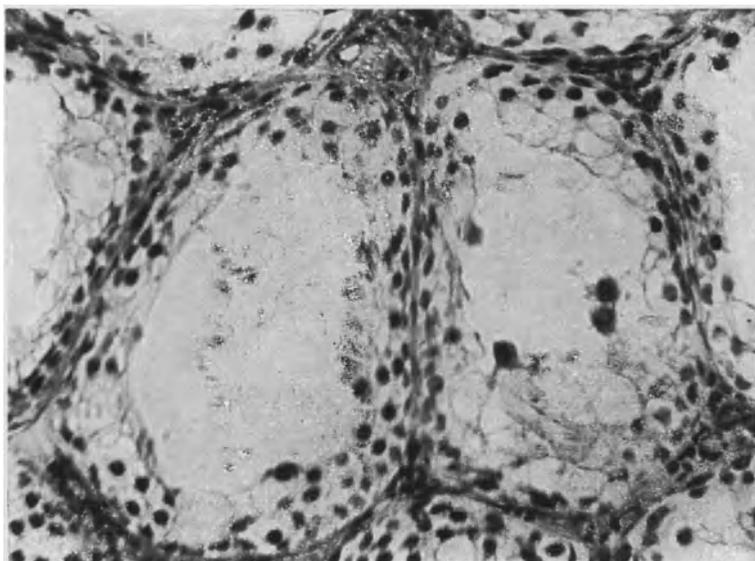


Abb. 4.  
Epithel der Hodentubuli nach 53 tägiger Gabe von 1 cem Sesamöl.

atrophieren. Beim Meerschweinchen treten diese Veränderungen nach 32tägiger Gabe von täglich 200 RE. Follikelhormon auf. Auch bei den Ovarien sinkt das Gewicht auf 40% des normalen ab. Die Follikel werden meistens atretisch. Die Veränderungen von Hoden und Ovarien sind nach Absetzen der Hormonzufuhr reversibel. Für jede einzelne Tierart sind ganz verschiedene Dosen erforderlich, um Atrophien zu erzielen. Es ist deshalb auch nur bedingt zulässig, wenn DISCHREIT die therapeutischen Dosen, die sich für den Menschen als nötig erwiesen, auf das Gewicht der Ratte umrechnet und aus den mit diesen Dosen an der Ratte erzielten Wirkungen schließt, daß die genannten Dosen für den Menschen möglicherweise zu hoch wären. Solche Schlüsse sind in der Endokrinologie ganz allgemein nicht möglich.

Bei Verwendung von *Stilbenkörpern* treten gleiche Veränderungen auf. Wie weit alle diese Veränderungen jedoch wirklich spezifisch sind, muß auf Grund neuerer Ergebnisse vorläufig als offene Frage bestehen bleiben. RATSCHOW und STECKNER bekamen nämlich ganz analoge Veränderungen auch bei chronischer Zufuhr von Sesamöl. Die Tiere erhielten 53 Tage lang 1 ccm Sesamöl. Die frühesten Veränderungen traten nach 30 Tagen auf. Am 53. Tage waren Hoden und Ovarien völlig atrophiert. Diese Veränderungen erwiesen sich als nichtreversibel (Abb. 2, 3, 4 und 5).

Inzwischen ist durch viele Untersuchungen auch festgestellt, daß die hemmende Wirkung der Keimdrüsenstoffe auf den HVL nicht bei den gonadotropen Hormonen halt macht, sondern alle Hormone der Drüse betrifft. Das ist besonders für das Wachstumshormon, das thyreotrope Hormon und auch für das pankreatrope Hormon untersucht worden. Freilich wird die gonadotrope Funktion zuerst beeinflußt. Später folgt die Hemmung des Wachstumshormons. SPENCER, D'AMOUR und GUSTAVSON haben die Beeinflussung des Wachstumshormons bei der Ratte genau untersucht. Es kommt dabei zu einer Gewichtsverminderung aller Organe, am stärksten befallen aber sind Pankreas und Niere. Die übrigen Organe folgen in der Reihenfolge Herz, Leber, Gehirn, Lunge, Milz und Thymus. Die Wachstumshemmung des Gesamtorganismus beruht nach SEEMANN in einer beschleunigten Schließung der Epiphysenlinien in den langen Röhrenknochen. Zur Erzielung von Wachstumshemmungen sind über Monate fortgesetzte Versuche notwendig. Wird die Keimdrüsenzufuhr abgesetzt, wachsen die Zwergtiere spontan nicht weiter. Danach wird auch diese Störung allmählich wieder ausgeglichen. Wird jedoch nach Absetzung der Keimdrüsenzufuhr mit einem Wachstumshormonextrakt behandelt, so steigt das Gewicht der Tiere schon nach 2—3 Wochen, und das Längenwachstum wird wieder meßbar. Diese Befunde lehren, daß es sich auch bei sehr langer Zufuhr von Keimdrüsenstoffen nicht um eine Schädigung des Hypophysengewebes handelt, sondern die Insuffizienz der Drüse wird durch eine Sekretionshemmung der genannten Substanzen bedingt. SHUMAKER fand sogar, daß der Gehalt der Hypophyse an Wachstumshormon, an thyreotropem Hormon während der Versuche nicht abnimmt, diese Befunde sind allerdings nicht einheitlich bestätigt. Andere Untersucher kamen zu gegenteiligen Ergebnissen. Zur Erzielung der beschriebenen Hypophysenhemmungen ist es nicht erforderlich, daß die Keimdrüsenhormone subcutan zugeführt werden. ZONDEK, FRIED und SOSKIN sahen auch nach percutaner Einreibung einer Follikelhormonsalbe eine Hemmung der

HVL.-Funktionen bei der Ratte. Noch nicht endgültig abgeschlossen ist das Urteil über die Wirkung der Stilbene auf die Hypophyse. Auch die Stilbene hemmen die Funktion des HVL. GAARENSTROON fand aber bei Tierversuchen, daß die Veränderungen an den Epiphysenfugen sich als irreversibel erwiesen. Gab er während der Versuche oder nach Absetzen der Keimdrüsenzufuhr Wachstumshormon, blieben die Wachstumsstörungen bestehen, während sie bei den mit Naturstoffen behandelten Tieren, wie erwähnt, zurückgehen.

*Ergebnisse: Aus den experimentell gesicherten Beziehungen zwischen Keimdrüsenhormonen und Hypophyse kann der Arzt folgern, daß er bei Behandlung mit Keimdrüsenhormon in jedem Falle auf die Funktionen des HVL. dämpfend bzw. hemmend einwirkt.* Diese Folgerung ergibt sich nicht nur aus Tierversuchen. So finden sich im Harn der im Klimakterium oder jenseits des Klimakteriums stehenden Frau nicht unerhebliche Mengen gonadotropen Hormons. Jedenfalls verhalten sich diese Stoffe biologisch genau wie die gonadotropen Hormone des HVL. Dieser Befund ist dahin gedeutet worden, daß der HVL. durch Fortfall des Follikulins und des Progesterons enthemmt wird. Das Ovar ist gegen seinen physiologischen Antrieber refraktär geworden. Da sich die Behandlung klimakterischer Störungen mit Zufuhr von Keimdrüsenstoffen als sicher wirkend erwiesen hat, ist die Annahme berechtigt, daß die klimakterischen Beschwerden zum Teil darauf beruhen, daß die nicht mehr korrelativ gebundenen Hypophysenvorderlappenstoffe zu Regulationsstörungen führen. Infolge der „engen räumlichen Koppelung der verschiedensten Hypophysenhormone“ darf man annehmen, daß der Fortfall der Keimdrüsenhormone nicht nur die gonadotropen Hormone, sondern auch andere Hormone aus ihren vielfach wechselseitig gebundenen Beziehungen hinausreißt. Zahlreiche Krankheiten zeigen mit betonter Häufigkeit ihren Beginn zur Zeit des Klimakteriums; Diabetes, chronische Arthritiden und Hochdruck sind Beispiele hierfür. Bei all diesen Krankheiten liegen Beobachtungen vor, daß sie durch Zufuhr von Keimdrüsenstoffen günstig beeinflußt werden können. Daß das tatsächlich über eine Hemmung des Hypophysenvorderlappens erfolgt, zeigen die Erfolge, welche wir selbst und andere Autoren beim Morbus Cushing mit Keimdrüsenhormonbehandlung erzielten. DUNN beschreibt bei 11 Fällen Erfolge, die sehr viel besser waren als die meist wenig wirksame Röntgenbestrahlung der Hypophyse. Die Ansicht CUSHINGS, daß dem von ihm zuerst beschriebenen Syndrom eine Überproduktion des gonadotropen Hormons zugrunde liege, hat sich nicht bestätigt. Daß es sich aber dabei um eine primäre Störung im HVL. handelt, ist durch CROOKE anatomisch gesichert worden. Es kommt zu einer Degranulation der basophilen Zellen. Die Folge ist eine Mehrproduktion von corticotropem Hormon, woraus eine Hyperfunktion der Nebenniere resultiert. So stellt das Krankheitsbild eine Mischung von hypophysären und suprarenalen Symptomen dar. Gerade die Tätigkeit der basophilen Zellen wird aber durch die Sexualhormone weitgehend unterdrückt. Bei Gaben von 10000 E. Follikelhormon 2—3mal wöchentlich wurde neben einer Besserung der allgemeinen Krankheitszeichen vor allem ein Absinken des erhöhten Blutdrucks beobachtet. Die hypophysäre Komponente beim Hochdruck ist in den letzten Jahren sehr viel diskutiert worden, sie spielt sicherlich bei manchem Hochdruck eine Rolle. Bestimmte Hochdruckformen bieten, soweit sie hypophysär beeinflußt sind, ein Erfolgsgebiet für die Behandlung der Keimdrüsenstoffe. Auch die bei Dystro-

phia adiposo genitalis, bei Polycythämie und anderen endokrinen Krankheiten mit Sexualhormonen erzielten Erfolge sind meist durch eine hemmende Beeinflussung des HVL. denkbar. Wir haben erwähnt, daß die experimentelle Forschung außerdem auch eine Stimulierung der Gesamthypophyse durch kleinere Dosen von Follikelhormon für möglich hält. Diese Möglichkeit wird der Arzt evtl. bei der hypophysären Magersucht und beim Diabetes insipidus ausnutzen können. JORES gibt bei beiden Krankheiten Sexualhormone als Therapeutica an.

Die Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Hypophyse zeigen bereits, daß eine künstliche Zufuhr von Sexualhormonen tief in die korrelativen Funktionen des endokrinen Systems eingreift. Dieses Wissen wird in bestimmten Fällen Veranlassung sein, mit der Keimdrüsentherapie zurückhaltend zu sein. Das ist vor allem beim kindlichen und wachsenden Organismus geboten. Dagegen können wir die Forderung HAUPTSTEINS nicht anerkennen, Sexualhormone nur dann therapeutisch anzuwenden, wenn mit einem normalen HVL. gerechnet werden kann. Wir wissen aus Experimenten, daß die Sexualhormone an sich auch ohne HVL. wirken können. Gerade Störungen der HVL.-Funktion sind es aber, die uns neben anderen Indikationen die Keimdrüsenstoffe als Therapeutica in die Hand geben.

#### b) Keimdrüsenstoffe und Nebenniere.

*Nahe Beziehungen bestehen zwischen Keimdrüsen und Nebennierenrinde. Die Hormone beider Drüsen wirken überwiegend synergisch. Bei künstlicher Zufuhr von Sexualhormonen darf mit einer näher noch nicht faßbaren Stimulierung der Rindenfunktionen gerechnet werden.*

Zwischen Nebenniere und Keimdrüsen bestehen Beziehungen, welche in ihrer vollen Bedeutung trotz vieler hochinteressanter Einzelbefunde noch keineswegs geklärt sind. Diese Beziehungen betreffen vor allem, vielleicht sogar ausschließlich, die Nebennierenrinde. Schon entwicklungsgeschichtlich entsteht die Rinde aus ähnlichem Gewebe wie die Sexualdrüsen. Beide stammen aus mesodermalem Gewebe. In den Ovarien werden nicht selten versprengte Nebennierenkeime gefunden. Die Bedeutung dieses von WIESEL zuerst erhobenen anatomischen Befundes wurde voll erkannt, als die nahe Verwandtschaft zwischen dem lebenserhaltenden Cortin mit den Sexualhormonen, speziell aber dem Progesteron entdeckt worden war. Neben Cortin konnte noch eine Reihe von Substanzen aus der Nebennierenrinde isoliert werden, welche androgene Wirkung, d. h. die Wirkung von Sexualhormonen haben. Trotzdem ist es bis heute nicht entschieden, ob die Nebennierenrinde physiologisch Sexualhormone ausscheidet oder ob es sich dabei nur um eine abwegige Hormonproduktion handelt. Der Nachweis einer Bildung androgener Substanzen in der Nebenniere ist bis heute nur bei einem verhältnismäßig seltenen Krankheitsbild, dem sog. *Interrenalismus* bzw. dem *genito-adrenalen Syndrom*, nachgewiesen worden. Durch diesen Befund haben diese Krankheitsbilder ein zu ihrer Häufigkeit nicht im Verhältnis stehendes Interesse gefunden. Der Interrenalismus befällt vor allem Kinder und Frauen. Er besteht in einem Umschlag der sexuellen Entwicklung. Als Ursache finden sich Tumoren der Nebennierenrinde oder eine Hyperplasie des gesamten Rindengewebes. BROSTER und Mitarbeiter haben das Krankheitsbild auf Grund der in der Weltliteratur bekannten Fälle eingehend beschrieben. Ihr Bericht er-

streckt sich auf 12 Knaben und 26 Mädchen. Die Erscheinungen beginnen mit einer prämaturen Frühreife. Bei Knaben kommt es zur Bartentwicklung, frühzeitiger Epiphysenverknöcherung und starkem Knochenwachstum. Bei Mädchen tritt dagegen eine ausgesprochene Maskulinisierung auf. Die Klitoris hypertrophiert penisartig, der Haarwuchs wird männlich. Nach GROLLMANN handelt es sich hierbei nicht um eine Pubertät im eigentlichen Sinne, denn es kommt nicht zum Geschlechtstrieb. Die Funktion der Gonaden bleibt ruhen (keine Spermio-genese), es treten nur die sekundären Geschlechtscharaktere, und zwar bei beiden Geschlechtern immer in maskuliner Richtung auf. Hierin liegt die differentialdiagnostische Absetzung gegenüber Tumoren der Keimdrüsen und der Zirbeldrüse. Die Tumoren der Nebennierenrinde sind meist bösartig und metastasieren schnell, nur sehr frühzeitige Operation kann die Kinder retten.

Bei Mädchen und Frauen treten die Erscheinungen zur Zeit der Pubertät oder während der Menopause auf. Die Menses hören auf, an der Brust und an den Gliedern kommt es zu männlichem Haarwuchs und außerdem zu Bartwuchs. Die Stimme wird tief, und die Muskulatur wächst nach männlicher Art. Die Entwicklung erfolgt langsam. Allmählich atrophieren die weiblichen Genitalien völlig, während sich die dem männlichen Geschlecht entsprechenden Teile vergrößern. Im Widerspruch mit dem kräftigen Körperbau fühlen sich die Kranken elend und klagen über allgemeines Schwächegefühl. Das Krankheitsbild ist früher von ACHARD und THIERS als „Diabetes der bärtigen Frauen“ beschrieben worden.

Beim Manne ist ein analoges Syndrom seltener beobachtet worden. Nach SIMPSON sind in der Weltliteratur nur 6 Fälle bekannt. Anatomisch fanden sich hier stets maligne Tumoren.

Frauen, die hieran erkrankt sind, scheiden im Harn eine androgene Substanz aus, die eine Wachstumszunahme des Kapaunenkammes bewirkt. Die gleiche Substanz ließ sich auch aus den Tumoren extrahieren. Im Harn analog erkrankter Männer wies SIMPSON eine oestrogene Substanz nach, welche mit dem Oestron wahrscheinlich aber nicht identisch ist.

Diese an klinischen Raritäten erhobenen Befunde würden kaum in dem breiten Maße interessieren, wenn nicht außerdem Befunde erhoben worden wären, welche es nahe legen, daß es sich bei diesen Krankheiten z. T. *um eine Steigerung auch normalerweise vorhandener Funktionen handelt*. VINES stellte fest, daß fast in allen Fällen von genito-adrenalem Syndrom in den Zellen der Nebennierenrinde Granula vorhanden sind, die sich mit Ponceaufuchsin rot färben, während sich die normalen Zellen blau färben. Es sind dies vor allem die Zellen der Zona reticularis. Diese cytochemische Reaktion fehlt in der Norm oder ist nur andeutungsweise vorhanden. Interessanterweise ist das fuchsinophile Verhalten der Rindenzellen aber ein normaler Befund im Fetalleben. Weibliche Feten zeigen die Reaktion in der 11. bis 15. Woche, beim männlichen ist sie sogar von der 9. bis zur 20. Woche nachweisbar. Nach BROSTER und ALLEN haben diese Zellen ohne Zweifel etwas mit der Bildung androgener Substanzen zu tun. Für den weiblichen Fetus bedeuten sie also eine Phase heterosexueller Entwicklung, die erst dann verschwindet, wenn im HVL die basophilen Zellen auftreten.

Außerdem wurde ein Befund von GROLLMANN erhoben, der in diesem Zusammenhang Interesse verdient. Er beschreibt in der Nebennierenrinde ein be-

sonderes anatomisches Gewebe, welches er bei den verschiedensten Tieren fand und dem er die Bildung der Sexualhormone zuschreibt. Bei der infantilen Maus findet sich zwischen Zona reticularis und Mark eine Zone aus hellen, wenig granulierten Zellen in beträchtlicher Ausdehnung. Diese heute als „X-Zone“ bezeichnete Zellschicht bildet sich beim männlichen Tier in der Pubertät zurück, beim weiblichen Tier bleibt sie dagegen bestehen. Nach der Kastration tritt sie auch beim männlichen Tier wieder auf. Beim menschlichen Neugeborenen nimmt die Nebenniere im 1. Lebensjahre an Größe ab. Diese Größenabnahme ist nach GROLLMANN auf die Rückbildung der X-Zone zurückzuführen. Diese X-Zone ist es aber, welche beim genito-adrenalen Syndrom die Muttersubstanz der hypertrophierenden Rinde bzw. ihrer bösartigen Entartung darstellt. Die Nebennierenrinde ist nach diesen Befunden also eine bisexuelle akzessorische Geschlechtsdrüse, welche unter dem Einfluß der Hypophyse männliche und weibliche Hormone ausscheidet. Bekanntlich findet sich bei Personen über 40 Jahren eine Hypertrophie der Nebennierenrinde, in 32% dieser Fälle wurden fuchsinophile Zellen gefunden. VERZAR meint, daß diese Fälle die Grundlage des nicht seltenen postklimakterischen Hirsutismus leichterer Form wären. Das Bestehenbleiben der fuchsinophilen Zellen über die normale Entwicklung hinaus soll Ursache des Pseudohermaphroditismus sein. Die Befunde von GROLLMANN sind indessen nicht unwidersprochen geblieben. CRAMER und HORNING sehen in der X-Zone Markzellen, welche vorübergehend kein Adrenalin produzieren. Sie wiesen das mit der Osmiumfärbung nach. Bei kastrierten Tieren ist das Mark auf Kosten der X-Zone verkleinert, diese Region enthält dann kein Adrenalin. Auf Gaben von Testosteronpropionat verschwindet die X-Zone sehr schnell. Beim weiblichen Kastraten bringen Oestroninjektionen sie zum Verschwinden (MARTIN). Diese und andere Einwände sprechen gegen die selbständige Existenz einer X-Zone, zeigen aber, daß die Rinde bei Änderungen der Sexualfunktion in einer ständigen Zu- und Abnahme steht.

Die bestehende Hypothese, daß die Nebennierenrinde die Grundsubstanz für die Sexualhormone produziert und die Keimdrüsen diese Grundsubstanz nur in entsprechende Sexualhormone umwandeln, ist ebenso ansprechend wie wenig bewiesen. VERZAR meint, daß die Nebennierenrinde doch nur unter abnormen Verhältnissen Sexualhormon produziert und daß es keine normale Funktion der Nebennierenrinde ist, wenn in ihr Körper gefunden werden, welche biologisch wie Sexualhormon wirken.

Umgekehrt sind Wirkungen der Keimdrüsenstoffe auf die Nebennierenrindenfunktion bekannt. STEWART beschrieb 1922, daß die operative Entfernung der Nebennieren von schwangeren Tieren wesentlich länger überstanden wird als von nichtträchtigen Tieren. Dieser Befund ist an Katzen, Hunden und Ratten bestätigt worden. Progesteron kann nach BOURNE bei Ratten und nach THORN und ENGLE bei Hunden die Überlebenszeit nebennierenloser Tiere von 5,2 auf 12,5 Tage verlängern. Bei diesen Tieren treten die bekannten Verschiebungen im Gehalt des Serums an Natrium, Chlor und Kalium nicht auf. Auch das luteinisierende Hormon des HVL. kann nach SWINGLE, PARKINS, TAYLOR und MORELL das Leben nebennierenloser Katzen bis zu 150 Tagen erhalten. Dies gelingt merkwürdigerweise auch bei kastrierten Tieren. Daß Cortin die männlichen Keimdrüsenstoffe stimuliert, haben wir bereits bei Beschreibung der Aktivatoren

des männlichen Hormons erwähnt. Bei chronischer Zufuhr von Keimdrüsenstoffen nimmt das Nebennierengewicht zu. Speziell verdickt sich die Zona fasciculata. Die Zellen vergrößern sich und lagern Lipoide ein.

Trotz dieser Befunde scheinen sich Keimdrüsenstoffe und Corticosteron in ihren Wirkungen nur wenig zu berühren. Jedenfalls hat SCHUMANN für den Energiehaushalt des Muskels gezeigt, daß Funktionen, welche dem Corticosteron zugeschrieben werden müssen, nicht durch die Keimdrüsenstoffe beeinflußt werden und umgekehrt die Wirkungen der Keimdrüsenstoffe unabhängig von Corticosteron ablaufen. —

Interessant ist, daß ELERT auf Grund zahlreicher Befunde überzeugend darlegen konnte, daß die meisten Erscheinungen, welche aus den veränderten Stoffwechselforgängen der Frühgravidität resultieren, Folgen einer relativen Nebenniereninsuffizienz sind. Erst am Ende des 4. Schwangerschaftsmonats gehen die Erscheinungen der Nebenniereninsuffizienz wieder zurück. Als Hauptstütze dieser Auffassung ist der Nachweis einer gestörten Phosphorylierung in der Frühschwangerschaft anzusehen. Sie findet ihren Ausdruck in einer verzögerten Glucoseresorption im Darm, einer gestörten Glucoseresorption in den Nierentubuli und einer gestörten Glykogenie und Neoglykogenie auf Grund unvollkommener Resynthese der nicht verbrannten Milchsäure. Die Gesamtketonkörper steigen bis zum 2. Schwangerschaftsmonat um das  $3\frac{1}{2}$ fache an. Nach den Arbeiten BRENTANOS ist jede Hyperketonämie und Hyperketonurie Zeichen einer Ketonanhäufung. Diese ist stets mit einer Kreatinurie gekoppelt, welche anzeigt, daß es in der Muskulatur zum Glykogenschwund gekommen ist. Es gibt keine Ketonurie, die nicht mit Glykogenolyse in der Muskulatur einhergeht. Auch bei der experimentellen und klinischen Nebenniereninsuffizienz kommt es zur Hyperketonämie und Kreatinurie, welche sich durch Zufuhr des Rindenhormons beseitigen läßt. Wie einerseits die physiologische Ketogenese an die Intaktheit des Kohlehydratkreislaufs gebunden ist und damit an Phosphorylierungen und Dephosphorylierungen, so führt ein durch Nebenniereninsuffizienz bedingter Phosphorylierungsmangel besonders in den Restitutionsprozessen in der Muskulatur zu Störungen im Kohlehydratkreislauf. Dadurch ist die Synthese von Phosphor—Kreatin gestört, und es kommt zur Kreatinurie.

Ähnliche Stoffwechselveränderungen sind aber auch beim Kastraten nachgewiesen worden, bei dem die Kreatinurie nach SCHITTENHELM ein steter Befund ist. Die Hormonverhältnisse in der Schwangerschaft sind zwar noch weitgehend undurchsichtig. Was wir von ihnen wissen, ist etwa folgendes: Die gonadotropen Hormone des Vorderlappens spielen keine oder jedenfalls nur eine sehr untergeordnete Rolle. Dafür treten Chorion und Placenta allmählich als Hormonbildner auf. Sie bilden zunächst ein dem Hypophysenvorderlappen ähnliches Follikelreifungs- und Luteinisierungshormon, das Prolan des Schwangerschaftstestes. Erst viel später bilden Chorion und Placenta Follikulin und Progesteron. Die Follikulinausscheidung im Urin beträgt in der Frühgravidität 1000 ME. im Liter (SIEBKE). Diese Mengen steigen in der 2. Hälfte der Schwangerschaft an und betragen an ihrem Ende 20000—100000 ME. im Liter. Es bestehen danach fraglos gewisse Parallelen zwischen dem Kohlehydratstoffwechsel und den Hormonverhältnissen der Frühgravidität und denen nach Kastration. Diese finden auch anatomisch ihren Ausdruck darin, daß es bei beiden Zuständen im HVL. zum Auftreten von besonderen Zellen kommt, den Schwangerschaftszellen und

den Kastrationszellen. Diese Zellen sind zwar bei bestimmten Tierarten voneinander zu unterscheiden, bei manchen Tierarten aber sind sie sich sehr ähnlich. Wenn für die Frühgravidität eine Nebenniereninsuffizienz als weitgehend gesichert angenommen werden darf, so wird man auch manche Erscheinungen bei der Kastration auf gleiche Ursachen zurückführen dürfen. Da die Erscheinungen bei Kastration durch Zufuhr von Keimdrüsenstoffen beseitigt werden können, liegen in diesen Bedingtheiten Ansätze für einen Nachweis, daß die *Keimdrüsenstoffe auch für die normale Funktion der Nebennierenrinde eine Rolle spielen*. Daß Follikulin bei chronischer Zufuhr die Rinde hypertrophieren läßt, haben KIEN TSING und BOISSEZON nachgewiesen. DANNER sah freilich nach monatelanger Gabe des Follikelhormons eine nachweisbare Degeneration aller Rindenteile. Diese Befunde können wir selbst aber nicht bestätigen. RATSCHOW und STECKNER fanden nach 20-tägiger Gabe von 2,5 mg Oestron eine sehr starke Capillarisation und Durchblutung der Zona reticularis. Bei Weitergabe der Hormone bildete sich diese am 30. bis 35. Tage allmählich wieder zurück. Wie Oestron wirken auch Stilbenpräparate. Wurde dagegen nur Sesamöl injiziert, fand sich in der Zona reticularis eine weit über die Norm hinausgehende Eisenreaktion.

Daß die Nebenniere in toto (jedenfalls auch das Mark) für eine reguläre Entfaltung der Sexualhormone unentbehrlich ist, zeigten uns Versuche an nebennierenlosen Ratten. An der gesunden Ratte kann nach RATSCHOW und KLOSTERMANN Follikulin bei Männchen und Weibchen und Testosteron bei Männchen die Folgen einer Ergotaminnekrose verhüten. RATSCHOW und STECKNER wiederholten diese Versuche an nebennierenlosen Ratten, welche durch Corticosteron am Leben erhalten wurden. Auffallenderweise versagte Follikulin in seiner Schutzwirkung gegen Ergotamin bei diesen Tieren, welche zum großen Teil 24 Stunden nach Injektion von 2 mg Progynon starben. Bei Gaben von 25 mg Testosteron aber wurde die Ergotaminnekrose nicht nur nicht verhütet, sondern trat sehr viel schneller und sehr viel stärker auf, als wenn nur Ergotamin gegeben worden wäre. Die Deutung dieses Befundes ist nicht einfach. Wir dürfen annehmen, daß das zugeführte Cortison das Testoviron in seiner Wirkung erheblich steigert. Diese Wirkung besteht am Gefäßsystem in einer Erweiterung der Arteriolen. Bei Fehlen des Adrenalinfaktors ist es vielleicht möglich, daß diese Erweiterung so unkompensiert in einem Ausmaße zustande kommt, daß eine Stase mit nachfolgender Gewebsnekrose resultiert, welche durch die Spasmen der größeren Gefäße unter Einwirkung des Ergotamins unter diesen Versuchsbedingungen noch gefördert wird.

Alle diese Befunde zeigen, daß Nebenniere und Keimdrüse und ihre Wirkstoffe viel miteinander zu tun haben. Es sind freilich mehr Befunde der Art bekannt, welche die Abhängigkeit der Keimdrüsenstoffe von der Nebennierenrinde unter Beweis stellen. Soweit wir etwas über die Einwirkung der Sexualhormone auf die Nebenniere wissen, kommt diese vor allem dem Progesteron zu. Für Follikulin und die männlichen Keimstoffe sind gewisse Anhaltspunkte gegeben, daß sie bei längerer Zufuhr die Funktionen der Nebennierenrinde aktivieren können. Es ist aber zu bedenken, ob ein solcher Effekt nicht durch Dämpfung des HVL. und damit auch seiner corticotropen Funktion aufgehoben wird. Eine Schädigung der Nebennierenfunktionen durch Sexualhormone ist in therapeutischen Dosen nicht zu fürchten.

### e) Keimdrüsenstoffe und Schilddrüse.

*Die Einflußnahme künstlich zugeführter Sexualhormone auf die Tätigkeit der Schilddrüse ist geschlechtsgebunden. Sie besteht bei der Frau in einer Dämpfung der Schilddrüsenfunktion, die Testoviron beim Manne nicht in gleichem Umfange erzielt. Unterfunktionen der Schilddrüse im Sinne einer Kastratendrüse erfordern zur Behebung intrauterine Applikation der Hormone.*

In der Pubertät, während der Menstruation und während der Gravidität nimmt die Schilddrüse an Größe zu. Es lag deshalb nahe, nach Beziehungen zwischen Keimdrüsenstoffen und Schilddrüse zu suchen. Solche Beziehungen sind besonders für die Follikelhormone auch in großer Zahl gefunden worden. Die Ergebnisse, zu denen die einzelnen Untersucher kamen, waren indessen so widersprechend, daß es bis vor kurzem nicht möglich war, sich ein Bild von den funktionellen Verknüpfungen beider Drüsensysteme zu machen. Es ist das Verdienst von GRUMBRECHT und LOESER, durch ebenso gründliche wie interessante experimentelle Befunde die hier bestehenden Unklarheiten beseitigt und durch sichere Befunde ersetzt zu haben. Danach sind die Befunde von IGURA und CUPOSONO sowie von PENZA und ADORJAN, welche eine Aktivierung der Schilddrüse nach Gabe von Follikulin beschrieben haben, nicht zutreffend. Die Schilddrüse wird durch Follikulin gehemmt. Das beschrieb 1934 zuerst BENAZZI, später auch HEYL, DE JONGH und KOOY.

Für alle Versuche, welche auf die Schilddrüse zielen, ist es von besonderer Bedeutung, daß die Versuchstiere unter konstanten Bedingungen von Licht, Temperatur und Ernährung gehalten werden. Umweltseinflüsse dieser Art beeinflussen bereits das strukturelle Bild der Schilddrüse. Gibt man weiblichen Ratten unter diesen Bedingungen täglich 0,1–1 mg Progynon über längere Zeit, so kann man bei Untersuchung des Schilddrüsenorgans zuerst nach 6 Tagen deutliche Veränderungen erkennen. Diese sind nach 14 Tagen am stärksten ausgeprägt, um sich dann auch bei Weitergabe des Hormons allmählich wieder zurückzubilden, so daß die Tiere nach 54 Tagen wieder ein normales Gewebsbild der Schilddrüse bieten. Diese Befunde haben GRUMBRECHT und LOESER zuerst beschrieben. Sie stimmen hinsichtlich des Zeitfaktors mit Beobachtungen von RATSCHOW und STECKNER über die Einwirkung langfristiger Hormongaben überein, welche fanden, daß auch die Wirkungen auf Hypophyse und Nebennieren nur etwa bis zum 25. Tage nachweisbar sind, um sich bei Fortgabe der Hormone dann ebenfalls zurückzubilden. Diesen Befunden kommt allgemeinere Bedeutung zu, weil sie, wie schon erwähnt, die Frage klären: Wie lange soll eine Hormontherapie durchgeführt werden?

Die in den ersten Tagen der Versuche an der Schilddrüse gefundenen Veränderungen bestehen in einer Abplattung des Epithels und einer Vergrößerung der Follikel mit Vermehrung des Kolloids. Es sind Veränderungen, wie sie für eine Inaktivitätsschilddrüse charakteristisch sind. Die Veränderungen sind die gleichen, wenn man Oestron oder Oestradiolmonobenzoat verwendet. Daß den geweblichen Veränderungen auch eine Einschränkung der Funktion parallel läuft, bewiesen GRUMBRECHT und LOESER daran, daß es zu einer deutlichen Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches kam. Diese setzt nach 5 Tagen ein und ist über die ganze Behandlungszeit nachweisbar, auch noch am 54. Tage, wo das Gewebsbild der Schilddrüse bereits wieder normalisiert ist. Sie kann

bis zu 13,9% des Ausgangswertes betragen und geht mit einer Körpergewichtszunahme der Tiere einher. Die hemmende Wirkung des Follikulins auf die Schilddrüse der Ratte ist aber geschlechtsgebunden. Sie ist nur bei Weibchen nachweisbar.

Bei männlichen Ratten fanden AMILIBIA, MENDIZABAL und BOTELLA-LLUSIÀ, daß bei Gaben von täglich 0,02 mg Progynon über 18—22 Tage bei kohlehydratreicher Kost nach 5 Tagen „eine Proliferation des Drüsenepithels mit Basedowifizierung des gesamten Parenchyms“ einsetzt. Dieser Befund ist auffallend, da kohlehydratreiche Kost an sich die Schilddrüse ruhigstellt. Die Befunde scheinen auch nach GRUMBRECHT und LOESER zutreffend zu sein, denn sie fanden bei männlichen Tieren keine Abnahme des O<sub>2</sub>-Verbrauches und keine Zunahme des Körpergewichtes. In gleicher Richtung liegen die Ergebnisse, welche 1936 bereits GESSLER erhoben hatte.

Die Veränderungen bei weiblichen Tieren konnten merkwürdigerweise nicht erzielt werden, wenn statt der aus Schwangerenharn gewonnenen Hormonpräparate Follikelflüssigkeit injiziert wurde, welche durch Punktion von Rinderovarien gewonnen worden war. Diese Befunde ließen vorübergehend Zweifel entstehen, ob Follikulin tatsächlich der Stoff ist, welcher in den Ovarien gebildet wird. Die Frage ist jedoch heute endgültig entschieden. Seitdem es im Jahre 1933 gelungen ist, das Oestron zum Oestradiol (Dihydrofollikelhormon) durch Hydrierung umzubauen, womit eine Steigerung der hormonalen Aktivität um das 5—8fache erreicht wurde, ist es durch die Untersuchungen von DOISY sichergestellt, daß das Follikelhormon in den Ovarien als Dihydrofollikelhormon vorhanden ist. DOISY arbeitete seinerzeit 1500 kg Ovarien auf und machte die erwähnte Feststellung, die inzwischen allgemeine Anerkennung und Bestätigung gefunden hat. Es darf damit sicher angenommen werden, daß das therapeutisch angewandte Oestradiol mit dem körpereigenen Follikelhormon identisch ist.

Es lag nahe, die hemmende Wirkung des Progynons auf die Schilddrüse mit der beschriebenen Hemmung des HVL. in Zusammenhang zu bringen. HEYL, DE JONGH und KOOY fanden, daß nach 14tägiger Gabe von je 1 mg Progynon das thyreotrope Hormon des Vorderlappens abnimmt. Versucht man eine durch thyreotropes Hormon angeregte Schilddrüse bei Meerschweinchen durch nachträgliche Injektionen von Progynon wieder ruhigzustellen, so gelingt dies nicht. Behandelt man aber die Tiere 12—16 Tage vor Gabe des thyreotropen Hormons täglich mit 1 mg Progynon, so ist es nicht mehr möglich, eine Aktivierung durch thyreotropes Hormon zu erzielen. Es ist also von Bedeutung, welches Hormon zeitlich zuerst zur Wirkung gelangt. Diese Wirkung ist dann die bleibende. GRUMBRECHT und LOESER haben aus ihren Versuchen den Schluß gezogen, daß die oestrogene Substanz als solche nicht schilddrüsenwirksam ist, sondern daß ihre Schilddrüsenwirkung mittelbar durch Beeinflussung der Hypophyse verursacht wird. Schon früher hatte GESSLER auf Grund seiner gleichartigen Befunde angeregt, hypophysär bedingte thyreotoxische Erscheinungen mit Follikelhormon zu behandeln.

So weit dürften also die Verhältnisse zwischen Keimdrüsenstoffen und Schilddrüse heute geklärt sein. Ungleich schwieriger war es jedoch, über die zunächst unbegreiflichen Verhältnisse am kastrierten Tier Klarheit zu gewinnen. Nach Kastration kommt es in der Schilddrüse zur Vergrößerung der Follikel und zur

Abflachung des Follikel epithels. Das Follikellumen füllt sich mit reichlich eosinophilem Kolloid. Eine solche Umwandlung zur „Kastratendrüse“ ist nach 10 bis 14 Tagen vollzogen. Es war in Analogie zu anderen Versuchen zu erwarten, daß Zufuhr von Keimdrüsenstoffen diese Veränderungen ebenso rückgängig machen könnte, wie es andere Ausfallserscheinungen beseitigt. Das gelingt jedoch nicht. Weder durch parenterale Zufuhr von Follikelhormon noch durch Transplantation von Ovarien kann die Entwicklung zur Kastratendrüse aufgehalten oder gar zurückgebracht werden. Dieser Befund ist um so auffälliger, als LOESER schon 1934 gefunden hatte, daß bei Kastraten der Gehalt an thyreotropem Hormon in der Hypophyse erhöht ist. Bekommen jedoch die Tiere vom Tage der Kastration an täglich Follikelhormon oder Proluton zugeführt, so bleibt die Anreicherung mit thyreotropem Hormon im HVL. aus. Es ist danach zu schließen, daß die Ruhigstellung der Schilddrüse beim Kastraten zu einer Anreicherung an thyreotropem Hormon im HVL. führt. Warum die gleichzeitige Zufuhr von Keimdrüsenhormonen eine solche Anreicherung verhindert, ohne dabei die Schilddrüse zu aktivieren, ist vorerst nicht zu erklären.

Die Kastratenschilddrüse kann also, wie erwähnt, durch künstliche Zufuhr von Keimdrüsenstoffen nicht beseitigt werden. Um so überraschender war deshalb die Mitteilung von GRUMBRECHT und LOESER, daß dies doch gelingt, wenn das Follikelhormon intrauterin zugeführt wurde. Daraus mußte geschlossen werden, daß das Ovarialhormon zu seiner Schilddrüsenwirkung der Passage durch den Uterus bedarf. Dieser Befund regte zu weiteren Versuchen an, welche merkwürdige Ergebnisse hatten. Bei der Ratte kommt es auch zur Kastratenschilddrüse, wenn nur der Uterus exstirpiert wird, die Ovarien also im Körper bleiben, oder wenn die Ovarialkapsel zur Bauchhöhle eröffnet wird, oder wenn die beiden Tuben unterbunden werden, d. h. am Test der Schilddrüse gemessen, daß die oestrogenen Substanzen nur bei anatomischer Unversehrtheit des gesamten Genitalapparates ihre Wirkung entfalten. Es kann also jeder Teil des Genitalapparates steuernd in die Tätigkeit der Schilddrüse eingreifen. Nach Unterbindung der Tuben findet man bei der Ratte 14 Tage später an Stelle der normalen Ovarien kirschkerne große cystische Gebilde (GRUMBRECHT und LOESER). Es scheint danach so zu sein, daß Ovarien, Tube und Uterus ein unmittelbar zusammengehöriges einheitliches endokrines System bilden, dessen Integrität die Voraussetzung für eine normale Keimdrüsenwirkung ist. Das gilt sicher nicht für alle Funktionen des Ovarialhormons. Aber man muß bei Bestätigung dieser Befunde doch schließen, daß es außer dem direkten Übertritt des Ovarialhormons ins Blut noch einen zweiten Weg der Hormonabfuhr gibt, auf welchem die Hormone an ihr Erfolgsorgan Uterus herangebracht werden. Dieser Weg wäre Ovarien, Ovarialtasche, Tube, Uterus. Für die Schilddrüsenwirkung des Hormons ist aber nach den erwähnten Versuchen dieser zweite Weg unerlässlich, denn die Versuche beweisen, daß das Hormon unmittelbar auf dem Blutwege unwirksam ist, daß aber seine Passage durch den Uterus es wirksam werden läßt. GRUMBRECHT und LOESER fanden auch, daß bei intrauteriner Injektion oestrogener Stoffe sofort nach der Kastration die sonst bei diesen Tieren zu erwartenden strukturellen Veränderungen der Schilddrüse ausblieben. Danach fungiert also der Uterus als Schaltstück, indem das Hormon eine chemische Umwandlung erfährt. Erst das umgewandelte Hormon kann auf dem Lymphwege in der

Schilddrüse zur Wirkung kommen. Die oestrogene Substanz als solche ist unwirksam. LOESER wiederholte die gleichen Versuche mit Diäthyldioxytilben, und stellte fest, daß die Wirkungen mit diesem Körper auch bei intrauteriner Injektion auf die Schilddrüse ausblieben. Wenn sich diese Befunde bestätigen, so sind sie ein neuer Hinweis dafür, wie außerordentlich kompliziert wir uns das Wirken der Hormone im Organismus vorzustellen haben. Wenn es sich bestätigt, daß das Follikelhormon an die Integrität des Genitalapparates Ovar, Tube, Uterus gebunden ist, so würden damit viele Versager der Keimdrüsentherapie ihre Erklärung finden. Von der intrauterinen Applikation des Keimdrüsenhormons ist in der Klinik unseres Wissens bisher kein Gebrauch gemacht worden. Eigene Versuche dieser Art wurden durch Ausbruch des Krieges unterbrochen.

Für die Therapie mit Keimdrüsenstoffen sagen die Versuche so viel: Bei längerer Gabe von Keimdrüsenhormon ist jedenfalls bei der Frau mit einer Dämpfung der Schilddrüsentätigkeit zu rechnen. In bestimmten Fällen von Thyreotoxikose verspricht die Behandlung mit Follikelhormon Aussicht auf Erfolg. Das männliche Keimdrüsenhormon wirkt im geringen Ausmaße ebenfalls dämpfend, doch sind die entsprechenden Veränderungen sehr viel geringer. Die Beobachtungen, daß Follikulin beim Manne die Schilddrüse aktiviert, tritt bei Gabe der therapeutischen Dosen nicht in Erscheinung. Amerikanische Autoren (REYNOLDS und FOSTER) haben aber gefunden, daß bei sehr langer Gabe sehr hoher Dosen von Follikulin beim Manne Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Herzklopfen auftreten und daß solche Erscheinungen auch noch längere Zeit nach Absetzen der Hormone bestehen bleiben können. Diese Befunde verlangen, daß die therapeutischen Dosen streng innegehalten werden und daß es auch beim Manne nicht willkürlich ist, wieviel Follikelhormon gegeben wird.

#### d) Keimdrüsenstoffe und Epithelkörper.

*Die Wirkungen künstlicher Zufuhr von Sexualhormonen auf Funktionen des Epithelkörpers sind im einzelnen noch nicht geklärt.*

Die Hauptfunktion der Nebenschilddrüse ist die Regulation des Blutkalk- und Phosphorgehaltes. Auf welchem Wege das Parathormon diese Regulierung bewirkt, läßt sich noch nicht entscheiden, wahrscheinlich liegen die Angriffspunkte am Skeletsystem selbst, denn COLLIP zeigte, daß die Zufuhr des Hormons zunächst die Osteoklasten ansteigen läßt und daß sich später auch Osteoblasten bilden.

Seit es FEHLING vor etwa 50 Jahren gelungen ist, die Osteomalacie durch Kastration zu heilen, sind die Beziehungen der Geschlechtsdrüsen zum Kalkstoffwechsel bekannt. Auch in der Gravidität ist der Kalkgehalt erniedrigt, und es besteht Tetaniebereitschaft. Das Parathormon ist im Blute Schwangerer vermehrt. Nach Kastration sinkt der Kalkgehalt des Blutes ab. PFEIFFER und GARDENER fanden bei Zufuhr von Oestradiolmonobenzoat im Gegensatz zu anderen Autoren einen Anstieg des Serumkalkspiegels. Die gleichen Autoren beschrieben bei Tauben Knochenveränderungen im Sinne übermäßiger Verkalkung. Entgegen diesen Befunden sahen ARNOLD, HOLZ und MARX bei Hunden, daß längere Gabe von Follikelhormon den Calciumspiegel im Blute absinken läßt. Diese Versuche sind von BACH an größeren Versuchsreihen wiederholt worden. Er gab Ratten,

welche mit Milch und Brot gefüttert wurden, über 44 Tage täglich 0,03 mg Follikelhormon. Danach entblutete er die Tiere und untersuchte den Kalkgehalt von Knochen, Blut, Muskel, Haut und Leber. Außer dem Blut waren alle Organe an Kalk verarmt, am stärksten die Muskeln, dann Haut und Knochen. Der Blutkalk stieg aber von 11,7 mg% auf 30,9 mg% an. Follikelhormon führt danach über die Epithelkörper zu einer erhöhten Ausschwemmung des Calciums aus den Speichern. Am Menschen hat ALBERS den Serumkalk untersucht und Erniedrigungen nach Hormongabe festgestellt. Wir konnten alle derartigen Befunde nicht bestätigen. Bei Untersuchungen an Männern und Frauen fanden KABELITZ und PÖNITZ, daß weder einmalige Gaben von 10 mg Progynon noch längere Zufuhr von täglich 1 mg Progynon den Serumkalk mehr veränderten als  $\pm 0,5$  mg, was im Bereich der anerkannten Fehlergrenzen liegt. Wir halten darum allen Befunden über Veränderungen des Blutkalkes nach Sexualhormonen gegenüber große Zurückhaltung für geboten. Die Existenz des parathyreotropen Hormons ist immer noch nicht ganz sichergestellt, es soll eine Vergrößerung der Epithelkörper und einen Anstieg des Blutkalkgehaltes bedingen. Die Verhältnisse liegen hier nicht so klar, daß bereits Schlüsse über die Einwirkung der Keimdrüsenstoffe auf die Epithelkörper gezogen werden könnten.

#### e) Keimdrüsenstoffe und Inselorgan des Pankreas.

*Die Einwirkungen künstlich zugeführter Sexualhormone auf den Blutzucker sind inkonstant. Je nach der vorliegenden Stoffwechsellaage kann er absinken oder ansteigen. Beim Altersdiabetes darf in der Mehrzahl der Fälle mit einer günstigen Beeinflussung der Stoffwechsellaage gerechnet werden.*

Große Aufmerksamkeit weckten Befunde von VEIL und LIPPROSS, welche bei einer Reihe von Zuckerkranken den Zuckerspiegel im Blut durch Behandlung mit Testosteron bei gleichbleibender Kost und Insulindosierung überzeugend senken konnten. Gleichzeitig wurde eine deutliche Besserung des Gesamtzustandes erreicht. Auch bei schwerem jugendlichem Diabetes mit Acidose und Blutzuckerwerten über 400 mg% wurden durch zusätzliche Keimdrüsenhormonbehandlung eindrucksvolle Erfolge erzielt. VEIL und LIPPROSS zeigten ferner, daß die Blutzuckerkurve nach intravenöser Einspritzung von 10 E. Insulin beim Gesunden nach Vorbehandlung mit Sexualhormon niedriger und flacher verläuft als ohne diese.

Für Frauen wurden diese Befunde durch Untersuchungen von BARTELHEIMER ergänzt. Er behandelte 12 Diabetikerinnen mit Progynon und konnte bei 8 von ihnen ein Absinken des Blutzuckertagesniveaus erzielen. Allerdings blieb die Glykosurie unverändert. Bei diabetischen Männern fand BARTELHEIMER nur in der Hälfte der Fälle einen ähnlichen Einfluß unter Testhormon. Diese klinischen Beobachtungen können aus experimentellen Befunden gesichert, vielleicht erklärt werden. BARNES, REGAN und NELSON stellten bei pankreaslosen Hunden eine Senkung des Blutzuckers durch Follikelhormon fest. NELSON sah außerdem das gleiche bei Macacus-Rhesus-Affen. CRAMER und HORNING erzielten durch Zufuhr von Oestron eine Hypertrophie der LANGERHANSschen Inseln. Zu einer solchen soll es nach ihnen sogar schon kommen, wenn Mäuse mehrere Monate 2mal wöchentlich mit einer 1proz. Oestronlösung in Chloro-

form gepinselt werden. CORNIL und PAILLAS sahen nach Hodenextraktinjektionen auch bei Meerschweinchen eine Hyperplasie der Inseln, welche sich bei Männchen deutlicher darbot als bei Weibchen. Diesen Versuchsergebnissen entspricht es, wenn DELCOPPER berichtet, daß 50 Tage nach Kastration die Zahl der Inseln im Pankreas gegenüber Kontrolltieren deutlich herabgesetzt war. Gleich LIPPROSS und VEIL sahen auch CORNIL und PAILLAS nach Gaben von Testosteron eine Blutzuckersenkung, welche noch 3 Stunden nach erfolgter Injektion nachweisbar war. Sie weisen aber darauf hin, daß dieses Verhalten nur beim Diabetiker gefunden wird, während die Blutzuckerkurve des Gesunden kaum verändert werden kann.

Ähnliche Befunde liegen auch für das weibliche Sexualhormon vor. LEHWIRT sah sowohl nach Follikulin wie nach Corpus luteum-Hormon eine Blutzuckersenkung. Diese blieb jedoch aus, wenn er beide Hormone gleichzeitig gab.

Auf Grund dieser klinischen und experimentellen Erfahrungen müßten wir also in den Keimdrüsenstoffen ideale Heilmittel besitzen, um einen Diabetiker ohne bzw. mit weniger Insulin einstellen zu können. Leider haben diese Erwartungen sich nicht erfüllt. KÜHLMEY aus der UMBERSCHEN Klinik sah keine Beeinflussung des Blutzuckers durch Keimdrüsenhormone. Eingehende Untersuchungen stellte SCHÖNE an. Er fand bei Kaninchen, daß Testikelhormon im Nüchternblutzucker das Blutzuckertagesprofil nicht beeinflussen kann, wohl aber senkt sowohl das männliche wie das weibliche Keimdrüsenhormon die Blutzuckerkurven nach vorheriger Dextrosebelastung. Bei Diabetikerinnen im Klimakterium sah er in 5 Fällen eine Blutzuckersenkung, welche sich in 2 Fällen als insulinsparend erwies. Prolan verschlechterte dagegen die Stoffwechsellage. SCHÖNE meint, daß über die Beeinflussung des HVL. zwar eine gewisse Hemmung der diabetogenen Wirkstoffe einträte, daß diese aber keinesfalls ausreiche, um eine einigermaßen konstante Therapie darauf aufzubauen. MACGREGOR sah bei 10 psychotischen Frauen, bei denen die Sekretion des gonadotropen Stoffes deutlich gehemmt war, keinen Einfluß von Keimdrüsenhormoninjektionen auf die Dextrosetoleranz. Ebenso vermissen COLLENS und Mitarbeiter einen Einfluß des Follikelhormons auf den Blutzucker, wie sie bei 7 Diabetikerinnen feststellten. Inzwischen hat auch LIPPROSS nicht allein über Versager der Hormontherapie berichtet, sondern sogar Fälle mitgeteilt, bei denen das männliche Sexualhormon sogar zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage geführt hat. In diesen Fällen stieg die Blutzuckerkurve deutlich an, und die Zuckertoleranz wurde eine schlechtere.

Es ist für den derzeitigen Stand der Endokrinologie kennzeichnend, daß die experimentelle Forschung auch für diese gegenteiligen Beobachtungen über „den stützenden Experimentalbefund“ verfügt.

ZUNZ und LA BARRE führten ausgedehnte Experimente an männlichen und weiblichen Ratten, Meerschweinchen, Katzen und Kaninchen durch. Sie erzielten sowohl durch Oestradiol wie durch Testosteron und auch durch Progesteron einen deutlichen Blutzuckeranstieg. Nach operativer Entfernung der Hypophyse trat dieser Effekt nicht mehr auf. Sie schließen daraus, daß die Keimdrüsenhormone das pankreotrope Hormon im HVL. angeregt und dadurch den hyperglykämischen Effekt erzielt hätten. Die Veränderungen im Blutzucker scheinen also nach Keimdrüsenhormonen außerordentlich schwankende und zum

Teil direkt gegensätzliche zu sein. AMILIBIA, MENDIZIBAL und BOTELLA-LIUSIÁ wollen diese Befunde damit erklären, daß Follikulin auf die Glykogenvorräte der Leber einwirke und diese bis zu 50% ihres Normalgehaltes ausschütten könne, während Corpus luteum-Hormon das Leberglykogen ansteigen läßt. Der Ausfall der Blutzuckerkurve sei danach ein verschiedener, je nachdem, abhängig von der Ernährung, die Glykogenvorräte der Leber groß oder klein wären.

In letzter Zeit haben THADDEA und HAMPE die Frage der Beeinflussung des Diabetes durch Keimdrüsenhormone nochmals eingehend nachgeprüft. Sie fanden an einer größeren Zahl von Diabetikern, daß die Keimdrüsenhormone bei Gesunden weder auf den Ablauf der Nüchternblutzuckerkurve noch auf den Ablauf der Insulinblutzuckerkurve einen Einfluß haben. Auch der Kohlehydratstoffwechsel jugendlicher Diabetiker wird durch Sexualhormone weder im kurzfristigen Versuch noch während langfristiger Behandlung beeinflußt, dagegen fanden THADDEA und HAMPE, daß bei einmaliger Gabe hoher Dosen von Keimdrüsenstoffen der Blutzucker beim Altersdiabetiker herabgesetzt wird und die hypoglykämisierende Wirkung des Insulins verstärkt wird. Wurden Progynon bzw. Testoviron über längere Zeit gegeben, so fand sich regelmäßig eine zahlenmäßig meßbare Besserung der Kohlehydratbilanz. Dieser Effekt wurde sowohl bei parenteraler wie bei oraler Gabe festgestellt. Mit den Beobachtungen von THADDEA und HAMPE stehen auch Erfahrungen von GESSLER und Mitarbeitern im Einklang. Die Verff. führen die widersprechenden Angaben anderer Autoren zum Teil auf Unterdosierung, im wesentlichen aber auf eine mangelhafte Unterscheidung zwischen hypophysärem (Altersdiabetes) und pankreatischem Diabetes zurück.

Die praktische Erfahrung hat inzwischen gelehrt, daß eine einigermaßen sichere Beeinflussung des Diabetes und nach unseren eigenen Erfahrungen auch des Altersdiabetes nach dieser oder jener Richtung durch Gabe von Keimdrüsenhormonen nicht möglich ist. Die gegensätzlichen klinischen und experimentellen Befunde sind unseres Erachtens noch dadurch begründet, daß der chemisch ebenso wie neurovegetativ differenziert gesteuerte Blutzucker ein durchaus ungeeigneter Test ist, um etwas über die Wirkungen eines an diesen zentralen Vorgängen höchstens peripher beteiligten Hormons zu erfahren.

Auch die veränderten Verhältnisse im Kohlehydratstoffwechsel der Frühgravidität haben aller Wahrscheinlichkeit nach nichts mit den Umstellungen in den Gonaden zu tun. Die bei 96% der Graviden bestehende alimentäre Glykosurie wird von der Mehrzahl der Gynäkologen heute als renale Glykosurie aufgefaßt, da der Blutzucker normal bleibt. Die renale Glykosurie beruht aber auf einer Lokalschädigung der Rückresorption in den Nierentubuli (GOVERTS und CAMBIER) infolge Störung der Zuckerphosphorylierung. Phosphorylierungsvorgänge sind aber an die Intaktheit der Nebennierenrinde gebunden. Die renale Glykosurie in der Frühgravidität spricht deshalb ebenfalls für die obenerwähnte Annahme, daß es sich hier um den Folgezustand einer Nebenniereninsuffizienz handelt.

#### f) Keimdrüsenstoffe und Thymus.

*Die Keimdrüsenhormone sind Gegenspieler des Thymushormons. Sollte es sich bestätigen, daß ein Überwiegen des Thymushormons Ursache verschiedener krankhafter Störungen sein kann, so sind die Sexualhormone die natürlichen Thera-*

*peutica gegen solche Krankheiten. Das Thymushormon läßt Leber- und Muskelzellenanglykogen verarmen, die Keimdrüsenhormone reichern Glykogen an.*

Die Keimdrüsenentwicklung beschleunigt die Thymusinvolution. Dafür sind eine Anzahl von bestätigenden Versuchen gemacht worden. BÜHLER fand hierbei, daß das weibliche Sexualhormon den Thymus stärker in seiner Funktion hemmt und schneller zur Atrophie bringt als das männliche Hormon. CHIODI zeigte, daß auch bei kastrierten Tieren Zufuhr von Keimdrüsenstoffen den Thymus atrophieren läßt. Die nach Kastration auftretende Vergrößerung des Thymus ist nach BÜHLER vorgetäuscht. In der Drüse entsteht nach Kastration ein stark ausgeprägter Fettkörper. NITSCHKE stellte aus der Thymusdrüse 2 Fraktionen her, von denen die eine Hypocalcämie, die andere eine Hypophosphatämie bewirkte. Ob die Einwirkung der Keimdrüsenstoffe auf den Blutkalkspiegel bei Kindern möglicherweise über eine Beeinflussung der Thymusdrüsen laufen, ist möglich, aber nicht bewiesen.

Diese unbefriedigenden Befunde waren bis vor kurzem alles, was über die Thymusdrüse und ihre Beziehungen zu den Keimdrüsen bekannt war. Die Entdeckung des Thymushormons durch BOMSKOV und SLADOVIC hat dies dunkle Gebiet der Endokrinologie schlagartig in das Licht neuen und wertvollen Wissens um endokrine Zusammenhänge gerückt. BOMSKOV und SLADOVIC stellten zunächst fest, daß das Wachstumshormon des HVL. mit dem diabetogenen Hormon identisch ist. Zur Auswertung dieses Hormons fanden sie in der Abnahme des Leberglykogens einen ebenso sicheren wie leicht bestimmbareren Test. Als Einheit legten sie diejenige Dosis fest, welche beim Meerschweinchen innerhalb von 6 Stunden eine Senkung des Leberglykogens auf 50% der Norm herbeiführt. Aus ihren Ergebnissen folgt als neue Definition des Wachstumsbegriffes die Mobilisierung von Kohlehydrat durch die diabetogene Wirkung des HVL. Das diabetogene Hormon ist ohne Einfluß auf die Schilddrüse und den Grundumsatz. In weiteren Versuchen stellte sich heraus, daß seine Wirkungen aufhören, wenn man die Thymusdrüse durch Röntgenstrahlen zerstört. Damit ist bewiesen, daß das diabetogene Hormon das thymotrope Hormon sein muß. Es galt nun zu entscheiden, ob das Thymushormon am gleichen Teste wirksam wäre. Wie oben erwähnt, war das Thymushormon bis jetzt nicht bekannt. BOMSKOV und Mitarbeiter wurden durch eine sehr einfache Überlegung zu seiner Entdeckung geführt. Bekanntlich sind alle „tropen Hormone“ der Hypophyse Eiweißkörper, während die meisten Hormone der Peripherie als Sterine erkannt wurden. BOMSKOV suchte deshalb das Thymushormon in den Lipoidextrakten des Kalbsthymus. Seine Erwartungen wurden voll bestätigt. Aus der Ölfraction des Thymus ließ sich das Thymushormon in sehr reiner Form darstellen. Das Thymushormon aber senkt das Leberglykogen auf einen Bruchteil des normalen Wertes. Es vollzieht diese Wirkung auch dann, wenn die Thymusdrüse selbst durch Röntgenbestrahlung ausgeschaltet wurde. Eine Einheit des Hormons ist diejenige Menge, welche das Leberglykogen auf 50% der Norm senkt. In höheren Dosen bewirkt das Thymushormon einen Anstieg des Blutzuckers und schließlich sogar Zuckerausscheidung im Urin (thymogener Diabetes der Kinder). Unter seiner Einwirkung kommt es weiter zu erheblicher Lymphocytose und Leucocytose (Lymphocytose des Wachstumsalters). In sehr hohen Dosen hemmt es die Entwicklung der Keimdrüsen und kann die Keimdrüse zur Atrophie bringen.

Zwischen Thymushormon und Keimdrüsenstoffen bestehen also Wechselbeziehungen, die von vorneherein auf einen Antagonismus schließen lassen, denn wie erwähnt bringen die Keimdrüsen in größerer Menge den Thymus zur Atrophie und hemmen die Bildung des Thymushormons. Dieser Antagonismus kommt auch in den allgemeinen Wirkungen zum Ausdruck. Bei reichlicher Zufuhr des Thymushormons kommt es zu einem ausgeprägten Infantilismus. Es ist die beherrschende Drüse während des Wachstumsalters. BOMSKOV stellte auch fest, daß junge Tiere wesentlich mehr Thymushormon enthalten als ausgewachsene — in geringen Mengen enthalten auch Milz und Lymphdrüsen Thymushormon.

Neu und überraschend ist die Feststellung, daß das Thymushormon im Blute an die Lymphocyten gebunden ist. So wurde bei Erkrankungen, die mit einer Lymphocytose einhergehen, eine außerordentlich starke Ausscheidung von Thymushormon im Harn nachgewiesen. Störungen des Thymushormons sind für die Pathogenese eines Morbus Basedow anzunehmen. Der Status thymolymphaticus aber bietet alle Merkmale, welche experimentell mit dem Thymushormon erzielt werden können, nämlich Wachstum, Lymphocytose und Hemmung der Keimdrüsen.

Von besonderer Bedeutung für die Beziehung zu den Keimdrüsen ist aber die Feststellung, daß das Thymushormon schon in kleinen Dosen eine außerordentlich starke Senkung des Herzmuskelglykogens herbeigeführt. Diese tritt etwas später auf als die Senkung des Leberglykogens. Dieser Befund erklärt einmal die Empfindlichkeit des Herzens beim Status thymolymphaticus gegenüber der Chloroformnarkose, der lange unerklärliche Thymustod ist also ein durch Mangel an Herzmuskelglykogen hervorgerufener Herztod. Diese Befunde sind aber genau das Gegenteil von dem, was wir mit Gaben von Testoviron und Progynon am Glykogengehalt des Herz- und Skelettmuskels erreichen können. In sehr eingehenden Untersuchungen hat SCHUMANN nachgewiesen, daß sowohl das männliche wie das weibliche Sexualhormon den Glykogengehalt des Muskels ganz erheblich ansteigen lassen. An diesen Befunden wird der Antagonismus beider Hormone evident. Darüber hinaus ergeben sich Ausblicke für eine erfolgreiche Behandlung all der krankhaften Störungen, bei denen eine Thymusüberfunktion von Bedeutung ist (vgl. auch S. 186, 187 u. 201). Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen nimmt REHN eine solche nicht nur für den Status thymolymphaticus, sondern vor allem für die Lymphogranulomatose an. Er berichtete bereits über gute Ergebnisse, die er mit Röntgenbestrahlung des Thymus bei dieser bisher unheilbaren Krankheit erzielen konnte.

Die Entdeckung des Thymushormons ist noch zu neu, um auch nur annähernd alle Folgerungen übersehen zu können, welche für die endokrinen Korrelationen daraus resultieren. Für die Keimdrüsenstoffe liegen die wechselseitigen Beziehungen besonders klar zutage, zumal gerade durch die Arbeiten unseres Arbeitskreises Befunde erhoben worden sind, die erst durch Entdeckung des neuen Hormons in ihrer vollen Bedeutung gewürdigt werden können.

## 6. Keimdrüsenhormone und Stoffwechsel.

*Künstliche Zufuhr von Sexualhormonen verändert den Grundumsatz, der durch weibliches Hormon gesenkt wird. Tiefgreifende Effekte sind im Glykogenstoffwechsel zu erwarten, ungeklärt sind die Einwirkungen auf den Cholesterinspiegel.*

Wir haben zeigen können, daß die Funktion jeder endokrinen Drüse durch Mangel oder Mehrzufuhr von Sexualhormonen in ihrer Tätigkeit bald hemmend, bald fördernd beeinflußt werden kann. Gemäß den vielfachen Verknüpfungen hormonaler Funktionen mit allen Lebensvorgängen entsteht daraus geradezu die Forderung, danach zu suchen, welche Lebensvorgänge in Abhängigkeit der beschriebenen Umstellungen in den hormonalen Steuerkomponenten von einer veränderten Keimdrüsenhormonbilanz mittelbar mit beeinflußt werden. Solche Veränderungen sind auch gefunden worden. Sie betreffen Fett-, Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsel.

Die bisherigen Angaben über Beeinflussung von Stoffwechselfvorgängen sind jedoch recht widersprechend. Als erschwerend für die Beurteilung von Stoffwechselfvorgängen kommt hinzu, daß die Folgeerscheinungen der Kastration nicht sicher auf den Ausfall der Hormone bezogen werden können, sondern vielleicht durch die psychophysische Trägheit und die hiermit einhergehende verminderte Gesamttätigkeit bedingt sind. v. BERGMANN sieht z. B. in der „Kastratenfettsucht“ eine verminderte Oxydationsenergie aller Zellen.

Zur Beurteilung von Störungen in der Stoffwechselbilanz ist der Grundumsatz das gebräuchlichste Maß. Daß die Kastration eine meßbare Verminderung des Sauerstoffverbrauches herbeiführt, ist nach der ersten Befunderhebung 1899 durch LÖWY und RICHTER wiederholt bestätigt worden. Wir finden aber ebenso viele Arbeiten, welche ermittelten, daß die Kastration keine Änderung im respiratorischen Stoffwechsel herbeiführt. KIPPEN und LOEB fanden bei Meerschweinchen sogar eine Steigerung. Diese widersprechenden Ergebnisse finden nach GOUILHON ihre Erklärung in einem Faktor, der bei der gesamten Hormonforschung und ihren Ergebnissen immer noch viel zuwenig berücksichtigt wird. *Für die meisten Hormone besteht eine Abhängigkeit ihrer Wirkung von jahreszeitlichen Einflüssen.* GOUILHON fand nämlich, daß der Grundumsatz im Frühjahr und Herbst wesentlich höher liegt als im Sommer und Winter. Zur Zeit der Maxima war nun die Kastration von einer deutlichen Senkung des Grundumsatzes gefolgt, wurde die Kastration aber im Sommer zur Zeit der Minima vorgenommen, so änderte sich der Gasstoffwechsel nicht. Auch für die Wirkung des Thyroxins besteht nach MANSFELD eine entsprechende Abhängigkeit von jahreszeitlichen Schwankungen. Beide Befunde dürften einander ergänzen.

Eine Hebung des nach Kastration abgesunkenen Stoffwechsels durch Zufuhr von Keimdrüsenhormonen gelang den meisten Untersuchern nicht. Nach den obenerwähnten Befunden von GRUMBRECHT und LOESER ist das nicht anders zu erwarten, da parenteral zugeführte Keimdrüsenhormone auf die Schilddrüse keine Wirkung haben. Die angeblich nach sog. Verjüngungsoperationen (DOPPLER-Verfahren und Hodenüberpflanzungen) gemessenen Grundumsatzsteigerungen bis zu 30% halten einer Kritik nicht stand. LIPPROSS fand auch bei Kranken, bei denen die Keimdrüsenzufuhr deutliche Effekte erzielte, keinen meßbaren Einfluß auf den Grundumsatz durch Gabe von männlichem Sexualhormon.

Dagegen liegen eine größere Anzahl von Ergebnissen vor, welche übereinstimmend fanden, daß weibliches Sexualhormon den Grundumsatz senkt (BESSAU, DAMFORTH, GREEN und IVY, ZAIN, JONAS und MARTOLOS, SPENCER). Diese Befunde entsprechen der von GRUMBRECHT und LOESER experimentell gesicherten

antithyreoidalen Wirkung des Follikelhormons. In dieser Wirkung liegt auch eine Erklärung dafür, daß der normale Grundumsatz beim Manne um 3—13% höher liegt als bei der Frau.

KOCHAKIAN und MURLIN konnten in Übereinstimmung mit den erwähnten Befunden an Hunden, am  $O_2$ -Verbrauch gemessen, keine Beeinflussung des Energiestoffwechsels feststellen, dagegen fanden sie beim kastrierten Hunde eine Herabsetzung des Eiweißstoffwechsels mit Stickstoffretention. Diese war durch Hormoninjektionen reversibel. Normale Tiere zeigten dagegen auf Hormoninjektionen keine Änderung der Stickstoffbilanz. Die Stickstoffretention beim Kastraten wird auf die Degeneration der akzessorischen Sexualorgane bezogen.

Von Interesse ist weiter das stoffwechselfähige Verhalten einzelner Gewebe von Kastraten und Nichtkastrierten. Entsprechende Untersuchungen führte GÜMMLER durch. Er arbeitete mit der WARBURG-Apparatur und bestimmte den Atmungsquotienten einzelner Gewebe. Er fand ebenso wie WU keine Änderung zwischen Kastraten und Nichtkastrierten. Dagegen stellten FLEISCHMANN und KANN fest, daß sich die genitalen Erfolgsorgane bei gleichen Untersuchungen anders verhalten. Der Atmungsquotient dieser Organe ist bei Kastraten deutlich niedriger und kann durch Zugabe von Hormonen wesentlich gesteigert werden. Hierbei kommt es allerdings zu einem beträchtlichen Wachstum der Organe. Wenn daher VERZAR und ARVAY am Gesamtorganismus des jungen Tieres bei Gabe von Sexualhormonen einen erhöhten  $O_2$ -Verbrauch feststellten, ist dieser wahrscheinlich durch das Wachstum der Genitalorgane bedingt.

Besondere Verhältnisse fanden sich für das Fettgewebe, welches nach WASSERMANN und seiner Schule ein „histogenetisch und morphologisch abgegrenztes, funktionell einheitliches Organ“ darstellt. HOFFMEISTER stellte fest, daß das Fettgewebe von Kastraten eine Umsatzsenkung von 10% erleidet. Bei jugendlichen kastrierten Tieren fand sich eine Oxydationsverminderung, auf welche die bekannte Tendenz zur Mast zu beziehen ist. Zufuhr von Testosteron beseitigte den durch die Kastration geschaffenen Zustand nur zum Teil, die Atmung der Zellen blieb gegenüber normalen Tieren herabgesetzt. Eine durch Insuffizienz bedingte Fettsucht wird deshalb durch Zufuhr von Keimdrüsenhormon nur unvollständig beseitigt werden können. Möglicherweise ließen sich die Erfolge bei der Frau durch intrauterine Applikation des Hormons verbessern.

Von besonderem Interesse für die Keimdrüsenhormonforschung waren die Beziehungen zum *Kreatinstoffwechsel*. 1933 stellte BÜHLER fest, daß sich alte Männer und Frauen mit erloschener Geschlechtsfunktion ebenso wie Personen mit verschiedenen innersekretorischen Störungen in ihrem Kreatinstoffwechsel so verhalten wie Kinder vor der Pubertät. Alle diese Personen scheiden parenteral zugeführtes Kreatin zum größten Teil wieder aus, während bei gesunder Geschlechtsfunktion Kreatin zum Kreatinin wird. Zufuhr von Keimdrüsenhormonen kann den gestörten Kreatinabbau normalisieren. Bei Hunden und Kaninchen konnte experimentell gezeigt werden, daß der Kastration nach 2—3 Monaten eine vermehrte Kreatininausscheidung im Harn folgt.

SCHITTENHELM und BÜHLER haben diese Verhältnisse 1935 eingehend untersucht und gefunden, daß keine endokrine Störung die Spontankreatinurie so ausgesprochen zeigt wie die Keimdrüseninsuffizienz. Parenteral zugeführtes Kreatin kann nicht verwertet werden, sondern wird zu  $\frac{2}{3}$  ausgeschieden. Sowohl

Progynon wie Proviron konnten die Kreatintoleranz deutlich steigern, aber auch Corticosteron beseitigte in einem Falle von Nebenniereninsuffizienz die dabei bestehende Spontankreatinurie. Diese Befunde haben KUN und PECZENIK 1935 im wesentlichen bestätigt. Auffallend ist, daß es bei jungen, noch nicht ausgewachsenen Tieren nicht gelingt, eine Spontankreatinurie durch Keimdrüsenhormone zu beseitigen. Es scheint, daß für diese Reaktion voll ausgewachsene Erfolgsorgane notwendig sind.

Die eingehenden Arbeiten von BRENTANO über den Kreatinstoffwechsel haben u. a. ergeben, daß jede Kreatinurie ganz allgemein ein Zeichen für Glykogenschwund ist. Durch die Entdeckung des Thymushormons wissen wir heute, daß die Glykogenverarmung der Muskulatur und die Glykogenausschwemmung aus der Leber eine gezielte Wirkung dieses neuen Hormons ist. Wir wissen weiter durch die Arbeiten von SCHUMANN, daß die Keimdrüsenhormone den Glykogengehalt in Herz- und Skelettmuskel anreichern. Diese Ergebnisse erklären besser als alle früheren Theorien die physiologische Tatsache, daß in der Zeit der Pubertät, dem physiologischen Zeitalter der Thymusfunktion, eine Kreatinurie die Regel ist und daß die Kastration wieder ähnliche Verhältnisse schafft, weil sie die Antagonisten gegen das Thymushormon entfernt. Interessant sind in diesem Zusammenhange Untersuchungen von PIZZOLATO und BEARD, welche vor Entdeckung des Thymushormons gemacht wurden. Bei diesen Untersuchungen fand sich, daß die Kreatinausscheidung bei jugendlichen Tieren und bei Kastraten wesentlich ansteigt, wenn Wachstumshormon injiziert wurde. Die Untersuchungen von BOMSKOV haben aber ergeben, daß das Wachstumshormon mit dem diabetogenen Hormon identisch ist und daß wir in diesem Hormon den thymotropen Wirkstoff sehen müssen. PIZZOLATO und BEARD folgerten seinerzeit, daß die Kreatinausscheidung vor der Pubertät und bei Kastraten nicht allein durch Mangel an Sexualhormon, sondern zum mindesten auch durch Überschuß an Wachstumshormon bedingt sei.

Wegen ihrer Bedeutung für die Therapie muß nochmals auf die Befunde von SCHUMANN eingegangen werden. Einige Zeit nach der Kastration kommt es zu einer erheblichen Verminderung des Glykogen- und Phosphatgehaltes der Herz- und Skelettmuskulatur. Bei Behandlung mit Testoviron wird der Kreatinphosphorsäuregehalt des Muskels wieder normal, während das Glykogen weit über die Norm ansteigt. Aber auch bei gesunden, nichtkastrierten Tieren bewirkt Testoviron eine Vermehrung des Herzglykogens von durchschnittlich 478 mg% auf 819 mg%. Es ist bekannt, daß die Skelettmuskulatur kastrierter Tiere leicht ermüdbar ist. Allerdings steht dieser Befund im Widerspruch mit der Erfahrungstatsache, daß ein in der Jugend kastriertes Pferd (Wallach) im Vergleich zum Hengst keine Minderung seiner Leistungsfähigkeit erkennen läßt. SCHUMANN bestimmte deshalb den Glykogengehalt des Skelettmuskels über sehr lange Zeit nach der Kastration in Abständen zu wiederholten Malen. Er fand nun, daß sich der Glykogengehalt allmählich wieder normalisiert. Noch 56 Tage nach der Kastration ist das Muskelglykogen auf 52% der Norm abgesunken. Dann setzt ganz langsam ein allmählicher Anstieg ein. Erst am 215. Tage nach der Kastration sind die Werte wieder normal. Im Hinblick auf die BOMSKOVschen Befunde wird man annehmen dürfen, daß sich gegen das zunächst nicht mehr parallelisierte Thymushormon mit der Zeit neue Gegenregulatoren finden. Diese

Gegenregulation wird zum Teil sicher von der Nebennierenrinde geleistet. SCHUMANN stellte fest, daß auch die Exstirpation der Nebenniere bei der Ratte zu einer Glykogenverminderung in Herz- und Skelettmuskulatur führt. Diese Glykogenverarmung kann durch Testosteronpropionat (täglich 12 mg) schon nach 4tägiger Behandlung völlig ausgeglichen werden. Dagegen wurde die ebenfalls verminderte Hexosephosphorsäure durch Testosteron nicht normalisiert. Dazu war die Zufuhr von Cortiron notwendig. Andererseits kann man mit Cortiron im Gegensatz zu Testosteron den Glykogengehalt von Herz- und Skelettmuskel nicht wesentlich über das normale Niveau steigern.

Diese Befunde zeigen erneut den bereits geschilderten Synergismus der Keimdrüsenhormone mit dem Nebennierenrindenhormon jedenfalls so weit, als beide Antagonisten des Thymushormons zu sein scheinen.

Die chemische Verwandtschaft der Keimdrüsenhormone mit anderen Stereoiden des Organismus läßt stoffwechselchemische Beziehungen zu dieser Körperklasse erwarten. Mit Ausnahme der Befunde über eine Regulierung des *Cholesterinspiegels* im Blute sind solche bisher aber nicht gesichert worden. BERBLINGER machte wiederholt darauf aufmerksam, daß zur Zeit der Pubertät und der Gravidität vorübergehende Cholesterinverfettungen der Aortenintima vorkommen, welche er auf Hormonwirkung der Keimdrüsen in den sexuellen Krisenphasen zurückführt. Vom Verhältnis der Konzentrationen des Cholesterins und der Phosphatide im Blutserum wird nach LEUPOLD sogar die geschlechtliche Differenzierung der Eizelle bestimmt.

Übereinstimmend wird von verschiedenen Autoren nach Kastration eine Hypercholesterinämie gefunden. ARTON, CIOGLIA und TORE sehen am kastrierten Kaninchen das Auftreten einer Hypercholesterinämie, welche nach einer einmaligen Injektion von 1 I.E./kg Körpergewicht Follikelhormon verschwindet. Auch BÜHLER und ROUENHOFF finden am kastrierten Kaninchen eine Erhöhung des Gesamtcholesterins und der Cholesterinester. Sowohl Progynon wie Proviron konnten dieselbe normalisieren. Interessanterweise konnten diese tierexperimentellen Ergebnisse an kastrierten Männern bestätigt werden. Seit Bestehen des dänischen Sterilisationsgesetzes war es TEILUM möglich, bei 40 kastrierten Männern den Cholesteringehalt des Blutserums fortlaufend 7 Jahre lang, in 8 andern Fällen 5 Jahre lang zu verfolgen. Bei einem Teil konnten vor und nach der Kastration Analysen gemacht werden. Es zeigte sich, daß der Cholesterinspiegel im Blut unabhängig vom Alter der Versuchsperson (die Männer waren 25—62 Jahre alt) nach der Kastration allmählich, am stärksten in der Zeit nach dem 6. und 12. Monat nach der Operation ansteigt, um erst nach 4—6 Jahren den Höchstwert zu erreichen. Auch bei einem Fall von angeborener Keimdrüseninsuffizienz konnte TEILUM eine deutliche Hypercholesterinämie feststellen. ZAHLER zeigte, daß es mit großen Dosen Testoviron bei einem männlichen Kastraten gelang, ein Absinken des außerordentlich hohen Cholesterinspiegels bis zur Norm zu erzielen. Diese Untersuchungsergebnisse veranlaßten RAAB zu dem Vorschlag, der Artherosklerose durch Sexualhormone vorzubeugen.

Auch für die Beziehungen zum Cholesterinhaushalt finden sich Parallelen zwischen Nebennierenrinde und Keimdrüsenhormonen. Nach Entfernung der Nebennieren ist das Estercholesterin erhöht, das Gesamtcholesterin vermehrt. *Pankortex* senkt das erhöhte Cholesterin wieder auf normale Werte. Bei nor-

malen Tieren kommt es nach Gabe von Pankortex zu einem Absinken des Cholesterins um 30%. VERZAR findet nach Epinephrenektomie eine spezifische Resorptionshemmung für Cholesterin. Die in der Frühgravidität bestehende Hypercholesterinämie bezieht ELERT deshalb auf eine Nebenniereninsuffizienz. Er könnte ebensogut auf eine Keimdrüseninsuffizienz dabei schließen.

Der Einfluß von Sexualhormonen und Nebennierenrindenhormon auf den Cholesteringehalt des Blutes ist zwar erwiesen, doch sind Art und Ort des steuernden Eingriffs der Hormone noch unbekannt.

Wir haben damit im wesentlichen die Beziehungen gezeigt, welche heute zwischen Stoffwechselabläufen und Keimdrüsenhormonen bekannt sind. Das Gebiet ist fraglos nicht abgeschlossen und bedarf noch gründlicher Bearbeitung. *Für die Therapie ergibt sich schon heute als wichtigstes Ergebnis, daß die Keimdrüsenhormone das Energiekapital von Herz- und Skelettmuskulatur anreichern.* Sie sind damit die idealen Heilmittel gegen die gesteigerte Ermüdbarkeit der Muskulatur im Alter und in den sexuellen Krisenphasen. Darüber hinaus aber werden sie zu Herzschutzstoffen in all den Fällen, wo es zu einer Glykogenverarmung im Herzmuskel kommt. Das ist für den Status thymolymphticus erwiesen, ist aber auch von den Myokardschädigungen nach Infektionskrankheiten, ganz besonders nach der Diphtherie, bekannt. In ihrer Wirkung können die Keimdrüsenhormone hierbei durch das Nebennierenrindenhormon unterstützt werden. Es ist zu erwarten, daß sie als Gegenspieler des Thymushormons noch eine weitere Bereicherung ihrer therapeutischen Einsatzmöglichkeiten erfahren werden. Ihre Einwirkung auf den Cholesterinspiegel des Blutes läßt die Gabe von Keimdrüsenhormonen in allen den Fällen indiziert erscheinen, wo derselbe erhöht ist. Ganz besonders sollte beim Diabetiker daran gedacht werden, bei dem die Hypercholesterinämie von BÜRGER u. a. für die Entstehung der Frühsklerose verantwortlich gemacht wird. Jedenfalls sind die Sexualhormone in dieser Zielsetzung für die Behandlung des Diabetes besser begründet als mit ihrer unsicheren Einflußnahme auf den Blutzucker. In der Behandlung der Fettsucht werden die Keimdrüsenstoffe nur dann Aussicht auf Erfolg bieten, wenn dieselbe überwiegend durch eine Insuffizienz der Keimdrüsen bedingt ist.

### 7. Keimdrüsenstoffe und Blutorgan.

*Die Veränderungen, welche hohe Dosen von Sexualhormonen im Blutbild hervorrufen, können noch nicht in ein richtunggebendes System gebracht werden. Therapeutisch leisten die Keimdrüsenstoffe bei Bekämpfung der Hämophilie und anderer hämorrhagischer Diathesen Gutes.*

Die Abhängigkeit der Blutbeschaffenheit von hormonalen Faktoren ist aus bestimmten physiologischen Tatsachen immer geschlossen worden. Am auffallendsten ist, daß die Werte für Hgb. und Blutzellen zwischen Männern und Frauen nur in der Phase der aktiven Keimdrüsentätigkeit differieren. BÖRNER wies nach, daß Kleinkinder sich bis zur Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale in hämatologischer Beziehung als Neutra verhalten. Die an sich hohen Hgb.-Werte und Erythrocytenzahlen sind bei beiden Geschlechtern die gleichen. BÜRGER fand, daß im höheren Alter zwar der Hgb.-Gehalt der Männer mit rund 16 g im Mittel der gleiche bleibt wie im mittleren Alter, daß aber der Hgb.-Gehalt der Frauen mit 14 g im mittleren Alter sich im höheren Alter dem

der Männer so weit nähert, daß sich der Geschlechtsunterschied in hämatologischer Beziehung fast ausgleicht. Dasselbe ist bei der Erythrocytenzahl der Fall. Der Organismus der Gealterten wird, wie SEGGER und REIHER es ausdrücken, sozusagen geschlechtslos.

Auch für bestimmte Erkrankungen des Blutes sind wegen ihrer geschlechtlichen Gebundenheit seit langem Beziehungen zum Keimdrüsenystem vermutet worden. Es sind dies vor allem die Chlorose, die Hämophilie und gewisse hämorrhagische Diathesen. Die Chlorose wurde stets nur bei weiblichen Individuen in der Pubertät beobachtet. Die thrombopenische Purpura zeigt häufig Beziehungen zum weiblichen Cyclus. Die erhöhte Blutungsneigung in der Pubertät veranlaßte JÜRGENS zur Aufstellung der „hormonalen Blutungsneigung“ und zu ihrer Abgrenzung von den avitaminotischen Blutungen. Diese und ähnliche Beobachtungen weisen zwar auf Zusammenhänge mit den Keimdrüsen hin, doch vermitteln sie keine Vorstellungen über die Art derselben. Experimentelle Befunde haben zwar auch noch keine endgültige Klärung der hier noch offenen Fragen gebracht, sie zeigen aber sehr eindrucksvoll, wie tiefgreifend die Keimdrüsenstoffe bei künstlicher Zufuhr der Sexualhormone das Blutorgan in allen seinen Elementen verändern. Besondere Aufschlüsse brachten die Untersuchungen von ARNOLD, HAMPERL, HOLZ, JUNKMANN und MARX. Die von ihnen beschriebenen Veränderungen konnten allerdings nur an Hunden erzielt werden, andere Tierarten ließen ein gleichartiges Verhalten vermissen. Nach Behandlung von 10–15tägiger Dauer mit täglichen Gaben von 1 mg Follikelhormon zeigten die morphologischen Bestandteile des Blutes folgende Veränderungen: Die *Leukocyten* steigen zunächst in steiler Kurve an, erreichen nach 4 Tagen ihren höchsten Wert, der nur wenige Tage bestehen bleibt. Danach kommt es zum steilen Absinken der Leukocytenwerte. Im weiteren Versuchsverlauf kann die Zahl unter den Normalwert absinken. Die anfängliche Zunahme erfolgt durch Vermehrung der neutrophilen Leukocyten bei entsprechender Lymphopenie. Gleichzeitig besteht eine mäßige Linksverschiebung. Im Stadium der abgesunkenen Leukocytenwerte entwickelt sich eine Lymphocytose, schließlich finden sich überhaupt keine Granulocyten mehr im Blutbild. Die *Erythrocyten* sinken bereits noch während des Leukocytenanstiegs ab. Gleichsinnig fällt der Hgb.-Gehalt, so daß der Färbeindex im wesentlichen gleichbleibt. Die *Erythrocyten* steigen jedoch im weiteren Versuchsverlauf nach voraufgehender Reticulocytenvermehrung wieder erneut an, so daß beim Tode der Tiere meistens ein normales rotes Blutbild oder eine Anämie leichten Grades bestand. Die *Thrombocyten* nehmen ebenfalls während des Leukocytenanstiegs ab, nach etwa 2 Wochen verschwinden sie völlig, gleichzeitig zeigt sich an den Tieren eine erhöhte Blutungsneigung, die in Erosionen der Mundschleimhaut, des Genitales, des Darmes sowie in Hautblutungen, Blutbrechen und Blutstühlen ihren Ausdruck findet. Im Stadium der Blutungen ist die Gerinnungszeit verkürzt, wird aber später wieder normal. Die Tiere starben zum Teil während der Versuche. Ihr Knochenmark wurde eingehend untersucht; es fand sich schon wenige Tage nach Einsetzen der Hormonzufuhr im Sternalpunktat eine myeloische Reaktion unter Zunahme der Jugendformen. Die Knochenmarksriesenzellen verminderten sich parallel zur Abnahme der Thrombocyten und zeigten Zeichen der Zerstörung. Hierin unterscheidet sich das Krankheitsbild der „Follikelhormonvergiftung des

Hundes“ trotz mancher äußerer Ähnlichkeiten vom Morbus Werlhoff bei dem die Zahl der Megakaryocyten im Mark stark erhöht ist. Im roten Knochenmark fand sich eine schwere Schädigung mit fast vollständiger Aufhebung der roten Regeneration. Am Ende der Versuche erscheint das Mark gelblichgrün, und man sieht das Einwandern neugebildeten myeloischen Gewebes. Auffallenderweise konnte ein Zerfall der Leukocyten im Knochenmark niemals nachgewiesen werden, weshalb die Autoren annahmen, daß sie ins Blut ausgeschwemmt und anderwärts zugrunde gehen.

Zu sehr ähnlichen Ergebnissen kamen auch BALÓ und PURJESZ. Auch sie stellten fest, daß Hunde nach 9—15tägiger Gabe von täglich 5 mg Follikelhormon zugrunde gehen. Bei diesen Tieren wurden auch in Milz und Leber Zellinfiltrate gefunden, wie sie bei Leukämie vorkommen. Im Blutbild sanken Erythrocyten und Thrombocyten ab, während die Leukocyten anstiegen. Auch hier bot das Knochenmark Veränderungen im Sinne einer myeloischen Leukämie. MORIMOTO beschrieb nach Kastration von männlichen und weiblichen Kaninchen eine vorübergehende Veränderung des Leukocytenbildes, während Zufuhr von Keimdrüsenhormonen diese Veränderungen aufheben konnte.

Daß die Sexualhormone bei Zufuhr in höheren Dosen das rote Blutbild im Sinne einer Anämieentwicklung schädigen, ist in einem Falle auch beim Menschen beobachtet worden. BOKELMANN sah bei einer alten Frau das Auftreten von Blutungen und die Entwicklung einer Anämie, nachdem er 10 Tage lang 140 mg Oestradiolmonobenzoat, d. s. 1400000 I. BE., gegeben hatte. Auch die von BARENTER und SCHACK erhobenen Befunde kommen zu gleichen Ergebnissen. Am Meerschweinchen wurden die Veränderungen des Blutbildes unter Gabe von Keimdrüsenhormonen u. a. von SZEKESY beschrieben. Er beobachtet zuerst einen Anstieg der Erythrocyten, des Hgb.-Gehaltes und der Leukocyten. In einer zweiten Phase sanken die Werte für alle Blutelemente stark ab, bei Fortgabe der Hormone normalisierte sich das Blutbild von selbst wieder. Diese Befunde decken sich mit der bereits erwähnten Beobachtung von RATSCHOW, daß fast alle mit Keimdrüsenhormonen erzielbaren Wirkungen auch bei fortlaufender Gabe der Hormone wieder zurückgehen, weil die Wirkungszeit der Keimdrüsenstoffe eine begrenzte ist. Die Befunde von SZEKESY stimmen auch in der Befunderhebung über Wirkungen des Lösungsmittels mit Untersuchungen von RATSCHOW und STECKNER überein, als auch er bereits feststellte, daß das Lösungsmittel Sesamöl ähnliche Veränderungen des Blutbildes hervorruft, wenn auch in schwächerer Ausprägung.

Auch die synthetischen Brunststoffe der Stilbenreihe wurden von ARNOLD und Mitarbeitern in ihrem Einfluß auf das Blutbild untersucht. Die Tiere starben ebenso wie nach Gaben von Follikelhormon an Blutverlusten oder infolge von Infektionen. Das Verhalten der Blutelemente war das gleiche wie nach Follikelhormon.

Interessant sind auch die von SCHWARZHOFF an Meerschweinchen und Kaninchen erhobenen Befunde. Dieser stellte fest, daß eine künstlich gesetzte Anämie durch Injektion von Hormonextrakten doppelt so schnell behoben werden kann wie die gleich kräftiger Kontrolltiere. Er arbeitete nicht mit den üblichen Follikelhormonen, sondern mit Ovarextrakten und schließt deshalb auf einen besonderen Wirkstoff des Ovars auf das Knochenmark. Die Existenz dieses Stoffes sieht

SCHWARZHOFF auch dadurch bewiesen, daß die intravenöse Übertragung des Serums mit Ovarextrakten behandelter Tiere anämische Tiere so schnell besserte, als ob der Ovarextrakt selbst gegeben worden wäre. Dieser Einfluß auf das rote Knochenmark konnte auch bereits erzielt werden, wenn die Ovarialgefäße nur unterbunden worden waren, so daß es zu einer Blutstauung im Ovar kam.

Die bisher vorliegenden Versuche beschränken sich auf das Follikelhormon. Wir können sie nach eigenen Untersuchungen dahin erweitern, daß es sowohl bei Zufuhr von Follikelhormon wie bei Gabe von Stilbenpräparaten auch bei der weißen Ratte zur Entwicklung einer hämorrhagischen Diathese kommt. Dagegen kommt es nicht zur Anämie bei der Ratte. Das männliche Sexualhormon scheint von diesen Einwirkungen auf das Blutorgan frei zu sein. Alle erwähnten Befunde wurden mit unphysiologisch hohen Dosen erzielt. Es ist bisher nur im Falle von BOKELMANN bekanntgeworden, daß es auch bei Menschen zu ähnlichen Reaktionen kommen kann. Andererseits liegen eine Anzahl von Berichten vor, welche bei verschiedenen hämorrhagischen Diathesen und ganz besonders beim Morbus Osler gute Erfolge durch die Behandlung mit Follikelhormonen sahen.

So teilten KOC SIS und HASSKO mit, daß es ihnen durch Verabfolgung von Ovarialhormon gelang, die Hämophilie bei mehreren Fällen symptomfrei zu machen bzw. die Blutung in kurzer Zeit zum Stillstand zu bringen. Die blutstillende Eigenschaft der Ovariumextrakte ist ihrer Meinung nach an das Luteolipoid gebunden. Durch die weiblichen Sexualhormone wird die Blutgerinnungsfähigkeit unmittelbar so weit gesteigert, daß hartnäckige Blutungen aus Zahnalveolen durch Tamponade mit Hormon getränkter Gaze innerhalb von Minuten zum Stehen gebracht werden können. Auch FRANKE und LITZNER konnten eine lebensbedrohende Blutung eines Hämophilen durch i.v. Ovariumhormoninjektion schlagartig zum Stehen bringen. Den Anstoß zu dieser Therapie gab der Befund, daß im Urin Hämophiler das bei Männern auch stets nachweisbare weibliche Ovariumhormon fehlt. Andererseits ist bekannt, daß Frauen nie eine ausgesprochene Hämophilie zeigen. Die erste Behandlung der Hämophilie mit Ovarialhormon führten 1932 KIMM und BIRCH in Amerika durch. Über gleiche Beobachtungen berichten PETRESCO und VANESCO. Interessanterweise konnten diese Autoren bei dem 46jährigen Hämophiliekranken die Blutungen nur durch Gabe von kleinen Follikulindosen (250—300 E. pro injectione täglich) günstig beeinflussen, während große Dosen intravenös oder intramuskulär injiziert wirkungslos waren. J. v. KUP fand allgemein, daß die besonders zur Zeit der Menstruation offenbar werdende konstitutionelle Blutungsbereitschaft der Frau durch Keimdrüsenhormone günstig beeinflußt werden kann. Bei WERLHOFScher Krankheit sah PAOLA durch perorale Gabe von Follikelhormon Erfolge, nachdem Gaben von Vitamin C und Bluttransfusionen zuvor versagt hatten. Über die Beziehungen zwischen Thrombocyten, Menstruation und Corpus luteum haben CATEL und SCHOTOLA ausführliche Untersuchungen angestellt. Sie fanden einen phasischen Verlauf der Thrombocytenzahl, deren tiefster Punkt während der Menses liegt, während der höchste in der Mitte des Cyclus gefunden wurde. Der Gipfelpunkt der Kurve fällt zeitlich mit der Ovulation und der Tiefpunkt mit der Menstruation zusammen. Nach ihnen beeinflußt Follikelhormon die Thrombocytenzahl nicht, während Proluton eine deutliche Verminderung der

Thrombocyten zur Folge hat. Dem Gelbkörperhormon wird deshalb ein thrombocytensenkendes Prinzip zuerkannt.

Über die Behandlung der Hämophilie stehen uns keine eigenen Erfahrungen zur Verfügung. Dagegen konnten wir jetzt 2 Kranke mit allen Zeichen des Morbus Werlhof durch tägliche Gaben von 1 mg Progynon in auffallend kurzer Zeit (14 Tagen) symptomatisch bessern und dabei einen Anstieg der Thrombocyten von 30000 bzw. 25000 auf 150000 bzw. 300000 feststellen. Zu erwähnen ist hier auch die Beeinflußbarkeit einer Polycythämie durch Keimdrüsenstoffe. Die bisher berichteten Erfolge beschränken sich allerdings auf Fälle, welche das CUSHING-Syndrom boten. Da Polycythämien beobachtet worden sind, welche nach jahrelangem Bestehen in eine myeloische oder auch eine myeloblastische Leukämie umschlugen, wird man auf Grund der experimentellen Ergebnisse allgemein nicht gerade zur Behandlung der Polycythämien mit Keimdrüsenhormonen raten können. Auf die Möglichkeit, krankhafte Zustände mit lymphatischer Reaktion durch Keimdrüsenhormone gut beeinflussen zu können, wurde bereits bei Darstellung der Beziehungen zwischen Thymushormon und Lymphocyten hingewiesen.

### 8. Keimdrüsenhormone und Kreislauforgane.

*Die Sexualhormone erweitern die Arteriolen und steigern so die periphere Durchblutung. Sie verlangsamen die Herzschlagfolge und steigern in geringem Ausmaß die Diurese, eine deutlich nephrotope Wirkung zeigt Testosteron. Die Wirkung von Digitaliskörpern wird durch gleichzeitige Gabe von Keimdrüsenstoffen verbessert. Die Kreislaufwirkungen der Sexualhormone sind z. T. digitalisähnlich. Sie steigern die Herzkraft durch Anreicherung der energetischen Substanzen in der Herzmuskulatur. Durch Abdichtung der Endothelien wirken sie der Ödembildung entgegen. Durchblutungsstörungen in weitester Fassung sind therapeutisches Erfolgsgebiet der Sexualhormone.*

„Das Follikulin ist fraglos ein vasoaktiver Körper, dessen Bedeutung in der Praxis nicht unterschätzt werden sollte.“ Zu diesem Ergebnis kommt OTTFRIED MÜLLER auf Grund allgemein ärztlicher Erfahrungen und insbesondere durch das grundlegende und eingehende Studium der Capillarfunktionen. Bekannt ist die bis zur Blutung gesteigerte Hyperämie der Uterusschleimhaut während der Menstruation. Die allgemeine Hyperämie der Beckenorgane läßt den Gynäkologen im Prämenstruum nur ungern operieren. In derselben Phase sind die Hautgefäße erweitert und erhöht durchlässig, was sich an dem pos. RUMPEL-LEEDESchen Phänomen dokumentiert. Ebenso ist die dermatographische Latenz nach GEBERT verändert. Erwähnt seien noch die „vikariierenden Periodenblutungen“ aus Darm und oberen Luftwegen, welche nicht nur bei Frauen vorkommen, sondern, wie REGELSBERGER in einem eindrucksvollen Falle mitteilte, auch beim Manne gelegentlich gesehen wurden, wobei es sich möglicherweise um Endometriosen gehandelt hat. So wurde die allgemeine Hyperämie, welche auch nach Zufuhr von Keimdrüsenstoffen beim Tier auftritt, früh erkannt. STEINACH, DOREN, SCHÖLLER, HOHLWEG und FAURE schilderten dieselbe vor Jahren folgendermaßen: „Die Sexualhormone schaffen eine verstärkte Durchblutung, einen besonderen Blutreichtum der Gewebe, dieser ist am stärksten im Bereich der Geschlechtsorgane ausgeprägt, er führt aber zu

einer allgemeinen Herabsetzung des Tonus im peripheren Gefäßgebiet, und in dieser Tonusherabsetzung müssen wir einen der wirksamsten Mechanismen erkennen, dessen sich die Hormone bedienen, um Entwicklung und Wachstum der Geschlechtsmerkmale einzuleiten und zu vollenden.“ Um diese Hyperämie zu demonstrieren, zeigten die genannten Autoren die Beschaffenheit der Areola und Mamilla an albinotischen Meerschweinchen bei Kastration und nach Gabe von Follikelhormon. Dieselbe ist bei einem frühkastrierten Weibchen auffallend blaß, zeigt beim normalen nichtkastrierten Tier eine normale Farbe. Bei Zufuhr von Keimdrüsenhormonen kommt es zu einer hochgradigen Rötung und Durchblutung dieser Gewebe. Die Hyperämie des Warzenhofes wird schon am 3. Tage sichtbar. Capillarmikroskopisch stellten sie fest, daß Arteriolen und Capillaren an der Hyperämie teilnahmen.

Trotz dieser mehrfachen und eindrucksvollen Beobachtungen war es aber nicht möglich, eine direkte Gefäßwirkung der Keimdrüsenstoffe nachzuweisen. Wir selbst haben die Sexualhormone hierauf in verschiedenen Gefäßpräparaten untersucht. Sie beeinflussen bei direkter Heranbringung an die Gefäße weder die Gefäßweite der Endstrombahn eines Froschmesenteriums noch die direkt beobachteten Arterien und Venen des Kaninchenohres. Auch beim TRENDELENBURGSchen Versuch der Durchspülung eines Kaninchenohres verändert sich bei Zugabe von Keimdrüsenstoffen die Tropfenzahl nicht, d. h. die Gefäßweite wird also nicht beeinflußt. Ebensowenig gelang es, am intakten Herzkreislaufpräparat irgendwelche Veränderungen in der Schlagfolge des Herzens oder der Geschwindigkeit des Blutlaufes durch Sexualhormone zu erzielen.

Die Annahme, daß die Sexualhormone auf die Gefäße einwirken, wäre unbeweisbar geblieben, wenn nicht zunächst amerikanische Autoren (MACGRATH sowie SUZMANN und FRIEDLÄNDER) beobachtet hätten, daß es möglich ist, die Folgen einer Ergotaminnekrose bei der weißen Ratte zu verhindern bzw. zurückzubringen. Diese Beobachtungen wurden von RATSCHOW und Mitarbeitern in eingehenden Untersuchungen nachgeprüft und im wesentlichen bestätigt. Darüber hinaus ergaben sich aber einige weitere interessante Befunde. Die alleinige Behandlung der Tiere mit Ergotamintartrat führt nur unter Innehaltung genauester Versuchsbedingungen bei einer genügenden Anzahl von Tieren zu Nekrosen. Ja, es gibt Rattenstämme, welche fast ganz ergotaminresistent sind. Dieser Einwand ist den amerikanischen Autoren von verschiedenen Seiten gemacht worden. Auch unsere Versuche wären nur zu unsicheren Ergebnissen gekommen, wenn RATSCHOW und STECKNER nicht gefunden hätten, daß ein 100proz. Nekrosetest dadurch erzielt werden kann, daß gleichzeitig Adrenalin in Spuren örtlich injiziert wird. Diesem kombinierten Adrenalin-Ergotamin-Test gegenüber sind die Sexualhormone zwar schwächer wirksam. Andererseits gelingt es, so nach Dosen und Stoffen differenzierte Ergebnisse zu erzielen. Die verwendete Adrenalinmenge ist ganz gering.  $\frac{1}{10}$  ccm der Suprareninlösung wird mit 10 Teilen NaCl verdünnt, davon wird 1 Teilstrich injiziert.

Bei dieser Versuchsanordnung gelingt es, mit absoluter Sicherheit schwerste Durchblutungsstörungen des Schwanzes hervorzurufen, welche ausnahmslos zur Nekrose des Organs führen. Diese Effekte sind nicht ohne weiteres erklärt, weil Ergotamin und Adrenalin ja Antagonisten sind. Wir stellen uns vor, daß es in den anfänglich hochgradig verengerten Gefäßen zu schweren Er-

nährungsstörungen ihrer Wandgewebe kommt, welche von entzündlichen Reizungen gefolgt werden. Man sieht in einem solchen Gewebe sowohl in den Arterien wie auch in den Venen entzündliche Wucherungen der Intima bis zur völligen Anschwellung und Verlegung der Lichtungen. Diese schweren Grade von Durchblutungsstörungen können bei einem Teil der Tiere verhindert und, wenn die Behandlung mit Keimdrüsenhormonen nicht zu spät einsetzt, auch zurückgebracht werden. Freilich erwiesen sich die Keimdrüsenstoffe hier nicht als gleichartig. Follikulin schützt mit einiger Sicherheit nur Weibchen und beeinflußt männliche Tiere so gut wie nicht. Kastrierte Tiere reagieren auf Ergotamintartrat sehr viel stärker als normale Tiere. Bei kastrierten Tieren ist es jedoch möglich, Männchen und Weibchen in gleichem Ausmaße vor einer Ergotaminnekrose zu schützen. Testosteron erwies sich dagegen bei Weibchen als unwirksam, bei kastrierten Weibchen verschlimmerte es sogar die Folgen der Ergotaminnekrose (vgl. S. 174). Dagegen wurden Männchen bei reichlicher Zufuhr von Testosteronpropionat gegen die Folgen der Ergotaminnekrose geschützt. D. h. normale nichtkastrierte Tiere können mit einiger Sicherheit nur durch das geschlechtseigene Hormon vor den Folgen einer Ergotaminnekrose geschützt werden. Kastrierte Tiere werden durch Follikulin geschützt, und zwar Männchen und Weibchen in gleichem Ausmaß, während Testosteron die Folgen der Ergotaminnekrose bei kastrierten Weibchen sogar verschlimmert.

In weiteren Versuchen haben sich RATSCHOW und STECKNER mit der Frage beschäftigt, wie die beobachteten Wirkungen erklärt werden können. Sie stellten dabei fest, daß es außer den Keimdrüsenhormonen nur noch einen Stoff gibt, welcher bei örtlicher Einbringung auch imstande ist, die Folgen einer Ergotaminnekrose zu verhindern. Das ist das Acetylcholin, und zwar am besten in Verbindung mit Vitamin B<sub>1</sub>. Diese Feststellung wurde in ihrer Bedeutung durch Untersuchungsergebnisse von REYNOLDS erweitert. REYNOLDS stellte fest, daß sich im Uterus 1 Stunde nach Injektion von Follikelhormon etwa der 10fache Gehalt an Acetylcholin nachweisen läßt. Damit gewinnt die Annahme an Boden, daß die Gefäßwirkungen der Sexualhormone auf einer Freisetzung von Acetylcholin im Gewebe beruhen könnten, daß sie aber nicht selbst an der Gefäßwand angreifen. Auffallenderweise stellten RATSCHOW und STECKNER fest, daß es bei hypophysektomierten Ratten überhaupt nicht gelingt, die Folgen der Ergotamin-Adrenalin-Nekrose zu verhüten. Das spricht dafür, daß es auch nicht die Keimdrüsenstoffe selbst sind, welche das Acetylcholin im Gewebe aktivieren, sondern daß wir noch ein Zwischenglied suchen müssen, welches unter den vielfachen Einwirkungen der Keimdrüsenstoffe auf die Hypophyse fähig ist, die beobachteten vasoaktiven Reaktionen in Gang zu bringen. Möglicherweise laufen dieselben über neurale Verbindungswege. Das ist bei der engen Verknüpfung neurohormonaler Regulationsvorgänge jedenfalls denkbar.

Die Ergebnisse von RATSCHOW und STECKNER sind inzwischen in sehr ausführlichen Untersuchungen von KARASEK bestätigt worden. KARASEK beschäftigt sich mit den Fragen über den Einfluß der Sexualhormone auf den Kreislauf bereits seit langer Zeit. Er stellte zusätzlich fest, daß die Wirkungen auf die Blutgefäße sehr davon abhängen, ob die Sexualhormone kurze oder lange Zeit verabreicht wurden. Einmalige hohe Dosen von Follikelhormon riefen bei Fröschen und in geringerem Grade bei Katzen und Kaninchen eine deutliche

Steigerung der Adrenalingefäßverengung hervor. Diese Wirkung kann so hochgradig sein, daß z. B. an den Randgefäßen der Kaninchenohren eine Blutentnahme unmöglich wird. Wurden dagegen häufig kleinere Dosen gegeben, so kam es zu einer Umkehr der Reaktionen und der von RATSCHOW beschriebenen Gefäßweiterung. Auch KARASEK nimmt an, daß die Gefäßeffekte durch die Vermittlung der Hypophyse zustande kommen. Er bestätigt RATSCHOW auch darin, daß nach Entfernung der Hypophyse die Reaktionen der Blutgefäße auf vasoaktive Reize sehr herabgesetzt sind, daß aber Zugabe von Hypophysenvorderlappenstoff die Reaktionen wieder normalisiert. Er macht die Verminderung der basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen nach Gaben von Follikelhormon für die Beeinflussung der Gefäßreaktionen verantwortlich. Daß über Vermittlung der Hypophyse in der Peripherie, wie RATSCHOW es annimmt, Acetylcholin frei wird, scheint KARASEK nicht wahrscheinlich.

Gleich wie das Follikelhormon verhielten sich auch die *synthetischen Brunststoffe*. COBET, RATSCHOW und STECKNER stellten sogar fest, daß diese Stoffe in ihren hyperämisierenden Eigenschaften den Keimdrüsenhormonen, gemessen an der Zahl der geschützten Tiere, sogar überlegen sind. COBET und RATSCHOW fanden die stark hyperämisierende Wirkung dieser Stoffe auch in der Klinik bestätigt und konnten u. a. auch Stenokardien gut beeinflussen.

Jedenfalls ist die auf Grund ärztlicher Beobachtungen immer angenommene vasoaktive Komponente der Keimdrüsenstoffe damit experimentell gesichert worden. Sie hat in der Klinik der Durchblutungsstörungen eine sehr schöne Bestätigung gefunden, denn es liegen zahlreiche Berichte darüber vor, welche übereinstimmend in das Urteil von VOGT ausklingen, „daß es mit keinem anderen konservativen Mittel so sicher gelingt, schwere Durchblutungsstörungen und auch die beginnende Gangrän heilend zu beeinflussen wie mit den Sexualhormonen<sup>1</sup>“. Die stärkere vasoaktive Komponente kommt nach den Ergebnissen von RATSCHOW dem Follikelhormon zu, und es kann sehr wohl die Frage aufgeworfen werden, ob nicht der weibliche Körper über einen natürlichen Schutzstoff gegenüber allen möglichen Gefäßkrankheiten verfügt, soweit es sich um solche mit erhöhter Verengungsbereitschaft handelt. Damit würde die auffallende Tatsache geklärt sein, daß verschiedene Gefäßkrankheiten, vor allem aber die Endoangiitis obliterans fast ausschließlich Männer befällt, so daß auf etwa 500 erkrankte Männer nur 1 Frau kommt. In diesem Sinne würde auch die Beobachtung sprechen, daß der Altersbrand bei beiden Geschlechtern wieder gleich häufig ist. Daß Testosteronzufuhr männliche Tiere trotz der erwähnten Experimente in eine Hyperämie bringt, müßte mit der experimentell gesicherten Tatsache erklärt werden, daß künstliche Zufuhr von Testosteron beim Manne die Follikulinbildung und Ausscheidung steigert.

Schon früher ist die Frage aufgeworfen worden, wieweit allein die Hyperämie imstande ist, auch die sexualspezifischen Eigenschaften der Keimdrüsenhormone zu klären. Tatsächlich ist es STEINACH und SCHÖLLER gelungen, bei erwachsenen kastrierten Tieren durch Diathermierung eine fast vollständige Vermeidung der Kastrationsfolgen an Uterus und Samenblase zu erzielen. Beim

<sup>1</sup> Die erste Beobachtung über günstige Beeinflussung von peripheren Durchblutungsstörungen durch Progynon berichtet v. BERGMANN „Funktionelle Pathologie“, S. 274. Berlin: Julius Springer 1936.

infantil kastrierten Tier kann die diathermische Hyperämie dagegen nur ein geringes Wachstum der Sexualhormone hervorrufen, während für die vollständige Entwicklung der spezifischen Sexualcharaktere das Hormon unerlässlich ist.

STEINACH, KUN und PECZNIK sind übrigens überzeugt, daß das physiologische männliche Sexualhormon im Gegensatz zu den synthetischen Sexualhormonen den Gefäßfaktor des Follikulins mit enthält, da es nach der bekannten Vasoligatur von STEINACH zu einer merklichen Verbesserung der peripheren Durchblutung kommt. CHAMPYS stellte sogar fest, daß Männer mit Arteriitiden kein oder nur ganz wenig Follikulin im Harn ausscheiden.

Inzwischen sind die Gefäßwirkungen der Keimdrüsenstoffe auch an Menschen durch Messungen besonders der Hauttemperatur weiter gesichert worden. Wir haben im Kapitel über die Dosierung bereits erwähnt, daß wir durch thermoelektrische Messungen regelmäßig 20–30 Minuten nach Injektion von Follikelhormon einen Anstieg der Hauttemperatur feststellten. Weitere Untersuchungen liegen von SAUSSE vor. Er beobachtete nach Setzung von intracutanen Quaddeln von Follikulin bei Männern und Frauen capillarmikroskopisch neu aufgetauchte, gut gefüllte Capillarschlingen. Dieselben gingen nach 30 Minuten wieder zurück. Wurde das Follikulin durch Salben percutan eingerieben, sah er nicht nur eine Erweiterung der vorhandenen Capillarschlingen, sondern auch die Entstehung neuer Capillaren. An den behandelten Stellen stellte er regelmäßig eine Temperatursteigerung um 1–2° fest.

Ungeklärt sind noch die Einwirkungen der Sexualhormone auf die Endothelmembranen und Grenzflächen. Wenn es, wie RATSCHOW mitgeteilt hat, möglich ist, bei einem mit artfremden Serum sensibilisierten Tier durch einmalige Injektion von 5 bzw. 10 mg Progynon den Shock auszulösen, so spricht dies für eine Steigerung der Endotheldurchlässigkeit. Ob mit einer solchen aber immer, und vor allem an nicht sensibilisierten Organismen, gerechnet werden muß, erscheint uns zweifelhaft. Beim kastrierten Tier ist die zirkulierende Blutmenge herabgesetzt. FLEDERBAUM, FRIEDLÄNDER u. a. führen dies auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Endothelien für Wasser und Eiweiß zurück. Follikulin und Testosteron können bei kastrierten Tieren die zirkulierende Blutmenge normalisieren, was für endothelabdichtende Funktionen spricht. Auch bei Kranken mit Angiitiden ist die zirkulierende Blutmenge (SILBERT) stets erniedrigt. Auch hier beseitigt und reguliert Follikulin die Störung.

Die Einwirkung der Keimdrüsenstoffe auf Durchblutung und Gefäßsystem haben zahlreiche therapeutische Folgerungen ausgelöst. Wir erwähnen noch einmal die Erfolge bei peripheren Durchblutungsstörungen, die heute bereits unbestritten sind. Wichtig ist bei der Behandlung solcher Kranken, daß die Hormone nicht über zu lange Zeit und nicht in zu hohen einmaligen Dosen gegeben werden. Am günstigsten ist es, bei Männern täglich 5 Tage lang 1 mg Progynon zu spritzen und diese Menge mit je 25 mg Testosteron zu kombinieren. Dieser Cyclus kann mit 5tägigen Pausen mehrmals wiederholt werden. Oder man gibt 10 Tage hintereinander je 1 mg Progynon bzw. 0,5 mg Cyren, wartet 10 Tage, um dann einmal 5 mg Progynon zu geben, um nun wieder 10 Tage zu warten. Bei Männern ist es stets ratsam, die Behandlung mit Testoviron zu kombinieren. Bei Frauen wird man zu einer gewissen Zurückhaltung mit

Testoviron gezwungen sein, obwohl Schäden irgendwelcher Art bisher kaum nicht beobachtet worden sind.

Das zweite Gebiet, welches therapeutisch hier von Interesse ist, betrifft den *arteriellen Hochdruck*. Auf Zusammenhänge zwischen arteriellem Hochdruck und endokrinen Regulationsstörungen haben mehr oder weniger alle Bearbeiter dieses Gebietes hingewiesen. Sichere Zusammenhänge haben sich bisher nicht ergeben. Auch der klimakterische Hochdruck kann nicht allein auf Ausfallserscheinungen bezogen werden, sondern wurzelt zum mindesten weitgehend in konstitutionell bedingten Anlagemomenten. Interessant ist eine Beobachtung von v. BERGMANN, der bei einem 34jährigen Patienten nach einer Orchitis im Anschluß an eine Parotitis eine Blutdrucksteigerung bis zu 220/135 mm Hg feststellte. Nach Entfernung des atrophisch gewordenen Hodens wurde Proviron gegeben, worauf der arterielle Blutdruck auf 160 mm Hg absank. Über Hormonerfolge bei Hypertonie im Rückbildungsalter haben weiter ARNDT und DENNIG berichtet. Unerreicht sind die Erfolge, welche STEINACH, KUN und PECZNIK erzielten. Sie sahen bei 79% von Hochdruck bei senilen und präsenilen Männern ein Absinken desselben nach der Vasoligatur. Es ließe sich hier eine große Zahl von Arbeiten noch anführen. Sie stammen meist aus dem Auslande, sind aber in der Art der verwendeten Hormone und den einzelnen Berichten zu wenig kontrollierbar. Die inzwischen in genügender Zahl vorliegenden ärztlichen Erfahrungen haben bewiesen, daß es durch Keimdrüsenhormonzufuhr vorläufig nicht gelingt, einen wirklichen Hochdruck zum Absinken zu bringen. Anders liegen die Verhältnisse bei rein hormonalen Hochdruckformen, wie sie uns besonders im *CUSHING-Syndrom* begegnen. Im Kapitel über die Hypophyse haben wir bereits erwähnt, daß DUNN in 11 Fällen dieses schweren Krankheitsbildes einen besseren Erfolg erzielen konnte als mit der von CUSHING selbst empfohlenen Röntgenbestrahlung der Hypophyse. Die Hauptsymptome dieses Krankheitsbildes sind der abnorme Fettansatz, der Hochdruck, die Polycythämie und die Osteoporose, ferner das Schwinden der allgemeinen körperlichen und seelischen Leistungskraft. Durch Zufuhr von Sexualhormon konnte ein Absinken des Hochdrucks erzielt werden, ferner ein Zurückgehen der Polycythämie, ein Zurückgehen der abnormen Fettverteilung und schließlich eine Hebung der allgemeinen Leistungskraft.

Trotzdem ist über das Kapitel einer Beeinflussung des Hochdrucks durch Keimdrüsenhormone so wenig das letzte Wort gesprochen wie über das Problem des Hochdrucks überhaupt. So wie für den Hochdruck nicht *ein* Störfaktor, z. B. die Gefäßverengung, verantwortlich gemacht werden kann, so wenig wird es möglich sein, durch Zufuhr *eines* Hormons diesen Komplex neurohormonaler Regulationsstörungen zu beeinflussen. Jedenfalls gelingt dies nicht durch Maßnahmen, die nur am Erfolgsorgan dieser Störung, nämlich dem Gefäßsystem, angreifen wollen.

Mit den durch die Sexualhormone erzielbaren Gefäßerweiterungen sind eine Anzahl von Befunden erklärt worden, welche in ihren Beziehungen zum Gefäßsystem nicht ohne weiteres gesichert sind. Das gilt vor allem für die durch Keimdrüsenhormone mögliche *Steigerung der allergischen Reaktionslage*. Die Blutgefäße haben zwar an der Entwicklung jeder entzündlichen Reaktion einen entscheidenden Anteil. Auch im Ablauf hyperergischer und allergischer Geschehnisse

sind die an den Gefäßen zu beobachtenden Veränderungen mit die eindrucksvollsten Reaktionen. Man darf dabei aber nicht vergessen, daß wir bei einer so verwickelten Reaktion wie dem allergischen Symptomenkomplex nicht wissen, an welcher Stelle der Kausalreihe die beobachteten Gefäßweitenänderungen stehen. Denn gerade hier ist eine Trennung der Einheit „Blut-Gefäßwand-Gewebe und zentral regulierende Einflüsse“ besonders schwer. Die beobachtete Reaktionssteigerung des Organismus durch Sexualhormone braucht deshalb nicht Folge der veränderten Durchblutung zu sein. Wenn wir die Allergie trotzdem bei den Beziehungen zu den Kreislauforganen abhandeln, so deshalb, weil wir das Primat ihrer Genese nicht kennen, aber beobachten können, daß sie mit veränderten Gefäßweitenreaktionen gekoppelt ist.

SYLLA stellte fest, daß die Tuberkulinempfindlichkeit der Haut nach 2 Injektionen von 25 mg Testoviron oder nach Gabe von 2mal 5 mg Progynon ganz erheblich gesteigert werden kann. Gesunde und kranke Personen, welche mit Verdünnungen von Alttuberkulin 1:1000 und 1:5000 nur schwach reagierten, zeigten nach Gabe der Hormone eine wesentliche Ausdehnung des Reaktionshofes mit stärkerer Rötung und stärkerer Infiltration, auch wenn die gleiche Verdünnung beibehalten wurde. Es konnten nach Hormongabe aber auch regelmäßig schon deutliche Hautreaktionen mit Verdünnungen von 1:100000 erzielt werden. Parallel mit diesen Erhebungen stellt SYLLA auch eine deutliche Verkürzung der dermatographischen Latenz fest. Hierbei konnte er zeigen, daß es sich nicht um eine spezifische Reaktion gegen das Tuberkulin handelt, sondern um eine allgemeine Zunahme der Hautreaktivität, denn auch nach Prüfung mit anderen Allergenen fand sich regelmäßig eine Reaktionssteigerung nach Gabe von Keimdrüsenstoffen.

SYLLA folgert daraus, daß sich die Keimdrüsenhormone damit als Stoffe erwiesen haben, welche geeignet sind, die Reaktionslage des Organismus im Sinne der erhöhten Reizbeantwortung zu beeinflussen. Solche Mittel sind bis dahin kaum bekannt gewesen. Sehr groß ist die Zahl chronischer Erkrankungen, bei denen es infolge nicht ausreichender Reaktion auf die krank machenden Reize zu keiner Heilung kommt. SYLLA brachte für die verschiedenen Formen chronischer Gelenkerkrankungen den Beweis, daß durch die reaktionssteigernde Wirkung der Keimdrüsenhormone bis dahin unwirksame therapeutische Maßnahmen erfolgreich wurden. Auf Grund eigener Beobachtungen ist SYLLA sogar geneigt, auch bei der Tuberkulose durch Verbesserung der Allergielage Heilerfolge zu erhoffen. Die verbesserte Reaktionslage hängt fraglos mit den verbesserten Durchblutungsbedingungen zusammen. Wir möchten aber bezweifeln, ob diese Befunde allein damit zu erklären sind.

Die Wirkung der Keimdrüsenhormone auf die Gefäße erklärt dagegen die zum Teil sehr guten Erfolge bei der *Stenokardie* und bei schweren Fällen von *Angina pectoris*. Aber auch hier dürfen nicht reine Gefäßwirkungen als das Entscheidende angesehen werden. SCHUMANN und EGGERS konnten nachweisen, daß bei Glykogenverarmung des Herzens sehr ähnliche elektrokardiographische Befunde entstehen wie bei künstlicher Ausschaltung einzelner Coronargefäße. Diese Veränderungen gehen bei Zufuhr von Sexualhormonen zurück, d. h. sie sind nicht mehr nachweisbar, wenn sich der Glykogengehalt des Herzmuskels wieder normalisiert. Damit ist die Therapie der *Angina pectoris* mittels Sexualhormonen

durch 2 experimentelle Befunde begründet gestützt. Wir schaffen nicht nur bei Gabe der Keimdrüsenstoffe verbesserte Durchblutungsbedingungen und damit eine verbesserte Utilisation des Sauerstoffs, sondern wir reichen das Energiekapital des Herzmuskels an, so daß in jeder Beziehung „idealökonomische“ Verhältnisse geschaffen werden. Diese Befunde erweitern aber das Indikationsfeld der Sexualhormone für die Behandlung von *Herzkrankheiten* ganz allgemein. Wiederholt haben wir gesehen, daß schwere Dekompensationen des Kreislaufs bei Gaben von Keimdrüsenhormonen durch die Digitalistherapie schneller und mit kleineren Dosen kompensiert werden konnten als ohne die Hormonbehandlung. Zu den erwähnten Verbesserungen der ökonomischen Verhältnisse im Herzmuskel kommt anscheinend noch eine steigernde Wirkung der Hormone auf die Digitaliskörper hinzuzukommen. CRABTREE, WARD und WELCH konnten das für die Scilla in Versuchen am Meerschweinchen nachweisen. Möglicherweise ist aber auch daran zu denken, daß die Keimdrüsenhormone im Organismus selbst digitalisartige Wirkungen entfalten. Wir sahen bei 2 Patientinnen, welche leicht dekompensiert waren, nach 10 Tage langer Gabe von täglich 2 mg Follikelhormon im Ekg. einen Bigeminus auftreten, ohne daß jemals Digitaliskörper gegeben waren. W. STRAUB hat bekanntlich auf Grund der klinischen Verwandtschaft zwischen Digitoxigenin und Strophanthitin mit den Sexualhormonen schon vor Jahren geschrieben: „Wenn einmal das Problem der Einführung von Zucker in Sterine gelöst ist, läßt sich voraussagen, daß die Einführung von Zuckern in die Sexualhormone zu Herzmitteln allerersten Ranges führen muß.“

Derartige zunächst spekulative Vorstellungen haben dadurch weiter an Boden gewonnen, daß RATSCHOW und HUNGER die Diurese fördernde Wirkung der Sexualhormone sichern konnten. Als Test diente der VOLHARDSche Wasserversuch. Nach Kontrollversuchen wurde bei statistischer Auswertung des Materials gefunden, daß Testosteron die Wasserausscheidung beschleunigt und um 25% steigert. Progynon und Cyren beschleunigen dagegen die Wasserausscheidung, ohne sie mengenmäßig zu steigern. Dieser Unterschied der Wirkung ist von uns darin gesehen, daß *Testosteron ausgesprochen nephrotope Wirkungen zeigt*, während Follikelhormon nur die Durchblutung der Niere steigert. Bei unseren Tierversuchen war uns aufgefallen, daß sowohl männliche wie weibliche Tiere nach Gaben von täglichen Testosteroninjektionen eine schon makroskopisch auffallende Vergrößerung der Nieren zeigten. Inzwischen sind von SELYE histologische Untersuchungen an solchen Nieren durchgeführt. SELYE fand deutliche Hypertrophien an den äußeren Epithelien der Tubuli contorti 1. und 2. Ordnung. Gleiche Beobachtungen und Befunderhebungen teilten auch KORENSCHEVSKY und ROSS mit. Außerdem wiesen sie zuerst auf die kleine „Kastratenniere“ hin, welche aber nur nach Kastration männlicher Tiere auftritt. Diese Unterentwicklung, die auf einer Größenabnahme der Tubuli contorti beruht, läßt sich sowohl durch Zufuhr von Androsteron wie von Testosteron ausgleichen. Bei weiblichen Tieren trat auf Gabe dieser Hormone sogar eine Größenzunahme der Nieren auf. Aus den engen entwicklungsgeschichtlichen Verknüpfungen zwischen Keimdrüsen und Nieren folgern die Autoren, daß es sich um Sonderfunktionen der männlichen Keimdrüsenstoffe handele, weshalb sie von „nephrotopen Hormonen“ sprechen. Sie bringen die Verwendung männlichen Sexualhormons für die degenerativen Nierenkrankheiten in Vorschlag.

Es ist schwer, zu diesen heute erst vereinzelt mitgeteilten Befunden Stellung zu nehmen. Ganz sicher haben Keimdrüsenstoffe und Nieren etwas miteinander zu tun. Wie weit solche Wirkungen die Niere als Kreislauforgan betreffen, wie weit tatsächlich Einwirkungen auf das Nierengewebe selbst vorliegen, kann erst durch weitere experimentelle und klinische Versuche geklärt werden, die wir bereits in Angriff genommen haben. Außerdem ist der Befund ein Beitrag für die Geschlechtsspezifität der Sexualhormone, die zwar, wie wir gezeigt haben,

keine absolute ist, die in einzelnen Befunden doch immer wieder offenbar wird, und die der Arzt deshalb nicht vernachlässigen darf.

Um den Digitalischarakter der Sexualhormone zu steigern, haben wir zahlreiche Versuche mit einem von der Firma Schering freundlicherweise hergestellten Oestradiolglykosid und auch einem Diäthylidioxystilbenglykosid gemacht. Diese Präparate verlieren etwa  $\frac{3}{5}$  ihrer sexualspezifischen Wirksamkeit. Ihre Gefäßwirkungen sind dagegen ziemlich unverändert erhalten. Sie zeigen einen geringen diuretischen Effekt und bewährten sich bei leichten Kreislaufstörungen nicht schlecht. Gutes sahen wir in der Behandlung von hypotonischen Störungen und Durchblutungsstörungen mit erhöhter Erweiterungstendenz, so bei Akrocyanose und dem QUINCKESchen Ödem.



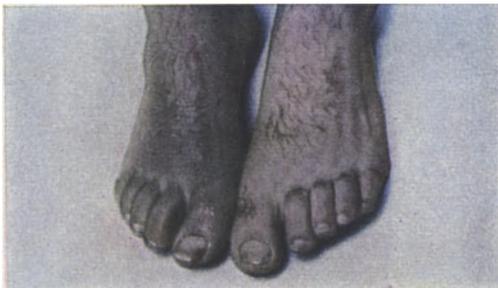
Abb. 6. Der Ergotamin-Adrenalin-Test.  
Das rechte Tier wurde 6 Tage vor der Testinjektion mit täglich 1 mg Progynon behandelt.

Schon heute ist die Indikationsbreite der Keimdrüsenstoffe in der Behandlung von Kreislaufkrankheiten eine ziemlich große. Wir fassen im folgenden noch einmal die wichtigsten dieser Indikationen zusammen: Die Sexualhormone sind bei allen Formen von peripheren Durchblutungsstörungen indiziert. Sie wirken sowohl bei den Angitiden wie auch bei den Altersdurchblutungsstörungen. Besonders eindrucksvoll ist ihre Heilwirkung bei bestehenden Nekrosen und beim Gliedmaßenbrande. Neben dem Jugendbrand, dem diabetischen und dem Altersbrand konnten auch Ulcera cruris nachhaltig gebessert werden (TEITGE). Diese vor allem durch direktes Aufbringen des öligen Progynons auf die Wunde oder noch besser durch Verbände mit Cyrensalbe. Die Beeinflussung nekrotisierender Prozesse ist klinisch eine Bestätigung des von uns experimentell erhobenen Befundes, daß das Erfolgsorgan am Kreislaufsystem für die Sexualhormone die End-

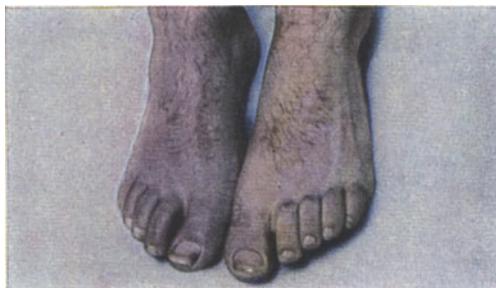
stromgefäße sind<sup>1</sup>. Weniger gut sprechen Kranke mit RAYNAUDSchem Phänomen auf die Behandlung an. Dies könnte damit zusammenhängen, daß bei dieser Erkrankung die größeren Gefäße, und zwar die Digitalarterien, Sitz der krankhaften Störung sind. Zum anderen dürfte es auch damit zusammenhängen, daß beim RAYNAUDSchen Phänomen doch die übergeordneten nervalen Steuerungszentren regelmäßig Sitz krankhafter Veränderungen sind. Durch die überzeugenden Untersuchungen von SUNDER-PLASMAN an Ganglien von Raynaud-Kranken muß dieser Faktor heute als gesichert gelten. —

Nächst den peripheren Durchblutungsstörungen sind die Durchblutungsstörungen der inneren Organe für die Behandlung mit Sexualhormonen geeignet. Hier steht an erster Stelle die *Stenokardie* und auch der schwere „*Angina pectoris-Anfall*“ beim Herzinfarkt. Bei chronischen Fällen konnten wir durch fortlaufende Gabe kleiner Mengen von Sexualhormonen per os die Anfallsbereitschaft erheblich herabdrücken und vor allem den Bedarf an Nitriten sehr einschränken. Als nächstes sind die Durchblutungsstörungen des Gehirns zu nennen. Alle Beschwerden bei Cerebralsklerose konnten nachhaltig gut beeinflußt werden. Ganz besonders bewährten sich die Keimdrüsenstoffe in der Bekämpfung der *Altersschlaflosigkeit*.

Von den eigentlichen Herzkrankheiten bieten alle diejenigen Aussicht auf Erfolg, bei denen eine Glykogenverarmung des Herzmuskels am Versagen des Myokards mit schuld ist. Das sind zunächst die *postinfektiösen Myokardschäden*, insbesondere die postdiphtherischen. Aber auch die Vitien stellen zum Teil ein Erfolgsgebiet für die Sexualhormonbehandlung dar. SCHUMANN hat darauf hingewiesen, wie häufig jahrelang kompensiert gewesene Vitien gerade in den „kritischen Jahren“ zwischen 50—60 dekompensieren,



1. Einweisung am 15. I. 1940.



2. 3. II. 1940. Nach dem 1. Behandlungscyclus.



3. 3. III. 1940. Nach dem 2. Hormongabecyclus.

Abb. 7. 39jähr. Mann mit Endoangiitis obliterans. Drohende Nekrosen des rechten Fußes. Behandlung mit 2 Cyclen von je 10 Tagegaben 1 mg Progynon.

<sup>1</sup> Über die gute Beeinflussung großer Röntgenulcera hat WAGNER berichtet. Auch hier erwies sich Cyren-A-Salbe als besonders wirksam. Arch. f. Dermat. 181, 395 (1940).

also zu der Zeit, in der die Keimdrüsenfunktionen allmählich erlöschen. Gerade bei diesen Herzen hatten wir wiederholt den Eindruck, daß die Digitalistherapie durch gleichzeitige Gaben von Keimdrüsenhormonen wirkungsvoll unterstützt werden konnte. Über die Behandlung des Hochdrucks mit Keimdrüsenhormonen haben wir bereits oben gesprochen. Es ist uns heute verständlich, daß die hieran geknüpften Erwartungen getäuscht werden mußten. Der Hochdruck ist nur in ganz bestimmten Fällen durch Keimdrüsenhormone zu beeinflussen, und zwar in denen, wo die hormonalen Regulationsstörungen überwiegend durch das Versagen *einer* Drüse bedingt sind. Das ist beim Morbus Cushing der Fall. Daß gelegentlich die Beschwerden beim Hochdruck gebessert werden können, versteht sich aus den Darlegungen über die verbesserten Durchblutungsbedingungen. Ganz allgemein wird sich die Dämpfung der Hypophysenvorderlappentätigkeit in den Involutionsjahren günstig auswirken und hin und wieder auch einmal einen bestehenden Hochdruck im Sinne einer Blutdrucksenkung beeinflussen können.

Als eigenes Gebiet kommt die *Steigerung der allgemeinen Reaktions- und Abwehrkraft* durch die Sexualhormone hinzu. Bei allen chronisch lazierten Krankheitsverläufen und extrem chronischen Krankheiten, wie den Arthritiden des mittleren und höheren Alters, sollte der Versuch mit einer Keimdrüsenbehandlung gemacht werden. Bei allen genannten Indikationsgebieten sind die Kreislauffaktoren sicher wichtige, aber nicht einzige Angriffspunkte der Hormontherapie. Neben den Umstellungen im gesamten neurohormonalen Steuerungssystem muß stets mit einer Wirkung auf cytochemische Vorgänge gerechnet werden.

### 9. Keimdrüsenstoffe und Skeletsystem.

*Durch Steigerung der allgemeinen Abwehrkräfte können die Sexualhormone chronische Gelenkerkrankungen günstig beeinflussen. Ob es eine echte endokrine Arthritis gibt, ist fraglich.*

Es sollen hier nicht die bereits erwähnten und auch als bekannt vorauszusetzenden Beeinflussungen des Knochenwachstums durch die Keimdrüsenstoffe dargelegt werden. Auch nach Abschluß des Knochenwachstums ist bekannt, daß endokrine Störungen sich am Skeletsystem häufig und eindrucksvoll manifestieren. Als Beispiel sei die Ostitis fibrosa generalisata genannt, bei welcher mit Zufuhr von Keimdrüsenhormonen Erfolge erzielt wurden. Außerdem sei an die Knochenveränderungen beim Morbus Cushing und der Akromegalie erinnert. Über die Skeletveränderungen bei hypophysärem Hochwuchs haben DRIGALSKI und DIETHELM berichtet. Sie beschreiben einen sehr eindrucksvollen Fall mit regressiven Veränderungen am Femur und Bewegungseinschränkung der Hüftgelenke, also einem „Perthesähnlichen“ Bild. Auch an den Wirbeln lagen analoge Veränderungen vor. Diese Veränderungen sind regressiver Art und gehören in dasselbe Gebiet wie die „Arthritis deformans acromegalica“. Als Ursache wird eine vermehrte Ausschüttung von Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens angesehen. Durch Gabe von männlichem Keimdrüsenhormon konnten die regressiven Knochenveränderungen sehr günstig beeinflußt werden, was eine Folge der Hypophysenfunktionsdämpfung sein dürfte. Mehr als die eigentlichen Skeletveränderungen sollen hier die zahlreichen Gelenkerkrankungen, welche seit längerer Zeit mit Störungen in der Keimdrüsentätigkeit in Zusammenhang ge-

bracht werden, kurz erwähnt werden. Sie wurden 1937 von SCHITTENHELM zusammengestellt und in seinem Wiesbadener Referat kritisch besprochen. Unter der Bezeichnung „*Athropathia ovarioprivata*“ hat zuerst MENGE Krankheitsfälle beschrieben, bei denen es zur Zeit des Klimakteriums zu einer Gelenkerkrankung kommt, welche sich vorwiegend in den Kniegelenken lokalisiert. Die Zusammenhänge mit einem Ausfall der Keimdrüsenfunktion sah MENGE dadurch bestätigt, daß gleiche Erscheinungen nach operativer oder Röntgenkastration auftraten. Sehr häufig entwickelt sich eine Fettsucht. Eine andere Gelenkerkrankung während des Klimakteriums beobachtete UMBER. Im Gegensatz zu der von MENGE beschriebenen Form sind die Beschwerden hier an den kleinen Gelenken lokalisiert. Infolge periartikulärer Schwellungen kommt es zu spindelförmigen Auftreibungen. Röntgenologisch sind die Knochen nicht verändert. UMBER bezeichnete das Krankheitsbild als „*Periarthritis destruens endocrina*“. Bei dem von MUNK beschriebenen Krankheitsbild der „*Polyarthritis sicca endocrina*“ bestehen auch röntgenologische Veränderungen der gelenkbildenden Knochen. Die Finger- und Kniegelenke werden steif und zeigen knötchenförmige Auftreibungen, ohne daß Schmerzen bestehen. Alle diese wenig einheitlichen Krankheitsbilder haben eine gemeinsame Grundlage durch die Untersuchungen SYLLAS gefunden. Nach ihm kommt es in der großen Mehrzahl der Fälle nicht auf die pathomorphologischen Veränderungen oder auf den Sitz der Erkrankung an, vielmehr bedingen gewisse konstitutionelle Faktoren die Lokalisation. Bei der großen Mehrzahl der Erkrankten konnte SYLLA feststellen, daß es sich um Entzündungen handelt, die größtenteils von fokalen Herden ausgehen. Eine endokrine Bedingtheit besteht nur so weit, als eine nachweisliche Verminderung der Reaktionsfähigkeit der erkrankten Gewebe, ja des kranken Menschen in seiner Ganzheit, besteht. Daß bei ungenügender Bildung bestimmter Inkrete und gerade der Sexualhormone die Allergielage in negativem Sinne beeinflußt wird, konnte SYLLA nachweisen. Dadurch aber nimmt die Entzündung einen unterschweligen und chronischen Verlauf. Durch Zufuhr der fehlenden Keimdrüsenhormone wird die Stoffwechsellage und die allergische Reaktionslage im Sinne größerer Empfindlichkeit und lebhafterer Reizbeantwortung verändert. Bei derartigen Erkrankungen findet sich stets ein gewisses Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Schon SCHITTENHELM machte darauf aufmerksam, daß der chronische Gelenkrheumatismus sehr viel häufiger bei Frauen als bei Männern ist. SYLLA meint, daß dieses Verhältnis der Geschlechter zum Teil dadurch vorgetäuscht wird, daß es beim weiblichen Geschlecht verhältnismäßig leicht ist, Störungen der Ovarialfunktion aus Menses und Menopause zu erkennen, während die Störungen der männlichen Keimdrüsen leichter übersehen werden können. Nach den an 300 Kranken durchgeführten Untersuchungen SYLLAS ist es nicht berechtigt, von einer eigentlichen endokrinen Arthritis zu sprechen. Die Änderungen in der Hormonproduktion und die Umstellung im endokrinen System schaffen nur günstige Dispositionen für die Entwicklung entsprechender Gelenkerkrankungen. Die Gelenkerkrankung selbst ist in allen Fällen eine echte Entzündung. Die Erfolge aber, welche durch Keimdrüsenzufuhr bei chronischen Gelenkerkrankungen aller Art, auch bei der chronischen Polyarthritis Jugendlicher, erzielt werden können, beruhen auf zwei Faktoren, welche wir bereits wiederholt erwähnt haben. Einmal spielt auch hier die bessere Durchblutung durch

Schaffung einer Hyperämie fraglos eine Rolle, und zum anderen kommt es, wie SYLLA gezeigt hat, zu einer Verbesserung der Reaktions- und Abwehrlage. Die Auffassungen SYLLAS über das Wesen der endokrinen Arthritis scheinen uns am meisten Wahrscheinlichkeit zu besitzen. Die Ansicht ist jedoch ziemlich neu und hat noch nicht allgemeine Anerkennung gefunden. Demgegenüber stehen zahlreiche Arbeiten, welche von der direkten kausalen Verknüpfung endokriner Störungen mit Gelenkerkrankungen überzeugt sind und die auch über therapeutische Erfahrungen verfügen, die eine solche Auffassung nicht abwegig erscheinen lassen. Unter den 22 Arbeiten, welche seit 1930 über die Beeinflussung von chronischen Arthritiden durch Keimdrüsenstoffe erschienen sind, erwähnen wir vor allem die Untersuchungen von RILTON. Die Arbeit zeichnet sich durch ein umfangreiches Krankengut und eine große Gründlichkeit aus. Nach RILTON beginnt  $\frac{1}{5}$  aller Fälle von chronischen Gelenkaffektionen im Präklimakterium. 40 derartige Kranke wurden mit täglichen Injektionen von 5 mg Progynon B Oleosum behandelt. Von ihnen sprachen etwa die Hälfte mit einer völligen Beseitigung ihrer Beschwerden an. Zu ähnlichen Ergebnissen ist auch RECKNAGEL gekommen, der bei 20 Kranken gleicher Art ausgezeichnete Erfolge erzielen konnte. Wieweit man wirklich von einer endokrinen Arthritis sprechen darf, ist noch nicht endgültig zu entscheiden. Jedenfalls ist sie seltener, als die umfangreiche Literatur seit 1930 es darzustellen beliebt.

Die bisherigen Erfahrungen in der Therapie chronischer Gelenkerkrankungen mit Keimdrüsenhormonen sind jedenfalls nicht sehr einheitliche. Der Zahl guter Erfolge steht die Zahl völliger Versager in etwa gleicher Höhe gegenüber. Wir haben nicht den Eindruck gewonnen, daß hier ein Gebiet großer Erfolge für die Sexualhormone liegt. Nur in Verbindung mit anderen Heilmitteln können die Hormone hier Gutes leisten. Vor allen sollte mit einer Hormonbehandlung niemals begonnen werden, bevor nicht die als Fokalherde in Frage kommenden Örtlichkeiten genauestens revidiert worden sind. Stets sind hohe Dosen über lange Zeit erforderlich. Das billigere *Cyren* sollte hier deshalb stets versucht werden, zumal seine stärker hyperämisierenden Eigenschaften es in dieser Indikation besonders geeignet sein lassen.

### 10. Keimdrüsenhormone und Magen-Darmerkrankungen.

*Die Sexualhormone bessern die Beschwerden bei Ulcus ventriculi und duodeni, ohne daß sie die Saftsekretion und Säurebildung verwertbar beeinflussen. Sie verhalten sich anders als die synthetischen Stoffe (Cyren), welche sich als Säurelocker erwiesen haben.*

Erst in letzter Zeit sind von verschiedenen Seiten Berichte veröffentlicht worden, nach denen Magen- und Duodenalulcera durch Gaben von Sexualhormonen entscheidend gebessert werden konnten. PARADE berichtete gemeinsam mit MUTKE über 40 Fälle, und zwar vor allem Männer mit Ulcus rotundum, welche subjektiv und objektiv ausgezeichnet beeinflußt wurden. PARADE vermied es bewußt, suggestive Einflüsse der behandelnden Ärzte wirksam werden zu lassen, indem er gleichzeitig auf mehreren Krankenstationen Geschwürskranke zum Teil mit Gaben von Progynon und zum Teil rein diätetisch behandelte. Die Kranken bekamen in der 1. Woche 1 mg Progynon bzw. 25 mg Testoviron. In der 2. Woche wurde jeden 2. Tag die gleiche Menge injiziert, in der

3. Woche jeden 3. Tag. Schon nach der 3. bis 4. Injektion gaben die meisten Kranken an, daß sie beschwerdefrei geworden seien. Auch röntgenologisch verschwanden die Zeichen des Ulcus sehr bald. Gastroskopisch waren die Ulcera meistens, aber nicht in allen Fällen verschwunden. PARADE betont ausdrücklich, daß die Kranken bei dieser Therapie keiner Diät bedurften. Die Behandlungszeit ist kürzer als die einer Diätbehandlung. Ähnliche Berichte liegen von SCHULZ, KORBSCHE, BERNHARDT und einigen italienischen Autoren vor. Wir selbst haben ebenfalls mehrere Ulcus- und Gastritiskranke mit Sexualhormonen behandelt und die Berichte anderer Autoren vielfach bestätigt gefunden. Außer den Sexualhormonen gaben wir auch das Diäthyldioxytilben und sahen auch hier in einigen Fällen ein Nachlassen der Beschwerden. In gemeinsamen Untersuchungen mit SIEKMANN haben wir versucht, die Einwirkung der Sexualhormone auf den Magen-Darmkanal festzustellen. Wir fanden hierbei, daß weder Follikelhormon noch Testosteron die Magensaftsekretion und die Säureverhältnisse des Magens in irgendeiner Weise verwertbar beeinflussen. Die Sekretions- und Säurekurven des Magens blieben nach oraler und parenteraler Gabe der Hormone meist unbeeinflussbar. Anders verhielt sich dagegen das Diäthyldioxytilben. Ausnahmslos sahen wir ein deutliches Ansteigen der Sekretion und eine vermehrte Säurebildung. Bei subaciden Mägen erwies sich das Diäthyldioxytilben als ein ähnlich starker *Saftlocker wie Histamin*. Diäthyldioxytilben zeigte diese Wirkungen sowohl bei peroraler wie parenteraler Gabe. Verabreichten wir größere Mengen (1 mg 3 mal täglich) über längere Zeit, entwickelte sich eine Hypersekretion des Magens mit sehr hohen Säurewerten. In einigen Fällen klagten diese Kranken dann auch über Übelkeit, so daß damit gerechnet werden muß, daß Diäthyldioxytilben bei peroraler Gabe zu gastritischen Reizerscheinungen führen kann, die aber bei Fortgabe des Stoffes von selber wieder abklingen, wenn nicht ein Umschlag in eine anacide Gastritis folgt, was wir unter 50 Kranken zweimal feststellten. Im Gegensatz zu unseren Befunden fand ALBERS, daß auch Progynon die Säurekurve des Magensaftes ansteigen läßt. Bei den von uns sehr gründlich und an einer großen Zahl von Kranken erhobenen Befunden und der andererseits gesicherten Labilität der Magensaftsekretion möchten wir diesen Befunden gegenüber Zurückhaltung bewahren.

Wie auf Grund dieser Befunde die gute Beeinflussung von Magenulcera durch die Sexualhormone zu erklären ist, bleibt vorläufig offen. Die meisten Autoren haben die Wirkung im Hinblick auf die Befunde von RATSCHOW und KLOSTERMANN auf die besseren Durchblutungsbedingungen zurückgeführt. Es wäre aber zu erwarten, daß bei tatsächlicher Steigerung der Magenwanddurchblutung die Sekretionskurve in irgendeinem Sinne verändert würde. Wir selbst möchten deshalb nicht glauben, daß es sich bei den beobachteten Wirkungen um eine Durchblutungsverbesserung handelt. Die Vorbedingung für die Entstehung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs ist eine lokale Vitalitätsschädigung der Magen- bzw. Darmwand. Die Ursache der Vitalitätsschädigung der Darmwand beruht zum Teil in konstitutionell erblichen Momenten. Eingehend untersucht ist ferner die Bedeutung einer Durchblutungsänderung für die Genese einer Vitalitätsschädigung. Wenig bekannt ist dagegen über lokale Stoffwechselstörungen. In Analogie zu den Veränderungen der Energiesubstanzen im Herz- und Skelettmuskel bei Keimdrüsenhormonmangel halten wir es nicht

für ausgeschlossen, daß solche Vorgänge auch in der Entwicklung von Magen- und Darmulcerationen eine Rolle spielen. Jedenfalls scheint es uns wahrscheinlicher, daß die Keimdrüsenhormone durch Regulierung derartiger Störungen ihre Heilwirkung entfalten. Hinzu kommt die Steigerung der biologischen Gesamtleistung, deren Bedeutung für die Erkrankung des Magen-Darmsystems nicht unterschätzt werden darf.

Wieweit die Keimdrüsenhormontherapie sich in der Behandlung von Magen-Darmulcera ihren Platz erobern wird, ist heute noch nicht zu übersehen. Die vorliegenden Ergebnisse sind derart, daß Nachprüfungen unbedingt geboten erscheinen.

### 11. Zusammenfassung und Schluß.

Die große Zahl von lebensumstimmenden Reaktionen und Abläufen, welche durch die Keimdrüsenhormone ausgelöst werden können, steht in gewissem Gegensatz zu der Tatsache, daß die Keimdrüsenhormone für das Leben entbehrlich sind. Soweit wir es heute wissen, ist ihre physiologische Wirkung auf einen bestimmten Abschnitt des Lebens begrenzt. Bei Allgemeinerkrankungen ist die Keimdrüse diejenige inkretorische Drüse, welche zuerst eine Funktionseinschränkung erleidet. Hierin kann, „teleologisch gedacht, eine zweckmäßige Reaktion des Organismus liegen. In Zeiten, in denen es um die Erhaltung des einzelnen Individuums geht, wird die Funktion, die zunächst der Erhaltung der Art dient, zurückgestellt“ (JORES). Die Keimdrüsenhormone sind also für das Leben entbehrlich. Andererseits ist es möglich, durch künstliche Zuführung von Keimdrüsenhormonen auch größere Lebewesen, z. B. einen Hund, zu töten.

In diesen Gegebenheiten scheint uns aber eine Begründung dafür zu liegen, daß der Arzt die Keimdrüsenhormone in viel weiterem Ausmaß als Heilmittel verwenden kann als irgendein anderes Hormon. Es sind nicht Stoffe, die im Körper ständig in die korrelativen Verknüpfungen des lebenbedingenden endokrinen Systems eingeschaltet sein müssen, sondern es sind Stoffe, die in die Organisationen der miteinander ausgeglichenen Lebensfunktionen mit den Merkmalen einer gewissen Vitalisierung eingreifen. Wir kennen bisher kaum Zustände, bei welchen ein physiologisches Zuviel der Keimdrüsenhormonproduktion krankhafte Störungen auslöst, und auch im Experiment sind Schädigungen erst mit Dosen zu erreichen, welche physiologisch nicht in Betracht kommen und somit auch jenseits der therapeutischen Grenzen liegen. *Die Keimdrüsenstoffe werden dadurch zu Heilmitteln, die, wenn sie überhaupt wirken, erfolgreich wirken, denn ihr Eingreifen in die Lebensfunktionen bedeutet fast immer Steigerung der Vitalität und Hebung der Leistungskraft.* Die in einzelnen Fällen gebotenen Einschränkungen beziehen sich auf den wachsenden Organismus und eine zum Teil unerwünschte Beeinflussung der Sexualcharaktere.

Im einzelnen darf der Arzt bei künstlicher Zufuhr von Keimdrüsenhormonen folgende Reaktionen mit einiger Sicherheit erwarten: Durch eine Hyperämisierung der Peripherie kommt es zu einer verbesserten Durchblutung der Organe und Gewebe, ohne daß die dynamischen Faktoren des Kreislaufes dadurch belastet werden. Die Weitstellung der Endstrombahn schafft Bedingungen für eine verbesserte Ausnutzung des Sauerstoffs und damit einhergehend für verbesserte Ernährungsbedingungen der Zellen und Gewebe. Als Ausdruck dieser

finden wir eine Anreicherung der Muskulatur mit energetischen Substanzen, vor allem steigen die Glykogenwerte im Herz- und Skelettmuskel an, womit die Keimdrüsenhormone als Antagonisten des Thymushormons wirken. Als dritte Allgemeinreaktion führen die Keimdrüsenhormone zu einer Dämpfung aller Funktionen des Hypophysenvorderlappens. Die Tätigkeit der „tropen“ Hormone wird eingeschränkt. Das ist vor allem von Vorteil, wenn in den Phasen veringertener Keimdrüsentätigkeit das Überwiegen der tropen Hormone Ursache mannigfacher Funktionsstörungen sein kann. Darüber hinaus kommt es zu einer Fülle von Einzelreaktionen, welche wir beschrieben haben und welche u. a. den Keimdrüsenhormonen die Fähigkeit verleihen, die Abwehrkräfte des Organismus zu steigern. Sie wirken dadurch als Katalysatoren in der Behandlung chronischer Leiden. Viele aus der Experimentalmedizin bekannten Befunde können dabei heute noch nicht therapeutisch verwendet werden, weil uns die letzten Bindungen und Beziehungen der Keimdrüsenhormone zu der Vielheit von Lebensfunktionen im vegetativen Geschehen noch verborgen sind. Vor allem ist ihre Abhängigkeit bzw. ihr Einfluß auf die großen Lebensrhythmen noch kaum bekannt. Bei kaum einem anderen Hormon ist die Zahl der unspezifischen Wirkungen so groß. Das weite Feld der sexualspezifischen Indikationen haben wir nicht behandelt, da es für die innere Medizin von geringerer Bedeutung ist. Die nicht sexualspezifischen Eigenschaften sichern den Sexualhormonen bereits einen führenden Platz im Arzneischatz der inneren Medizin. Wir sind überzeugt, daß ihre Anwendungsmöglichkeiten noch keinesfalls erschöpft sind und daß sich noch für viele Leiden günstige Beeinflussungsmöglichkeiten durch Sexualhormone ergeben werden.

Freilich handelt es sich um Arzneimittel, welche ein sicheres Wissen um die inneren Zusammenhänge pathophysiologischer Geschehnisse im Gesamtgebiet der Endokrinologie voraussetzen. Nur der wird zu vollen Erfolgen mit dieser Therapie kommen, der sie nicht schematisch nach einer Indikationstabelle einsetzt, sondern der mit den feinen Abläufen im endokrinen Regulationssystem vertraut ist und zu entscheiden vermag, wo ein Mangel dieser Wirkstoffe tragenden Anteil am krankhaften Geschehen besitzt oder wo ihre Fähigkeit, regulierend in die hormonalen Wechselbeziehungen einzugreifen, für die vorliegende Störung den erwünschten Ausgleich schafft. *„Das höchst und das erst Buch aller Arznei heißt Sapientia, und das ist Sapientia, daß einer wisse und nit wähne.“* Theophrast von Hohenheim, *Labyrinthus medicorum*. Anno 1538.

# IV. Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen<sup>1</sup>.

Von

SIEGFRIED KOEPPEN-Greifenberg (Pommern).

Mit 30 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	208
I. Einleitung . . . . .	212
II. Geschichtliche Übersicht . . . . .	213
III. Technische Hinweise . . . . .	216
a) Kurze technische Vorbemerkungen . . . . .	216
b) Einordnung aller elektrischen Unfälle nach technischen und klinischen Gesichtspunkten in 5 Unfallgruppen . . . . .	220
IV. Pathologisch-anatomische Erkenntnisse über elektrische Herzerkrankungen . . . . .	222
V. Das physiologische Geschehen am Kreislaufsystem während und nach der elektrischen Einwirkung . . . . .	224
a) Stromstärkenbereich I . . . . .	226
b) Stromstärkenbereich II . . . . .	229
c) Stromstärkenbereich III . . . . .	230
d) Stromstärkenbereich IV . . . . .	233
e) Der elektrische Herztod . . . . .	234
VI. Die bisher bekannten Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen . . . . .	236
VII. Die funktionelle Angina pectoris electrica . . . . .	240
VIII. Die organisch bedingte Angina pectoris electrica . . . . .	246
a) Die hypoxämische Coronarinsuffizienz . . . . .	246
b) Vorhofflimmern und -flattern . . . . .	251
c) Störungen im Reizablauf . . . . .	253
IX. Die Angina pectoris bei älteren Menschen mit Coronarsklerose . . . . .	258
X. Herzerkrankungen (Klappenfehler, Muskelerkrankungen), die nicht als Folge einer elektrischen Einwirkung angesehen werden können . . . . .	265
XI. Schlußbetrachtung . . . . .	274

## Literatur.

- ABILGAARD: Soc. med. Havn. collect. **2**, 157 (1775).  
ALVENSLEBEN: [1] Die physiologischen Wirkungen elektrischer Starkströme bei Unfällen sowie die heutigen Wiederbelebungsverfahren und ihre Aussicht auf Erfolg. ETZ **1915**, 30 u. 31.  
— [2] Elektrische Unfälle. ETZ **47**, 985 (1926).  
— [3] Elektrische Unfälle und deren Folgen. Dtsch. med. Wschr. **1925 I**, 1009.

<sup>1</sup> Aus dem Krankenhaus für innere Krankheiten Greifenberg/Pom. (Chefarzt: Dr. med. SIEGFRIED KOEPPEN).

- ALVENSLEBEN: [4] Physiologie und Technik der elektrischen Betäubung. ETZ **54**, 741 (1933).  
 — [5] Über elektrische Unfälle. Ber. VIII. intern. Kongr. Unfallmed. u. Berufskrankh., Frankfurt **1938**, 674.  
 — [6] Die Unfallverhütung in den Vereinigten Staaten von Nordamerika. Zbl. Gewerbehyg. **3**, 8/11 (1926).
- ARAGO: Sämtliche Werke **4**, 37. Leipzig: Otto Wigand 1854.
- D'ARSONVAL: [1] La mort par l'électricité dans l'industrie. C. r. Acad. Sci. Paris **104**, 1139 (1887).  
 — [2] Mort apparente par les courants alternatifs. C. r. Acad. Sci. Paris **118**, 1139 (1894).
- BAADER: Herzschildigung nach elektrischem Unfall. Med. Klin. **1929 I**, 1133.
- BAIER, I. G.: Oratio de fulminibus literatorum ordini fatalitus, S. 11. Altdorf 1756.
- BATELLI\*: [1] Schädigungen durch Elektrizität. BORUTTAU-MANN, Handb. d. ges. med. Anwendg. d. Elektrizität **1**, 557 (1909).  
 — [2] La mort et les accidents par les courants industriels. Rev. méd. Suisse rom. **1902 I**, 637.
- BIDERMANNUS: Causae subitae mortis fulmine tactorum. Lipsiae 1768.
- BINGEL u. MEGGENDORFER: Über die ersten deutschen Versuche einer Elektrokrampfbehandlung der Geisteskrankheiten. Psychiatr.-neur. Wschr. **42**, 5 (1940).
- BINI\*: La Tecnica e la Manifestationi dell'Electroshock. Reggio-Emilia-Poligrafica Reggiana **64**, XVIII.
- BIRAUD\*: La mort et les accidents causés par les courants électriques de haute tension. Thèse de Lyon 1892.
- BLUMBERGER\*: Berufsschädigungen des Herzens. Med. Klin. **1939**, 37 u. 38.
- BOHNENKAMP: Krankheitsanfänge in Abhängigkeit von Umwelteinflüssen (Frühschäden). Herz- und Kreislaufschäden. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1940**, 47.
- BORUTTAU: [1] Der Mechanismus des Todes durch elektrischen Starkstrom und die Rettungsfrage. Vjschr. gerichtl. Med. **55**, 1 (1918).  
 — [2] Über Kammerflimmern des überlebenden Warmblüterherzens und seine Beeinflussung. Z. exper. Path. u. Ther. **20**, 44 (1919).  
 — [3] Der Tod durch Elektrizität, Verhütung der Unfälle durch Starkstrom und Wiederbelebung durch elektrischen Strom Verunglückter. Berl. klin. Wschr. **1916 II**, 912.  
 — [4] Der jetzige Stand unserer Kenntnisse vom Tod durch elektrischen Starkstrom. De Ingenieur **1923**, 19 (Übersetzung).
- BRANDIS: Versuch über die Lebenskraft. Hannover: Hahn'sche Buchhandlung 1795.
- BRAUCH: Die elektrische Leitfähigkeit der menschlichen Haut. Z. klin. Med. **130**, 338 (1936).
- v. BRAUNMÜHL: Der Elektrokrampf in der Psychiatrie. Münch. med. Wschr. **1940 I**, 511.
- BROWN: The latest electrocution. Med. Record **44**, 222 (1893).
- BÜCHNER: Die Coronarinsuffizienz. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1939.
- CARLETON: Death by electricity in capital cases. Med.-leg. J., März **1889**.
- CONRAD u. HAGGARD: Versuche über den elektrischen Tod. Electr. Engng. **53**, 399 (1934). Experiments in Fatal Electric Shock.
- DIETERICUS: De fulmine et cogn. tonitu ac fulgure. Altdorf 1696.
- DONLIN: The pathology of death by electricity. Med.-leg. Soc. N. Y. **1889**.
- EINTHOVEN u. BIJTEL: Über Stromleitung durch den menschlichen Körper. Pflügers Arch. **198/199**, 480 (1923).
- FERRIS, KING, SPENCE, WILLIAMS\*: Effect of electric shock on the Heart. N. Y. Electr. Engng. **1936**, 498.
- FONTANA: Ricerche filosofiche sopra la fisica animale. Firenze 1775. Übersetzt von E. B. G. HEBENSTREIT. Leipzig 1785.
- FREIBERGER\*: Der elektrische Widerstand des menschlichen Körpers gegen technischen Gleich- und Wechselstrom. Berlin: Julius Springer 1934.
- GERSTNER: [1] Über die Wirkung des elektrischen Starkstromes auf den Blutdruck. Arch. f. exper. Path. **185**, 205 (1937).  
 — [2] Der Einfluß elektrischer Ströme von 0 bis 10000 Perioden pro Sekunde auf den intraabdominalen Druck. Arch. f. exper. Path. **182**, 205 (1936).  
 — [3] Die Innendrucke der Körperhöhlen während des elektrisch erzeugten Allgemeintetanus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **184**, 305 (1936).

\* bedeutet: siehe dort weitere Literaturangaben.

- GILDEMEISTER: [1] Der menschliche Körper als Leiter der Elektrizität. *ETZ* **1919 II**, 463.  
 — [2] Über elektrischen Widerstand, Kapazität und Polarisierung der Haut. I. Versuche an der Froschhaut. *Pflügers Arch.* **176**, 1/2 (1919) — II. Menschliche Haut. *Pflügers Arch.* **219**, 89 (1928).
- u. DIEGLER: [3] Zur Lehre von der primären Schädigung des Herzens durch elektrische Starkströme. *Z. exper. Med.* **28**, 144 (1922).
- [4] Bericht über die in Leipzig ausgeführten physiologischen Untersuchungen, betreffend die Betäubung von gesunden Rindern und Kälbern mit elektrischen Strömen. Im Auftrag des Reichs- u. Preuß. Ministeriums d. Innern, IV g 936/34. II. Die physiologischen Untersuchungen.
- GRANGE\*: Des accidents produits par l'électricité dans son emploi industriel des moyens de les prévenir. *Ann. Hyg. publ.* **13**, 53 u. 303 (1885).
- GROEDEL: Klappenfehler als Folge eines elektrischen Traumas. *M Schr. Unfallheilk.* **40**, 593 (1933).
- GRÜN: Zur Kenntnis organischer Folgeerscheinungen nach Einwirkung von Elektrizität. *Dtsch. med. Wschr.* **1932**, 38.
- HABERLANDT: Herzflimmern und elektrischer Strom. *Wien. klin. Wschr.* **1926**, 27.
- HALLERMANN: Der plötzliche Herztod bei Kranzgefäßerkrankungen. Stuttgart: Ehnke 1939.
- HERING: [1] Der Sekundenherztod. Berlin: Julius Springer 1917.  
 — [2] Sinusströme als Koeffizienten in Fällen von Sekundenherztod. *Münch. med. Wschr.* **1917 II**, 1033.
- HICKL: Über Vorhofflimmern nach Starkstromverletzung. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1277.
- HOCHREIN: Die Herzfunktionsprüfung in der Praxis. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1938**, 41.
- HOFFMANN, C. F.: De morte in fulmine tactis. Magdeburg 1766.
- HUBER: Starkstromverletzungen und Gefäßsystem. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 771.
- HÜLLSTRUNG: Starkstromunfall als Ursache von Angina pectoris. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 409.
- JELLINEK: [1] Studien über die Wirkung elektrischer Starkströme auf die Rettungsfrage. *Vjschr. gerichtl. Med.* **1918**, 56.  
 — [2] Der elektrische Unfall. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1931.  
 — [3] Elektrische Verletzungen. Leipzig: Joh. Ambr. Barth 1932.  
 — [4] Der Mechanismus des Todes durch elektrischen Starkstrom und die Rettungsfrage. (Eine Erwiderung auf BORUTTAUS gleichnamigen Aufsatz.) *Vjschr. gerichtl. Med.* **56**, 221 (1918).  
 — [5] Elektrohygiene. VII. Congrès internat. des accidents et des maladies du travail, Rapport **1**, 145. Bruxelles 1935.
- JACKSCH-WARTENHORST u. RIHL: Vorhofflimmern nach elektrischem Trauma. *Z. exper. Med.* **50**, 110 (1926).
- KARTAGENER: Spätschäden am Herzen nach elektrischen Unfällen. *Schweiz. med. Wschr.* **1936 I**, 13.
- KAWAMURA: Klinische und experimentelle Elektropathologie. *Z. exper. Med.* **12**, 168 (1921).
- KENNEDY, F.: A case of pyramidal sclerosis following electric burns. *Arch. of Neur.* **6**, 711 (1920).
- KENNELY, A. E.: Actions on Electric and Magnetic units. *Electr. Engng.* **53**, 402 (1934).
- KERVAN: L'électrocution à basse tension peut s'éviter. *Arch. Mal. profess.* **2**, 128 (1939).
- KLINGE: Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. I.—III. Mitteil. *Virchows Arch.* **279**, 438 (1930).
- KOELSCH: Herzstörungen und Beruf. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **25**, 9 (1934).
- KOEPPEN\*: [1] Zur Frage der Todesursache beim elektrischen Unfall. *Münch. med. Wschr.* **1933 II**, 1815.  
 — [2] Elektrizitätsschäden im Tierexperiment, mit besonderer Berücksichtigung des elektrischen Todes. *Virchows Arch.* **290**, 460 (1933).  
 — [3] Untersuchungen über die Abhängigkeit der Elektrizitätswirkung von Einwirkungs-dauer und Stromstärken von 1—100 mA. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **187**, 654 (1935).  
 — [4] Untersuchungen über die Wirksamkeit von Wiederbelebungsmaßnahmen bei experimenteller Erstickung. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1131.  
 — [5] Tritt bei akutem elektrischem Tod ein Lungenödem auf? *Arch. f. Orthop.* **37**, 117 (1936).

- KOEPPEL\*: [6] Ein Beitrag zur Beurteilung der Einsatzfähigkeit Kreislaufkranker. Münch. med. Wschr. **1940 I**, 646.
- [7] Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen. Arch. klin. Med. **186**, 421 (1940).
- u. GERSTNER: [8] Untersuchungen über „elektrische Strommarken“ im Vergleich zu experimentell erzeugten Wärmeverletzungen der Haut. I. u. II. Mitteilg. Virchows Arch. **295**, 679 u. 691 (1935).
- KRATTER\*: [1] Über den Tod durch Elektrizität. Wien. klin. Wschr. **1894 I**, 379.
- [2] Der Tod durch Elektrizität. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1896.
- LOEBL: Erdung, Nullung und Schutzschaltung. Berlin: Julius Springer 1933.
- LÖHR: Über mechanische Kreislaufschädigungen. Verh. Ges. dtsh. Kreislaufforsch. **1936**, 9, 142.
- MACDONALD and SPITZKA: The trial execution autopsy and mental status of Leon Fl. Czolgosz Alois Fred. Niemann, the assassin of president MacKinley. Med. Record **61**, 1 (1902).
- MANN: Neue Methoden und Gesichtspunkte zur Behandlung der Kriegsneurosen. Berl. klin. Wschr. **1916 II**, 1333.
- MARAT: Expériences sur la fulguration. Acad. Rouen 1784.
- MÜNNICH, I. A.: Relatio physica. Halberstadt 1732.
- NIEBERLE: Bericht über die in Leipzig ausgeführten pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchungen, betreffend die Betäubung von gesunden Rindern und Kälbern mit elektrischen Strömen. Im Auftrag des Reichs- u. Preuß. Ministeriums d. Innern, IV g 936/34. Ib. Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchungen.
- PANSE\*: [1] Die Schädigungen des Nervensystems durch technische Elektrizität. Berlin: S. Karger 1930.
- [2] Die Schädigungen des Nervensystems durch technische Elektrizität. Mschr. Psychiatr. **78**, 193 (1931).
- PIETRUSKY: [1] Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen mittel- und hochgespannter elektrischer Ströme auf den lebenden Körper. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **6**, 535 (1926).
- [2] Zur Begutachtung elektrischer Unfälle. Mschr. Unfallheilk. **34**, 121 (1927).
- [3] Die nach Einwirkung technischer Elektrizität beobachteten pathologisch-anatomischen Veränderungen. Z. gerichtl. Med. **20**, 141 (1936).
- u. SCHRADER: [4] Der elektrische Unfall im Bergbau. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **19**, 313 (1932).
- PRÉVOST et BATELLI: [1] La mort par les courants électriques. Courants alternatifs à bas voltage. J. Physiol. et Path. gén. **1899 I**, 399.
- [2] Influence du nombre des périodes sur les effets mortels des courants alternatifs. J. Physiol. et Path. gén. **1900 II**, 755.
- REIN: Einführung in die Physiologie des Menschen. Berlin: Julius Springer 1938.
- RENQVIST u. KOCH: Periodendauer und Nutzzeit des Wechselstromreizes bei sensiblen und motorischen Schwellen. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **59**, 279 (1930).
- RICHARDSON: One research with the large induction coil of the Royal Polytechn. Institution, with special of the cause and phenomena of death by lightning. Med. Times a. Gaz. **1869 I**, 511; **II**, 183.
- RICKER u. REGENDANZ: Beiträge zur Kenntnis der örtlichen Kreislaufstörungen. Virchows Arch. **231**, 1 (1911).
- RODENWALD: Über Verletzungen durch elektrische Starkströme vom gerichtsärztlichen Standpunkte. Vjschr. gerichtl. Med. **37**, 35 (1909).
- SCHELLONG: Regulationsprüfung des Kreislaufs. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938.
- SCHLOMKA u. SCHRADER\*: [1] Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von niedergespanntem Gleich- und Wechselstrom auf Kreislauf und Atmung als Beitrag zur Frage des elektrischen Unfalles. Arch. Gewerbepath. **5**, 615 (1934).
- [2] Commotio cordis. Klin. Wschr. **1933 II**, 1677.
- [3] Commotio cordis und ihre Folgen. Zbl. inn. Med. **57**, 225 (1936).
- SCHMIDT, M. B.: Über Starkstromverletzungen. Verh. dtsh. path. Ges. **14**, 218 (1910).
- SCHÖNE: Herzschildigung nach Starkstromunfall. Münch. med. Wschr. **1934 I**, 420.
- SCHRADER\*: [1] Experimentelle Untersuchungen zur Histologie elektrischer Hautschädigungen durch niedergespannten Gleich- und Wechselstrom. Jena: Gustav Fischer 1932.

- SCHRADER\*: [2] Die Mitwirkung des praktischen Arztes an der Aufklärung elektrischer Unfälle. *Med. Welt* **1935 I**, 818.
- [3] Zur Frage der Gefährlichkeit des elektrischen Stromes für den menschlichen Organismus. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **43**, 181 (1933).
- [4] Die Gefährdung durch elektrischen Strom. *Med. Klin.* **1935 I**, 574.
- SCHRIDDE: [1] Die angeborene thymische Konstitution. *Münch. med. Wschr.* **1924 II**, 1533.
- [2] Die Stromeintrittsstelle beim elektrischen Stromtode. *Dtsch. med. Wschr.* **1926 II**, 1607
- [3] Elektrische Verletzung und Kreislauf. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1936**, 160.
- u. BEEKMANN: [4] Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des elektrischen Stromes auf die menschliche Haut. *Virchows Arch.* **252**, 774 (1924).
- SCHUMACHER, E. D.\*: Unfälle durch elektrischen Starkstrom. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1908.
- SIEBECK: Die Beurteilung und Behandlung Herzkranker. München: J. F. Lehmann 1935.
- SIGLER and SCHNEIDER: Elektrokardiographic changes in a case of electric shock. *Amer. Heart J.* **11**, 236 (1936).
- SPITZKA: [1] Observations regarding the infliction of the death penalty by electricity. *Proc. amer. philos. Soc.* **47**, 39 (1908).
- and RADASCH: [2] The brain lesions produced by electricity as observed after legal electrocution. *Proc. amer. philos. Soc.* **47**, 39 (1908).
- STRASSMANN: 4 Todesfälle durch elektrischen Strom. *Ärztl. Sachverst.ztg* **31**, 15 (1925).
- STRICKER: Die Wirkung des Blitzes auf den menschlichen Körper. *Virchows Arch.* **20**, 45 (1861).
- STUCKE: Über Herzschiädigung durch elektrische Unfälle. Diss. Leipzig 1934.
- SULZER: Recherches sur la nature des fibrillations du coeur. *Arch. internat. Physiol.* **42**, 251 (1935).
- TOURDES: Relation médicale de l'accident occasionné par la foudre au pont du Rhin. Straßburg 1869.
- VOGT: Rhythmusstörungen des Herzens und anginöse Zustände nach elektrischem Unfall. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1671.
- WEBER: [1] Die Elektrokardiographie. Berlin: Julius Springer 1937.
- [2] Elektrokardiogramm und Myokardschiädigung. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch., XII. Tagg.* **1939**, 43.
- WEGELIN\*: Die pathologische Anatomie der elektrischen Unfälle. VII. Congrès internat. des accidents et des Maladies du travail. *Rapports* **1**, 167. Bruxelles 1935.
- WEISS, G.: [1] Mesure de la résistance des tissus organisés. *Bull. Soc. Electriciens, Paris* **1889**.
- [2] Technique de l'électrophysiologie. Paris 1892.
- [3] Sur les effets physiologiques des courants électriques. Paris 1912.
- [4] Über die physiologischen Wirkungen elektrischer Ströme. *ETZ* **1911 II**, 1278.

## I. Einleitung.

Für uns Ärzte ist der Mensch nicht die Summe von Teilen, die man zerlegen und beschreiben kann, sondern eine leibseelische Ganzheit, die mit den Augen der inneren Schau aufzunehmen ist und die das geistige Band zwischen den einzelnen Teilen bildet. Das Weltbild einer verflochtenen Zeit, die durch rein mechanistische Geisteshaltung und durch absolutes Spezialistentum gekennzeichnet war, ist überwunden; es hat dem Weltbild einer neuen Zeit Raum gegeben, die durch organisch-universalistisches Denken bestimmt ist und dem Arzt seinen fest umgrenzten Platz in der Volksgemeinschaft angewiesen hat mit dem Ziel der Ausrichtung aller Kräfte auf die Gesunderhaltung und Lebensformung des Menschen. Damit soll aber keineswegs ein Urteil über die bisherigen Methoden gesprochen sein; es bleibt vielmehr immer ein Ruhm der medizinischen Forschung des 19. und angefangenen 20. Jahrhunderts, daß sie in unermüdlicher Kleinarbeit und mit den exaktesten Mitteln den Geheimnissen des Lebens auf

den Leib rückte und Abscheu vor jedweder metaphysischen oder mystischen Erklärung hatte. Im Gegenteil, wir haben das Bestreben und sogar die Verpflichtung, nach immer neuen Wegen zu suchen und diese Methoden noch immer feiner herauszuarbeiten, um sie dem Ganzen dienstbar zu machen.

Kaum ein Thema in der Medizin ist wohl geeigneter, diesen Begriff der Ganzheit so zu fördern wie das der Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen. Man bedenke einmal, welche Bedeutung der Elektrizität im heutigen Wirtschaftsleben zukommt; jedermann weiß, daß die Elektrizifizierung einen immer größeren Umfang annimmt und auf immer neue Gebiete übergreift. Daß dabei die Zahl der Unfälle zunimmt, liegt also im Rhythmus der Zeit begründet. Um so mehr besteht die Verpflichtung, alles zu tun, was nur geschehen kann, um derartige Unfälle zu vermeiden oder wenigstens auf ein erträgliches Maß herabzudrücken, gerade weil wir in dem Menschen eben nicht nur eine Arbeitsmaschine, sondern eine menschliche Persönlichkeit mit ausgesprochenem Eigenwert sehen. Wenn also ein derartiger Unglücksfall eintritt, so haftet unser Interesse nicht nur an dem elektrischen Vorgang, dessen Gesetzmäßigkeit wir kennen müssen, nicht nur an dem morphologischen Substrat, durch das wir Erkenntnis von der unheilvollsten Einwirkung der sonst so segensreichen elektrischen Energie — dem elektrischen Tod — gewinnen; nicht nur an dem physiologischen Geschehen, das wir während der elektrischen Durchströmung in dem lebenden Organismus mit unseren wertvollen, aber doch noch unvollkommenen Untersuchungsmethoden zu erfassen suchen; nicht nur an dem kranken Herzen, das wir an Hand klinischer, röntgenologischer und elektrokardiographischer Beobachtungen analysieren. Es ist vielmehr der ganze kranke Mensch, der durch den Unfall aufs tiefste erschüttert ist und der nun vor uns steht, um von dem Arzt, seinem Helfer, die Heilung zu erhalten, die ihm nicht nur seine Arbeitskraft, sondern seine ganze Lebensfreudigkeit wiedergeben soll.

Ich bin deshalb gern der Aufforderung SCHITTENHELMs nachgekommen, die gestellte Aufgabe erstmalig in einer kritischen Übersicht zu behandeln, liegen doch gerade dem Arzt manche der angedeuteten Fragestellungen, insbesondere wohl die des elektrischen Geschehens im lebenden Organismus, reichlich fern.

## II. Geschichtliche Übersicht.

Die wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Thema der Schädigung durch elektrische Energie geht weiter zurück, als es nach der Entdeckung der technischen Elektrizität im 18. Jahrhundert zunächst zu sein scheint. Es war zuerst der elektrische Blitz und die durch ihn entstandenen Schäden, also das Naturwunder, das des Forschers Aufmerksamkeit erregte. So bemerkt bereits ARISTOTELES in seiner Meteorologie (Buch 3, Kapitel 1), der Blitz habe bei Menschen, die Eisen, Kupfer und Bronzen in Beuteln getragen haben, diese Metalle zum Schmelzen gebracht und dadurch allerlei Schäden verursacht. In jüngerer Zeit sind mir bereits einige recht interessante Arbeiten begegnet, die sowohl das physikalische als auch das anatomische Geschehen des Blitzschlages behandeln; es sei hier neben DIETERICUS, J. A. MÜNNICH, J. G. BAUER, C. F. HOFFMANN, J. G. BIDERMANNS, P. C. ABILGAARD, BRANDIS vor allem ARAGO genannt. Er hält die Wirkungen des Blitzes im wesentlichen für physikalische und betont, daß mit Hilfe von Metallstückchen, die in geschmolzenem Zustande bei Per-

sonen gefunden wurden, Schlüsse auf die Todesart gezogen werden können, und berichtet von anatomischen Befunden. Die hauptsächlichsten Spuren des Blitzes seien an der Oberfläche, weniger an den inneren Organen nachzuweisen. Es sei ein von ihm beschriebener Blitzunfall kurz zitiert:

„An demselben Tage (1772), wo man während eines Gewitters die oben erwähnte feurige Kugel über St. schweben sah, erblickten die Ehrwürdigen, welche sich in einem Zimmer des Pfarrhauses befanden, plötzlich in der Höhe ihres Kopfes, in ungefähr ein Fuß Entfernung, eine feurige Kugel von der Größe einer Faust. Ein schwarzer Rauch umgab diese Kugel. Beim Zerplatzen entstand ein Geräusch, ähnlich dem, welches sehr viele Geschütze, auf einmal abgefeuert, hervorbringen. Unmittelbar darauf verbreitete sich ein starker schwefeliger Dampf durch das ganze Haus. P. war gefährlich verletzt. *Sein Körper, seine Kleider, seine Schuhe, seine Uhr trugen alle Anzeichen eines gewöhnlichen Blitzschlages an sich.* Verschiedenartige Lichterscheinungen erfüllten das Zimmer und zeigten sehr lebhaft, oscillierende Bewegungen.“

VOR ARAGO hat bereits CHARLETON anatomische Einzelheiten nach Blitzschlägen beschrieben, die deshalb erwähnenswert sind, weil sie unseren heutigen Befunden bei tödlichen Unfällen durch technische Elektrizität weitgehend entsprechen: „Blutaustritte in das Gehirn, krankhaftes Ausdehnen der Blutgefäße des Kopfes, Anfüllung des Herzens mit Blut, Zerstörungen des verlängerten Markes.“

Den Hinweis auf eine Verwandtschaft des Geschehens und Erlebens während einer Blitzeinwirkung mit dem Geschehen und Erleben während eines elektrischen Unfalles, worauf ich unten näher bei der Fragestellung, warum Herzschädigungen gerade nach elektrischen Unfällen eintreten, eingehen werde, finden wir in einer Arbeit von STRICKER, der sehr treffend die klinischen Symptome aufzeigt:

Als allgemeine Erscheinungen treten hervor:

1. bei Getöteten der rasche Eintritt der Fäulnis und die beträchtliche Erweiterung der Pupillen (Blutungen aus Nase und Mund als sichere Zeichen des bevorstehenden Todes in ihrer Quelle noch nicht genaug erforscht);

2. bei nur äußerlich Verletzten als nicht reine Wirkung des Blitzstrahls, sondern auch des Schreckens:

a) vorübergehende Betäubung,

b) große Depression mit Exaltation wechselnd, unterdrücktes Atmen, kleiner langsamer Puls, Kühle der Haut, geschwächte Muskelkraft,

c) Unterdrückung der Urin- und Kotentleerung, Übelkeit mit Erbrechen, Appetitlosigkeit, in seltenen Fällen Durchfall,

d) große Schmerzhaftigkeit der getroffenen Stelle, welche sich gewöhnlich bis zum 2. Tage steigert, dann abnimmt.

Über die Behandlung führt er aus, daß eine Anzahl mit Antiphlogose und Reizmitteln behandelter Fälle einer ebenso großen Anzahl nicht so behandelter Fälle mit etwa gleichen Erfolgen gegenüberstünde. Ruhe und Schonung sei wohl einem therapeutischen Eingreifen vorzuziehen; allein feststehe bis jetzt nur, daß die Brandwunden verbunden werden müssen.

Wenden wir uns nun den Schäden durch technische Elektrizität zu, so ist es nicht verwunderlich, daß schon sehr bald nach Entdeckung der technischen Elektrizität Tierversuche mit unter damaligen Bedingungen bemerkenswerter wissenschaftlicher Exaktheit durchgeführt worden sind, die viel zuwenig be-

kannt sind; ich nenne hier nur FONTANA, der mit Hilfe von Leydener Flaschen auf Lämmer und Hühner elektrische Schläge hat einwirken lassen und gleich nach der Einwirkung Herzstillstand beobachtet hat.

Diese von FONTANA eingeleiteten physiologischen Untersuchungen werden von MARAT, TOURDES und BERTIN sowie RICHARDSON an den verschiedensten Tieren, wie Hunden, Katzen, Kaninchen, Tauben, Fröschen, fortgesetzt und dabei die kurz skizzierten Ergebnisse von FONTANA im großen bestätigt. Einen wesentlichen Schritt vorwärts in der Erkennung der physiologischen Wirkungen des elektrischen Stromes bringen uns die Arbeiten von GRANGE, der die große Gefährlichkeit desselben nachweist und erstmalig Tötungsversuche an Hunden ausführt; er weist dabei Verletzungen des verlängerten Markes mit capillären Blutergüssen nach, die zu einem Atmungsstillstand und zugleich zu einer Herzlähmung infolge Reizung des Vaguszentrums geführt haben.

Diese Untersuchungen werden ergänzt durch Arbeiten von D'ARSONVAL, BROWN und DONLIN, die zahlreiche Versuche ausführten und vor allem die „unbedingt tödlich“ wirkenden Spannungen beschreiben. In Anlehnung an diese Versuche empfehlen letztere die ersten elektrischen Hinrichtungen im Staate New York; sie erzielten dabei für die Erkenntnis der Unfallschäden grundlegende, vorwiegend anatomische, aber auch technische Ergebnisse, die wir bei der Analyse der elektrischen Unfälle mit verwerten können. Diese werden von SPITZKA und RADASCH und MACDONALD veröffentlicht.

Die erste umfassende Arbeit, die sich mit den eigentlichen elektrischen Unfallschäden befaßt, ist von KRATTER geschrieben worden; er hat bereits Blutdrucksteigerungen während elektrischer Einwirkungen beobachtet und untersucht und stützt sich dabei auf umfassende Tierversuche. Ihm gebührt das Verdienst, den Wert der Elektropathologie in ihrer Vielgestaltigkeit und Bedeutung für das Volksganze und für die Entwicklung der technischen Elektrizität erkannt zu haben. Seine physiologischen Untersuchungen, die er an Hunden, Katzen und Meerschweinchen durchgeführt hat, haben ihn zu der Erkenntnis gelangen lassen, daß die primäre Wirkung der elektrischen Energie eine Atmungshemmung sei und daß nur ganz ausnahmsweise mit der Atmungslähmung ein Herzstillstand eintrete. Er schildert ferner „enorme Blutdrucksteigerungen“, die nach seiner Meinung ihre Ursache in einem allgemeinen Muskelkrampf und in einer Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens haben, wie sie bei Vagusreizungen beobachtet werden. Der allgemeine Tetanus, der gewöhnlich etwas länger anhält, als der Körper sich im Stromkreis befindet, sei ein Reflexvorgang und gehe allmählich in eine allgemeine Lähmung über. Der Sitz der Primärwirkungen starker elektrischer Ströme sei das ganze Rückenmark mit Einschluß seiner Gehirnfortsetzung, des Bulbus, wodurch eine hochgradige Erregung aller motorischen Zentren eintrete. Der elektrische Tod als Ausdruck der schwersten elektrischen Schädigung sei eine besondere Art der Erstickung, und die elektrische Hinrichtung sei mit jenen Hinrichtungsarten auf eine Stufe zu stellen, bei welchen der Tod durch mechanische Erstickung herbeigeführt worden sei.

Im Gegensatz zu KRATTER erkennen in klassischen und auch noch heute anzuerkennenden Versuchen PRÉVOST und BATELLI die Schäden, die durch technische Elektrizität entstehen, als vorwiegend primäre Herzschnitten. Sie beobachten am freigelegten Herzen vorübergehenden Herzstillstand in der Diastole,

den sie für eine Lähmung des Vasomotorenzentrums halten; sie beschreiben ferner das Herzkammerflimmern bei Energien von 100 Wattsekunden (Joule), das sie für irreparabel halten und als Todesursache bei elektrischen Unfällen anerkannt wissen wollen. Die Atmung hingegen habe während der Elektrisierungen oft ausgesetzt, nach ihrem Aufhören aber wieder begonnen und sei nach und nach normal geworden; einen Atmungstod haben sie selbst bei vier aufeinanderfolgenden Entladungen nicht beobachten können. Sie geben also die ersten Grundlagen für die eigentliche Bewertung und Beurteilung der Herzkrankungen nach elektrischen Einwirkungen, deren Bedeutung erst nahezu 30 Jahre später allmählich in der klinischen Literatur erkannt wird.

Es würde zu weit führen, die jüngeren zusammenfassenden Arbeiten von JELLINEK, SCHUMACHER, RODENWALD oder GEORGES WEISS schon jetzt in dem geschichtlichen Überblick zu würdigen; diese Autoren werden noch oft in dem notwendigen Zusammenhang angeführt. Es sei jedoch noch ALVENSLEBEN erwähnt, der es als sein Lebenswerk angesehen hat, die durch technische Elektrizität entstandenen Schäden bei Verunglückten wissenschaftlich zu erkennen, zu behandeln und zu verhüten; er hat neben umfassenden eigenen Arbeiten noch die Anregung zu den grundlegenden neueren Arbeiten von BORUTTAU, PANSE, LOEBL und FREIBERGER gegeben; auch ich habe ihm, abgesehen von seinen geistvollen Anregungen, das große klinische Material elektrisch Verunglückter zu verdanken.

### III. Technische Hinweise.

#### a) Kurze technische Vorbemerkungen.

Bevor ich nun das eigentliche Thema der Arbeit behandle, ist es erforderlich, einige technische Hinweise zu geben, bei welchen ich mich im wesentlichen an FREIBERGER und LOEBL anlehne; es ist aber auch empfehlenswert, gerade diese beiden Arbeiten im Original zu lesen, geben sie uns doch wertvolle Anhaltspunkte bei den oft so schwierigen technischen Beurteilungen elektrischer Unfälle. Es ist schon notwendig, daß wir uns dabei auf die vorhandenen Unterlagen technischer Sachverständiger verlassen; oft genug sind wir nur auf Laienurteile und -meinungen angewiesen. Die Gefährlichkeit des elektrischen Stromes beruht bekanntlich einmal auf seiner herz- und atmungsschädigenden Wirkung, zum anderen auf der von ihm ausgehenden Wärmeentwicklung, die sowohl während der Durchströmung des lebenden Organismus als auch durch den Lichtbogen entsteht.

Welches sind nun jene technischen Faktoren, die oft die so unheilvollen Wirkungen bedingen? Es sind dies 1. die Stromstärke, 2. die Strombahn, 3. die Dauer der Stromeinwirkung und 4. die Frequenz.

Von der *Stromstärke* allein abhängig sind die Folgen des Unfalles; Stromstärken von etwa 80 mA an sind, wenn der Strom über das Herz fließt, sicher tödlich; Stromstärken darunter, selbst auch über einige Ampere, etwa 3–5 A, sind meist nicht tödlich, wie GEORGES WEISS [4] und KOEPPEN [7] zeigen konnten, können aber bleibende und vorübergehende Herzschäden nach sich ziehen. Die Stromstärke ist zu ermitteln aus der Spannung und dem Widerstand, den der Mensch einer unter gewissen Bedingungen an zwei Stellen seines Körpers angelegten elektrischen Spannung entgegengesetzt. Während die Spannung wohl

immer gegeben ist, ist der Gesamtwiderstand, der sich aus dem Körperwiderstand, dem Hautwiderstand, dem Widerstand an der Kontaktfläche und den Erdungsbedingungen zusammensetzt, eine komplizierte Größe, deren Wert nach FREIBERGER'S Untersuchungen annähernd und in den naturgegebenen Grenzen ermittelt werden kann. Der *Körperwiderstand* stellt den Teil dar, der auf jeden Fall bei einer elektrischen Durchströmung vorhanden ist und der als Minimum bei keinem Unfall unterschritten werden kann. Nehmen wir einen runden Wert von 500 Ohm an, so sehen wir, daß unter ungünstigen Umständen bereits 50 Volt genügen, um eine Stromstärke von 100 mA zu erzeugen, d. h. evtl. tödlich zu wirken. Diese Tatsache sollte noch einmal die Gefährlichkeit auch relativ niedriger Spannungen vor Augen führen. Größtenteils liegt aber der Widerstand weit über dem angegebenen Minimalwert; außerdem ist er von der Hautbeschaffenheit abhängig, die in dieser Hinsicht einen sehr veränderlichen Faktor darstellt.

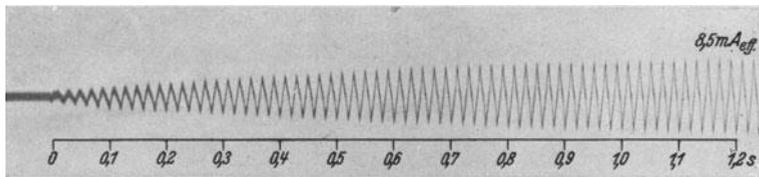


Abb. 1. Oszillogramm eines Durchschlages der Hornhaut. (Nach FREIBERGER.)

Seine Ohmzahl, die von einigen 1000 bis herunter auf fast 0 sinken kann, hängt von der Dicke der Hornschicht und von der Menge der Feuchtigkeit ab. Ferner müssen wir den Übergangswiderstand berücksichtigen, dessen Größe durch die Ausdehnung der Kontaktfläche und durch den Druck, mit dem diese gegen die Haut gepreßt wird, bestimmt ist. Schließlich kommen noch allerlei andere Dinge hinzu, die dem Strom auf seinem Weg vom menschlichen Körper bis zur Erde einen Widerstand entgegensetzen. Hier ist die Kleidung, besonders die Schuhe, der Untergrund und gegebenenfalls auch die Witterung zu berücksichtigen.

Bei der Berechnung des Körperwiderstandes darf ferner nicht der sog. „Durchbruch“ der Haut, der von EINTHOVEN, GILDEMEISTER [2] und FREIBERGER näher untersucht worden ist, übersehen werden. Die Hornschicht der Haut stellt nämlich eine Art Isolierung des Körpers mit einem sehr hohen Widerstand dar. Bei Spannungen, die eine bestimmte Größe überschreiten, wird sie durchgeschlagen, und ihr Widerstand, der vorher noch einige 1000 Ohm war, sinkt auf einige 100 herab. Beobachtet man oszillographisch die Stromstärke zu Beginn einer Durchströmung, so sieht man, daß sie von einem relativ kleinen Wert erst allmählich zu ihrer vollen Größe ansteigt (s. Abb. 1), d. h. es dauert einige Zeit, bis die Isolierungsschicht durchgeschlagen ist.

Es sei kurz die Ermittlung eines Unfallstromes dargestellt: Nehmen wir an, es handelt sich um einen Unfall mit der gebräuchlichen Wechselspannung 220 Volt, gegen Erde eines 380/220 Voltnetzes. Der Verunglückte berührt eine Phase mit der bloßen Hand, während er auf einer geerdeten Eisenplatte steht. Nach der FREIBERGER'Schen Kurve (Abb. 2) müssen wir Widerstände zwischen 800 und 2000 Ohm je nach Konstitution des Patienten annehmen. Damit er-

halten wir Ströme, die zwischen 0,25 und 0,11 Ampere liegen, also Bedingungen in einem Strombereich, der zum tödlichen Herzkammerflimmern führen kann.

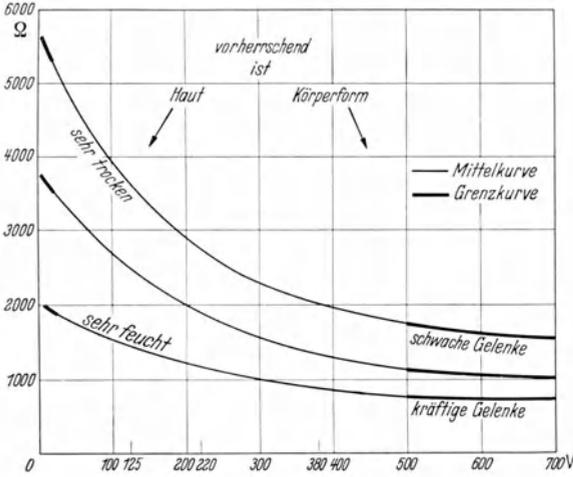


Abb. 2. Kurve zur Bestimmung des Widerstandes des Menschen, (Nach FREIBERGER.)

Von großem Einfluß ist beispielsweise in unserem Falle die Beschaffenheit der Schuhe. Es kann der Widerstand z. B. bei Kreppegummi-sohlen fast vollständig herabgesetzt sein oder gar eine vollständige Isolierung ergeben, so daß der Betreffende lediglich einen belanglosen Schlag ohne irgendwelche Folgen erhält, während der Widerstand durch Schuhe zu vernachlässigen ist, wenn beispielsweise Nägel durch die Schuhsohlen gehen oder die Schuhe vollständig durchnäßt sind. Ferner ist der Einfluß der Zeit besonders mit zu berücksichtigen; denn es ist bekannt, daß ganz kurzfristige Elektrisierungen, die oft kleiner als  $\frac{1}{10}$  Sekunden sein können, trotz ungünstiger Bedingungen keine schweren Folgen nach sich ziehen.

es ist bekannt, daß ganz kurzfristige Elektrisierungen, die oft kleiner als  $\frac{1}{10}$  Sekunden sein können, trotz ungünstiger Bedingungen keine schweren Folgen nach sich ziehen.

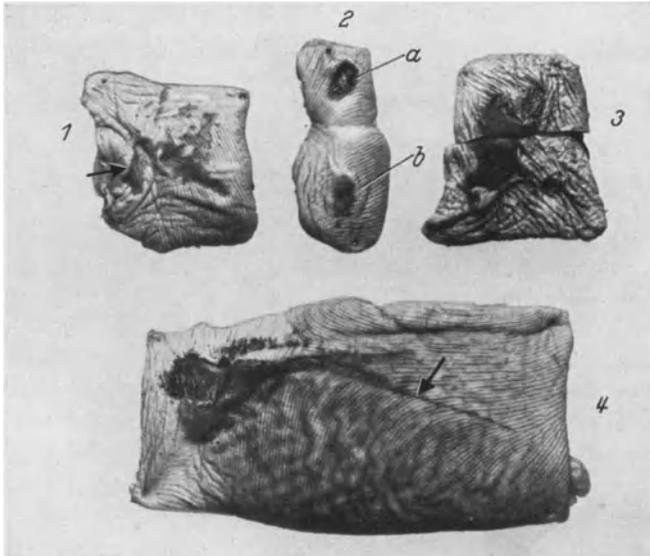


Abb. 3. Strommarken eines elektrischen Unfalles R., 1) warzenähnliche Strommarken, 2) und 3) Strommarken mit geringen Brandspuren, 4) ausgedehntere Hautverletzung mit deutlichen Zeichen der Verbrennung.

Was nun noch besonders in diesem Zusammenhang interessiert, ist *der über das Herz fließende Stromanteil*. Schon GILDEMEISTER [3] und DIEGLER haben in Gleichstromversuchen an toten Hunden Messungen ausgeführt und dabei festgestellt, daß etwa 3% des Körperstromes über das Herz fließen, wenn die Elektroden an ein Vorder- und ein Hinterbein des Versuchstieres gelegt werden.

Wir erwähnten aber schon oben, daß

100 mA als die gefährliche tödliche Stromstärke anzusehen ist; danach können etwa 3 mA das Herz zum Flimmern bringen. Die Versuche von GILDEMEISTER [3]

hat FREIBERGER noch ergänzt und dabei festgestellt, daß die prozentualen Anteilstrome, die über das Herz fließen, zwischen 0,1 und 8,5% des Gesamtstromes liegen; sie sind abhängig von der Durchströmungsrichtung. So sind sie beispielsweise wesentlich größer, wenn sie von der rechten Hand in Richtung der Beine fließen, als wenn sie von der linken zur rechten Hand fließen.

Damit haben wir bereits die *Wichtigkeit der Strombahn* berührt. Gefährlich ist der Strom, wenn er über das Herz fließt und dort seine schädigende Wirkung auslöst. Es ist beispielsweise die Berührung einer spannungsführenden Leitung mit 2 Fingerkuppen der gleichen Hand weniger gefährlich als die mit der rechten und linken Hand; eine isolierte Kopfdurchströmung hat sogar einen kaum feststellbaren Einfluß auf das Herz.

Der Stromweg ist oft an den Stromspuren erkenntlich, die der elektrische Strom an der Bekleidung und an der Haut des Verunglückten (elektrische Strommarken! [Abb. 3—5]) hinterläßt; beispielsweise leicht zu erkennen am Stiefel (Abb. 6,



Abb. 4. Stromnarben bei dem Herzkranken Gustav M. (Fall 47, S. 251).

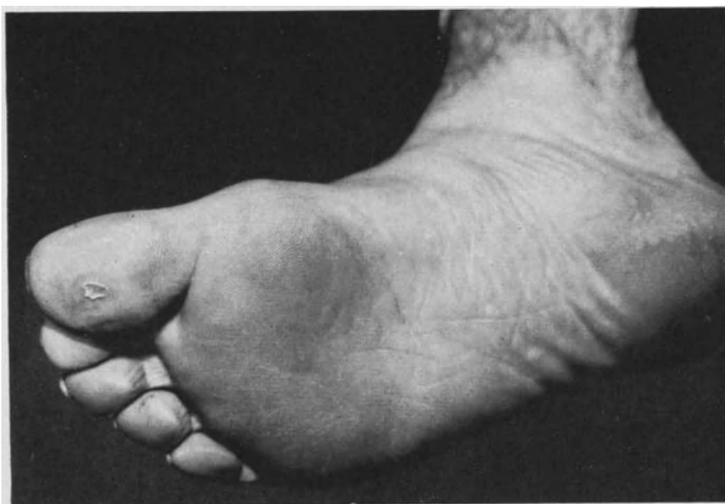


Abb. 5. Warzenartige Stromnarbe (Fall 47, S. 251).

eine ausgeprägte Blitzfigur) und am Handschuh (Abb. 7, zahlreiche kleine Brandlöcher). Bevor also am Verunglückten irgendwelche Veränderungen vorgenommen werden, untersuche man genau die Bekleidung; oft sind es nur minimale Spuren, die aber doch bei unklaren technischen Einzelheiten wesentliche Bedeutung für die Beurteilung haben können.

Einen wichtigen Faktor stellt auch in Hinsicht auf die Schwere der Herzschädigung die *Stromeinwirkungsdauer* dar. Unter anderem hat KOEPPEN, in umfangreichen Versuchsreihen zeigen können, daß kurzfristige Stromeinwirkungen von 0,1 Sekunden bis etwa 0,3 Sekunden mit 100 mA noch nicht zum Kammerflimmern führen. Von Bedeutung ist ferner die Durchströmungsdauer für die Abkühlung des Körpers, die ihrerseits wieder zu erheblichen Widerstandserhöhungen führt; wird jedoch dem Körper



Abb. 6. Ausgeprägte Blitzfigur am Schuh eines elektrisch Verunglückten. (Sammlung ALVENSLEBEN.)



Abb. 7. Stromspuren am Handschuh eines Selbstmörders. (Sammlung KOEPPEN.)

durch den elektrischen Strom Wärme hinzugefügt, so nimmt der Widerstand mit der Dauer der Durchströmung ab.

Nur kurz sei noch auf die *Frequenz* eingegangen. Gleichstrom scheint bei den gebräuchlichen Spannungen nicht so gefährlich zu sein; bedeutend gefährlicher, oft unter ungünstigen Bedingungen lebensgefährlich, ist unser gebräuchlicher Wechselstrom (Frequenzen von 40–60 Perioden pro Sekunde), während Hochfrequenz (z. B. Diathermiefrequenz =  $\frac{1}{2}$  Million Perioden pro Sekunde) nicht schädlich ist und für die Therapie erwünschte Wärme bilden kann.

#### b) Einordnung aller elektrischen Unfälle nach technischen und klinischen Gesichtspunkten in 5 Unfallgruppen.

Schon dieser kurze Überblick über die technischen Geschehnisse während eines Elektrounfalles zeigt, daß wohl bei der Mehrzahl aller elektrischen Un-

fälle die herzscheidigende Wirkung der elektrischen Energie im Mittelpunkt der nun zu erörternden Folgen steht. Ich halte es für ratsam, nachdem mir durch Vermittlung von ALVENSLEBEN zahlreiche elektrische Unfälle mit einer großen Anzahl klinischer Erkrankungen verschiedener Art zur wissenschaftlichen Bearbeitung, Begutachtung und Behandlung zur Verfügung gestanden haben, die Unfälle in *fünf* verschiedene Gruppen einzuteilen, um dem behandelnden und begutachtenden Arzt den Überblick über die physiologischen, anatomischen und klinischen Ergebnisse zu erleichtern.

Ein großer Teil der Unfälle (*Gruppe I*) verläuft ohne klinisch nachweisbare Schäden. Sie gehen einher mit Herzsensationen oder Symptomen der allgemeinen Übererregbarkeit; sie finden in der Regel an Spannungen unter 220 Volt statt; die zu messenden Stromstärken liegen unter etwa 25 mA, in der Regel mit kleinen Strommarken, oft auch ohne irgendwelche sichtbaren Zeichen der Elektrisierung; gemeinsam ist ihnen auch das physiologische Geschehen während des Schlages, bei dem es zu mehr oder weniger hohen Blutdrucksteigerungen bei oft gleichzeitiger Atmungsbeschleunigung kommen kann. Eine ausgesprochene Bewußtlosigkeit wird selten beobachtet, wohl aber kann es zu vorübergehenden Schäden und Ohnmachten kommen, die durch Schreck- oder Shockwirkungen ausgelöst sind. Gerade diese Unfallgruppe kann die größten Schwierigkeiten in der Erfassung des ganzen kranken Menschen bieten, was auch aus der oft so verschiedenartigen Beurteilung und Auffassung über die notwendigen Heilmaßnahmen hervorgeht. Die Festsetzung einer Unfallrente ist gerade bei den Menschen dieser Gruppe am schwierigsten und muß von dem ernsthaften Standpunkt getragen werden, die Menschen nicht zu Rentenjägern zu erziehen, sondern ihnen durch geeignete Heilmaßnahmen zu helfen. Eine Unfallrente ist nicht anzuerkennen.

Die *Gruppe II* umfaßt jene Unfälle, bei denen wir bereits klinisch nachweisbare Schäden feststellen können, die sich vorwiegend am Herzen, in seltenen Fällen auch am Zentralnervensystem manifestieren. Die Spannungen sind im großen und ganzen um 220 Volt, oft darunter, selten höher, in der Regel die übliche Frequenz von 50 Perioden in der Sekunde; die Stromstärken liegen höher als in der ersten Gruppe, etwa zwischen 25 und 75 mA (naturgemäß handelt es sich um physiologische, nicht mathematisch zu verstehende Zahlen); Strommarken sind fast regelmäßig zu erkennen; die physiologischen Wirkungen bestehen in Rhythmusstörungen des Herzens mit erheblichen Blutdrucksteigerungen, in der Regel reparabel, oft mit Bewußtlosigkeit einhergehend. Anatomisch sind bisher pathologische Befunde weder am Herzen noch am Zentralnervensystem bekannt, vielleicht auch nicht zu erwarten. Eine Unfallrente ist zu gewähren, wenn nach Durchführung geeigneter Heilbehandlung noch klinisch nachweisbare Schäden erkennbar sind.

Die *Gruppe III* umfaßt die akut tödlichen Unfälle infolge einer augenblicklichen schweren Schädigung des Reizleitungssystems des Herzens, die das irreparable Kammerflimmern auslöst. Die Spannungen liegen in der Regel bei 220 Volt. ALVENSLEBEN und LOEBL haben bei Unfällen, bei denen abgeschaltete Leitungen durch parallel verlaufende Hochspannungsleitungen kapazitiv beeinflußt waren, die annähernd tödlichen Stromstärken ermitteln können, sie liegen bei etwa 100 mA; sie bestätigen damit die bekannten experimentellen Untersuchungsergebnisse, vor allem die von PRÉVOST [1] und BATELLI. Es ist bisher nicht ge-

lungen, diese Herzschäden wirkungsvoll zu beheben, obwohl namentliche Wissenschaftler der ganzen Welt an dieser Fragestellung arbeiten; denn jährlich scheiden viele gesunde, arbeitsfähige Menschen aus der Reihe der Schaffenden aus ihrem Wirkungskreis und aus ihrer Familie durch ein derartiges Trauma aus.

Bei der *Gruppe IV* treffen wir vorwiegend auf höhere Spannungen, die über 500, oft bis zu vielen tausend Volt, aufweisen. Im Vordergrund der klinischen Erscheinungen stehen Verbrennungen jeden Grades, wodurch die verschiedensten Komplikationen an den inneren Organen, aber auch am Zentralnervensystem ausgelöst werden können; oft können wir sogar Herzbefunde erheben, wie wir sie in der zweiten Gruppe beobachten. Die Stromstärken betragen stets mehrere Ampère, ihre Erkennung und Behandlung entspricht den allgemeinen ärztlichen Regeln.

Während die Unfälle dieser 4 Gruppen oft die Strombahnen gemeinsam haben, d. h. der Strom in der Regel, in der Gruppe II und III stets, über das Herz geflossen ist, bedürfen jene Unfälle einer besonderen Betrachtung, bei denen *lediglich Kopfdurchströmungen* vorgelegen haben; sie seien nur der Vollständigkeit halber in diesem Zusammenhang erwähnt, obwohl sie nicht zu Herzschäden führen. ALVENSLEBEN [4] hat die Erkenntnisse gerade dieser Unfälle für die Frage „Gibt es eine wirksame elektrische Betäubung oder nicht?“ hervorgehoben und als Ergebnis seiner Untersuchungen die Frage bejaht. Abgesehen von den bei hohen Spannungen auftretenden Schäden durch hohe Wärmeentwicklungen (JOULESches Gesetz) sind bei geringen Spannungen von 220 Volt und darunter bisher keine klinischen (GILDEMEISTER [4]) und anatomischen Schäden (NIEBERLE, KOEPPEN [2]) bekannt geworden. Wohl aber gelingt beim Menschen sowohl wie im Tierversuch eine tiefe, narkoseähnliche und reversible Bewußtlosigkeit durch elektrische kurzfristige Einwirkung hervorzurufen. Auf diesen Erfahrungen aufbauend hat in jüngster Zeit BINI den „Elektroshock“ für die Behandlung Schizophrener empfohlen, der heute auch in Deutschland von v. BRAUNMÜHL und von BINGEL und MEGGENDORFER als therapeutische Maßnahme empfohlen wird. So sehen wir, daß gerade die Erkenntnisse der elektrischen Schäden nicht nur für deren Behandlung von Wert sind, sondern auch zu segensreichen Behandlungsmethoden führen können.

#### **IV. Pathologisch-anatomische Erkenntnisse über elektrische Erkrankungen.**

Zum Verständnis und zu der Beurteilung der Herzerkrankungen ist weiter ein kurzes Eingehen auf die anatomischen sowie auf die physiologischen Forschungsergebnisse dieser Materie unerlässlich. Dabei fällt auf, daß von den meisten Forschern aus den anatomischen Befunden Schlüsse auf das physiologische Geschehen gezogen worden sind und nicht der Versuch gemacht wird, die anatomischen mit den physiologischen Ergebnissen in Einklang zu bringen. Die anatomischen Untersuchungsergebnisse des Herzens, die vorwiegend von tödlichen Unfällen stammen, sind gering (nur wenige elektrisch bedingte Krankheitsfälle sind bisher bekannt von Personen, die schicksalsmäßig verstorben sind und bei denen dann das Herz mikroskopisch untersucht werden konnte); WEGELIN hat in 10 Fällen bei plötzlichem Stromtod eine Herzdilatation, die er nur mit Vorbehalt als elektrische Folge anerkannt wissen will, nachgewiesen, während SCHRIDDE [3] und JELLINEK [3] keine Veränderungen der Herzform nachweisen

konnten. Von WEGELIN, PIETRUSKY [1 u. 3] und KOEPPEN [2] werden makroskopisch feststellbare Blutungen im Peri-, Myo- und Endokard beschrieben, ähnlich wie wir sie mikroskopisch auch an den inneren Organen, an serösen Häuten und am Zentralnervensystem beobachten. Ich stimme mit WEGELIN überein, der diese Blutungen nicht als spezifische Wirkung des elektrischen Stromes auffaßt, sondern sie auf die während der Durchströmung auftretenden Muskelkrämpfe zurückführt, die zu Stauungs- und Zerreißblutungen (Diapedesis) führen. Die mikroskopischen Untersuchungen elektrisch Verunglückter haben fast übereinstimmend keine morphologisch faßbaren Befunde am Herzmuskel ergeben (WEGELIN, M. B. SCHMIDT, SCHRIDDE und KOEPPEN [2]); auch ist es in umfassenden Tierversuchen WEGELIN, KOEPPEN [2] und STUCKE nicht gelungen, Lockerungen und Zerreißungen und die oft stark ausgesprochenen Fragmentationen des Myokards (KAWAMURA, PIETRUSKY [1]) zu bestätigen, die wohl als postmortale Veränderungen zu deuten sind, worauf auch WEGELIN hinweist. Es haben nämlich meine beiden Mitarbeiter STUCKE und HEYNE (nicht veröffentlicht), mit denen ich Herzen mehrfach elektrisierter Versuchstiere (Hunde, Katzen, Kaninchen) mikroskopisch untersucht habe, keine Befunde erheben können, die als Reste kleinster perivascularer Blutungen (Nachweis von Hämosiderin) hätten gedeutet werden können. Festgestellte perivascularer Rundzellen am Kaninchenherzen sind kein Beweis für spezifische elektrische Veränderungen. Es ist überhaupt die Frage, ob mit den uns heute zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden mikroskopisch faßbare Schäden zu erwarten sind. Diese Frage werde ich im Anschluß an die physiologischen Ergebnisse beantworten.

Das *makroskopische, anatomische Bild*, wie wir es bei der *schwersten elektrischen Herzschildigung*, dem *akuten Herztod*, sehen, gibt uns einige wichtige Hinweise. Bei der Autopsie imponiert vor allem die auffallend starke Blutüberfüllung des gesamten venösen Systems — sie ist naturgemäß nur bei ganz frischen Obduktionen und besonders schön im Tierversuch zu demonstrieren; die kleinsten Venen der Peripherie bis zu den Halsvenen, die Abdominalvenen und die großen Hohlvenen, die Hirnleiter und die Piavenen sind prall mit flüssigem Blut gefüllt; die Herzkranzgefäße z. B. treten wie bei einem Injektionspräparat hervor; der rechte Vorhof ist besonders stark erweitert (Herzstillstand in der Diastole) und mit Blut angefüllt, während die Herzkammern leer oder nur mit wenig flüssigem Blut versehen sind. Diese Blutüberfüllung des venösen Systems ist Folge der mechanischen Blutdruckerhöhung bei gleichzeitigem Herzstillstand, sie entsteht bei jeder elektrischen Reizung durch den Muskelkrampf.

Auf diesen bei elektrischen tödlichen Unfällen so typischen Befund ist in allen bisherigen Arbeiten wenig Wert gelegt worden, wenn auch WEGELIN, der sich auf 10 eigene und 70 von Schweizer Pathologen obduzierte Fälle stützt, den Blutreichtum in den kleinsten Gefäßen beschreibt und ihn, wie erwähnt, als Folge des Muskelkrampfes ansieht. Daß den anatomischen Untersuchern oft die Beobachtung der maximalen Stauung entgangen ist, erklärt sich wohl so, daß zwischen Tod und Obduktion eine erhebliche Zeit liegt, wodurch infolge Erschlaffung des Organismus die Blutüberfüllung insbesondere der großen Venen nachläßt; deshalb sehen wir gerade im Tierexperiment das klassische Bild des elektrischen Todes besonders gut ausgeprägt (KOEPPEN [2]). Ich habe aber

auch selbst eine Anzahl Obduktionen (24) ausführen können und im Rahmen meiner wissenschaftlichen Arbeiten ALVENSLEBENS Sammlung auswerten dürfen; das hieraus gewonnene Bild läßt in vielen Fällen gut, in anderen Fällen weniger gut, aber doch deutlich, die eigenartige und mechanisch bedingte Blutverteilung im Gefäßsystem und den inneren Organen erkennen.

Diesen eben geschilderten Befund beim augenblicklich tödlichen elektrischen Unfall haben wir seinerzeit als Folge einer Gefäß-Herzlähmung in Anlehnung an das RICKERSche Stufengesetz zu deuten gesucht und dadurch die Anregung zu weiteren physiologischen Arbeiten erhalten; auf die Frage der so viel umstrittenen Todesursache gehe ich später ein.

Vor einiger Zeit habe ich als Obergutachter einen interessanten, scheinbar elektrisch bedingten Herzerkrankungsfall (Todesursache: Verblutung aus einem Magengeschwür) begutachten können, bei dem von dem Anatomen Herzmuskel-schwien, perivascular angeordnet, im mikroskopischen Bild festgehalten worden sind. Der Verunglückte (Ewald H., Nr. 90, Spannung 220, 19 Jahre vor dem Unfall klinisch festgestellte Tachykardie [vgl. Kap. X]) klagte im Anschluß an den Unfall über Herzjagen und Atembeschwerden. Der Kliniker stellt eine Tachykardie fest, die unfallbedingt sein soll; der Pathologe schließt sich unter Berufung auf JELLINEK dem klinischen Urteil an. Es ist dies der erste mir bekannte Fall, der einen anatomischen Herzbefund im Sinne von Herzmuskel-schwien nach elektrischem Unfall gezeigt hätte, wenn nicht die Anamnese die Entstehung dieses Befundes aufgedeckt hätte. Der Verunglückte ist, ohne daß die Gutachter diese Tatsache bemerkt haben, in der gleichen Klinik wegen der gleichen Tachykardie 19 Jahre vor dem Unfall behandelt worden und hat bis zum Unfall mehrere schwere Infektionen verschiedener Art durchgemacht. Nach dieser Vorgeschichte muß man den Herzbefund als abgelaufene entzündliche Rundzellenherde und nicht als abgeheilte perivascular Blutungen, die ins Narbenstadium übergegangen sind, deuten. Im Zusammenhang mit den klinischen Fällen werde ich auf diese Frage noch weiter eingehen.

## V. Das physiologische Geschehen am Kreislaufsystem während und nach der elektrischen Einwirkung.

Nach diesem kurzen Überblick über die bisher bekannten und wissenschaftlich fundierten anatomischen Ergebnisse, die nur in großen Zügen, soweit sie im Rahmen unseres Themas von Wichtigkeit sind, gestreift worden sind und zum Studium einzelner Arbeiten anregen mögen, ist es noch erforderlich, die physiologischen Untersuchungen zu besprechen, wobei ich nur die neuesten Arbeiten eingehender berücksichtigen und kurz die Frage über den Mechanismus des elektrischen Todes, akuter Herztod, zentraler Atmungstod oder Erstickung durch Muskelkrampf, berühren werde.

Die neusten und umfassendsten Ergebnisse verdanken wir FERRIS, KING, SPENCE und WILLIAMS, die in gemeinsamer Arbeit (Techniker, Arzt, Physiologe) versuchen, das bisher Bekannte, unterstützt durch umfangreiche eigene Versuche, auf einen einheitlichen Nenner zu bringen. Das Grundlegende dieser Arbeit ist die besonders klar ausgesprochene Erkenntnis, daß die physiologische Wirkung elektrischer Schläge mehr von der Stromstärke als von der Spannung abhängig ist, eine Erkenntnis, auf die ALVENSLEBEN [1] in Deutschland bereits vor Jahren

an Hand seines großen Unfallmaterials hingewiesen hat, die jedoch nicht die genügende Beachtung gefunden, ja auf mancher Seite (JELINEK [1]) sogar zum Widerspruch angeregt hatte. Hieraus erklären sich nämlich die sich oft so widersprechenden Ergebnisse der zahlreichen physiologischen Beobachtungen in Tierversuchen; denn nur selten sind überhaupt Messungen der Stromstärke während eines Versuches unternommen worden. Ein seltener Vorteil der genannten Arbeit ist die einheitliche Wahl der Versuchstiere, und zwar sind durchweg Schafe untersucht worden, die anscheinend den physiologischen Verhältnissen des Menschen am nächsten kommen; aus letztgenanntem Grunde habe ich vorwiegend Hunde zu meinen Untersuchungen verwandt. Die Autoren unterscheiden wie wir zwischen geringen, mittleren, höheren und höchsten Stromstärken, die ihre verschiedenartige physiologische Wirkung am lebenden Organismus ausüben: Sobald die Stromstärke über die Schwelle der Empfindung steigt, wird ein Punkt erreicht, bei dem man unfähig ist, die vom Strom gereizten Muskeln zu beherrschen, und darum außerstande ist, sich zu befreien. Diese Stromstärken, die die dem Willen unterworfenen Bewegungen der Skelettmuskeln verhindern, sind gefährlich, weil ihr Stromweg die Atmungsmuskulatur mit umfaßt und die Atmung während des Schlages unterbrechen kann. Bei längerer Dauer würde ein Atmungstod eintreten; aber die hierfür erforderliche Zeit beträgt eher Minuten als Sekunden, so daß Gelegenheit zur Befreiung des Opfers geboten wäre. Allein vom Stillstand der Atmung sind keine ernsten oder dauernden Nachwirkungen zu befürchten, vorausgesetzt, daß die Atmung bis zu dem Zeitpunkt der noch möglichen Wiederbelebung in Gang kommt. Diese Wirkung der unwillkürlichen Unterbrechung der Atmung ergibt sich aus der erzwungenen Muskelkontraktion, die bei Unterbrechung des Kontaktes aufhört und nicht verwechselt werden darf mit einer Atmungsbehinderung, die von viel höheren Strömen, als sie zur Muskelkontraktion nötig sind, herrührt. Derartige Atmungsbehinderungen dauern oft eine Zeitlang fort, nachdem der Schlag aufgehört hat.

Stromstärken, die gerade etwas größer sind, als zum Verhindern der Atmung durch die Wirkung auf die Muskeln erforderlich ist, können tödlich wirken, obgleich die Dauer solcher Schläge nur einige Sekunden oder weniger beträgt — viel zu kurz, um eine schädigende Atmungsunterbrechung herbeizuführen, und offensichtlich zu kurz, um eine Gelegenheit zur Befreiung vor dem Ende des Schlages zu geben. Der Tod unter solchen Bedingungen wird durch Herzkammerflimmern hervorgerufen, d. h. durch eine Störung der normalen Herztätigkeit. Dieser Zustand stellt eine ungeordnete ungleichzeitige Zusammenziehung der Herzkammermuskelfasern im Gegensatz zu ihrer normalen geordneten und rhythmischen Zusammenziehung dar. Er entsteht durch einen abnormen Reiz, nicht durch eine anatomisch erkennbare Herzschiidigung.

Ich habe gerade diese umfassende und gründliche Gemeinschaftsarbeit der Techniker und der Ärzte, auf die ich noch öfter hinweisen werde, so ausführlich besprochen, weil sie unsere bisherigen Untersuchungen und physiologischen Erkenntnisse über die Wirkung des elektrischen Stromes auf den lebenden Organismus weitgehend bestätigt, weil sie uns aber auch den Wert der Zusammenarbeit des forschenden Arztes mit dem Physiker bzw. dem elektrotechnischen Ingenieur eindrucksvoll vor Augen führt. Gerade diese Zusammenarbeit ist nicht nur für den schon auf dem technischen Arbeitsgebiet vorgebildeten oder

forschenden Arzt von großem Wert, sondern mindestens ebenso für den praktischen Arzt und den Kliniker, die sich nun neben ihrer oft gewiß stark überlasteten gewohnten Tätigkeit noch mit physikalischen Problemen beschäftigen sollen.

### a) Stromstärkenbereich I.

Den Unfallgruppen entsprechend können wir alle bisher bekannten eigenen experimentellen Beobachtungen und die anderer Autoren in Stromstärkenbereiche (KOEPPEN) einordnen, um die nur scheinbar sich widersprechenden Ergebnisse klar zu übersehen.

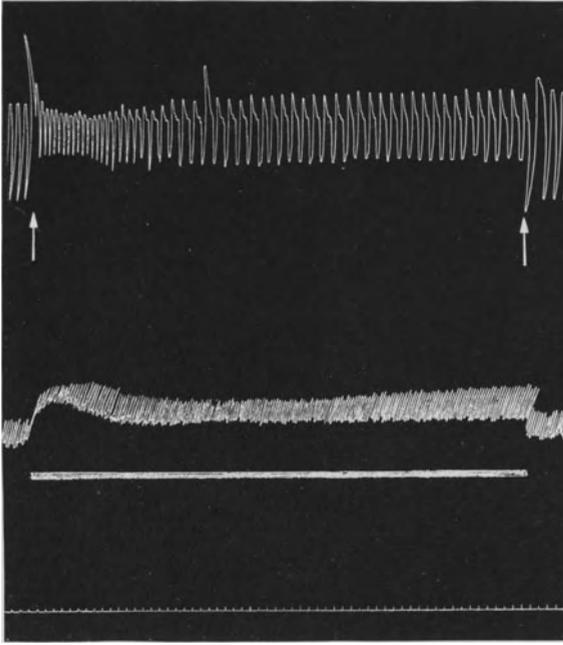


Abb. 8. Stromstärkenbereich I, 220 Volt Spannung, 20 mA Stromstärke, 1 Minute Durchströmungsdauer  $\uparrow - \uparrow$ . Atmung obere Kurve, Messung des Blutdruckes in der Carotis untere Kurve, vgl. Text.

Wir sprechen von einem Stromstärkenbereich I, wenn die gemessenen *Stromstärken bis etwa 25 mA* betragen. Die willkürlichen Bewegungen der Muskulatur sind durch den elektrischen Reiz behindert und verkrampft; dieser kann auch auf die Atmungsmuskulatur übergreifen (Abb. 8). Es können ferner Blutdrucksteigerungen eintreten, die von den Stromstärken abhängig sind (GERSTNER [1]) und in Parallele zu den von uns beobachteten Druck erhöhungen in der Bauchhöhle und im Liquorsystem stehen. Diese Untersuchungen, die auf meine Anregung von GERSTNER<sup>1</sup> durchgeführt wurden, ermittelten uns interessante Einzelheiten, die gerade für die Klinik der Herz-

erkrankungen von Wichtigkeit sind. Bei kleinsten Stromstärken sind Wirkungen auf den Blutdruck überhaupt nicht festzustellen; die Schwelle liegt hier etwas tiefer als diejenige, die einen sichtbaren Muskelkrampf auslöst. Mit wachsender Stromstärke zeigt sich eine Steigerung des Blutdruckes, die bis zu einem Maximalwert (beim Hund etwa 200 mm Hg) ansteigen kann. Diese kritische Stromstärke liegt etwa zwischen 60 und 80 mA, also noch im Stromstärkenbereich II, während wir bei höheren Stromstärken den Tod durch Kammerflimmern sehen. Mit dieser Blutdrucksteigerung geht eine Steigerung des intraabdominalen Druckes (GERSTNER [2]), im Tierversuch bis etwa 35 mm Quecksilber, eine erheblich geringere Steigerung des intrathorakalen Druckes und eine dem intraabdomi-

<sup>1</sup> Der Deutschen Forschungsgemeinschaft verdanken wir nicht nur die Unterstützung dieser Arbeiten, sie hat auch die Weiterführung der jetzigen Arbeiten in dankenswerter Weise ermöglicht.

nenal Druck, etwa im Verhältnis 1 : 5, parallellaufende Liquordrucksteigerung einher (Abb. 9). Durch die abdominale Drucksteigerung im Zusammenwirken mit der verkrampften Atemmuskulatur kommt es zu dem bekannten Atemstillstand, der wiederum den Sauerstoffgehalt des Blutes im Sinne einer Hypo- oder gar Anoxämie beeinflusst (vgl. S. 246).

Es ist interessant, daß diese Drucksteigerungen bei curaresierten Tieren fehlen, wodurch der Beweis erbracht ist, daß sie durch den Muskelkrampf bedingt sind; die theoretische Annahme SCHLOMKAS [1], es handle sich bei den Blutdrucksteigerungen um eine unmittelbare Reizung der Vasoconstrictoren oder der Gefäßwandmuskeln selbst, kann experimentell nicht bestätigt werden, während die Auffassung WEGELINS über die Wirkungen des Muskelkrampfes durch diese Untersuchungen erhärtet ist. In diesen Stromstärkenbereich gehören auch jene Versuche von SCHLOMKA [1] mit niedrigen Stromstärken bei Wechselstrom, bei welchen er in Versuchen mit Lage der Elektroden am linken Vorder-

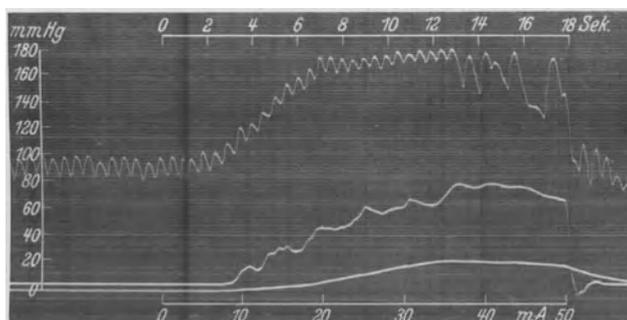


Abb. 9. Registrierung von Liquordruck (untere Kurve), Baucoinnendruck (mittlere Kurve), Carotisdruck (obere Kurve) mit Wechselstrom 50 Hz, Steigerung der Stromstärke innerhalb von 80 Sekunden von 0 auf 50 mA.

und rechten Hinterlauf in keinem Falle (Tab. 27) Kammerflimmern beobachtet hat. Leider sind seine meisten Versuche mit Gleichstrom ausgeführt und komplizieren dadurch das Gesamtbild; dieser spielt heute eine so untergeordnete Rolle, daß diesen Versuchen kaum praktische Wichtigkeit zukommt. Einer an sich selbstverständlichen Beobachtung, nämlich der Beeinflussung der Atmung, mißt er unseres Erachtens zu große Bedeutung zu. Die Atmung gerade in diesem Stromstärkenbereich kann längere Zeit hindurch im Krampfstadium gehalten werden, sogar so weitgehend, daß es zu Erstickung kommen kann; sie spielt aber bei Unfällen, wie es ALVENSLEBEN [3] immer wieder zeigen konnte, keine Rolle, da in derartigen Fällen Rettungsmaßnahmen eingeleitet werden können. Auch ist beim Vergleich von Kaninchenherzen und dem Menschenherzen größte Vorsicht am Platze, da bekanntlich das Kammerflimmern des Kaninchenherzens oft reversibel<sup>1</sup>, das des Menschenherzens jedoch irreversibel ist. Dagegen sind die Versuche von FERRIS, KING, SPENCE und WILLIAMS von größtem Wert für die menschliche Physiologie der elektrischen Herzeinwirkungen; sie zeigen gleichfalls bei Stromstärken dieses Bereiches noch

<sup>1</sup> Eine von vielen Physiologen, neuerdings auch wieder von WILLIAMS nachgewiesene Beobachtung.

keine direkten Herzeinwirkungen. Zur Erläuterung sei eine Kurve eines Tierversuches abgebildet, die einmal am normalen Tier die Blutdrucksteigerung

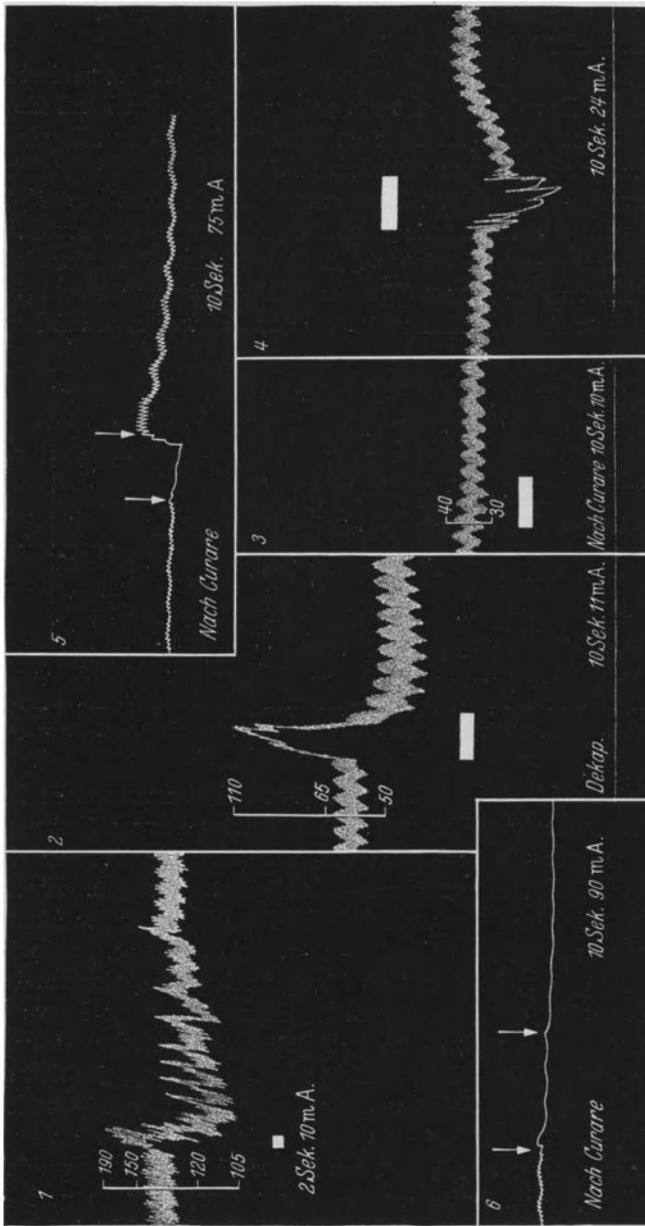


Abb. 10. Registrierung von Blutdruck: 1) am Normaltier, 2 Sekunden, 10 mA, Blutdrucksteigerung um 20 mm; 2) am dekapitierten Tier, 10 Sekunden, 10 mA, Blutdrucksteigerung um 40 mm; 3) am curaresierten Tier: 3) 10 Sekunden, 10 mA, keine Blutdrucksteigerung, 4) 10 Sekunden, 24 mA, Herzunregelmäßigkeit, 5) 10 Sekunden, 75 mA, Herzstillstand, 6) 10 Sekunden, 90 mA (vgl. auch Text), Kammerflimmern.

bei gleichzeitiger Verkrampfung, sodann am curaresierten Tier das Fehlen jeder Reaktion auf den Blutdruck (Abb. 10, 1–3), aber auch auf die Atemmuskulatur erkennen läßt.

## b) Stromstärkenbereich II.

Der Stromstärkenbereich II ist in der wissenschaftlichen Literatur kaum berücksichtigt worden, obwohl er gerade für die Bedeutung der Kreislaufkrankungen nach elektrischen Unfällen von ausschlaggebender Bedeutung ist. Die *Stromstärken* liegen hier *zwischen 25 und 75 mA*<sup>1</sup> und verursachen

a) einen *Herzstillstand* (Abb. 11a), der sowohl am intakten Tier durch Registrierung von Carotis- und Femoralisdruck als auch am Tier mit eröffnetem Thorax bei künstlicher Atmung durch Film festgehalten ist (Abb. 11 b); er wird auch beobachtet nach Curaresierung (Abb. 10, 4 und 5), Atropinisierung, Nicotinisierung, Clavi-

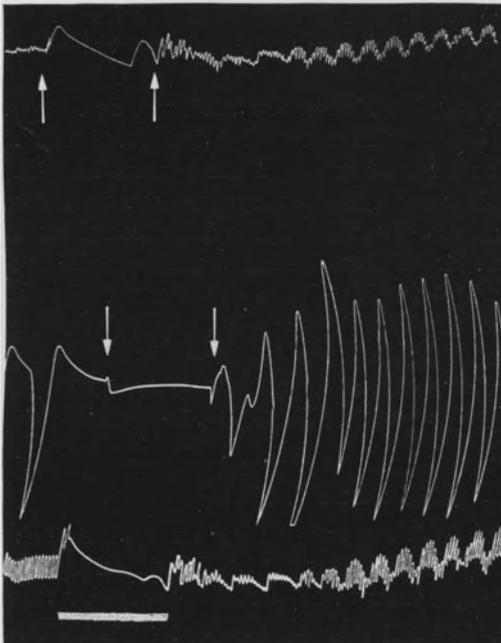


Abb. 11 a.

Abb. 11. a) Stromstärkenbereich II: Herzstillstand, beobachtet an der Carotis (untere Kurve) und der Femoralis (obere Kurve), Durchströmungsdauer 10 Sekunden, Atmung  $\uparrow\uparrow$  (mittlere Kurve), hochgradiger Krampfzustand. b) Herzstillstand in der Diastole am eröffneten Thorax, im Film festgehalten.



Abb. 11 b.

purinvergiftung, Dekapitation, doppelseitiger Vagusdurchschneidung, also nach operativer bzw. pharmakologischer Ausschaltung des sympathischen bzw. parasympathischen Nervensystems, so daß die von uns vermutete direkte Schädigung des Reizleitungssystems wohl zu Recht besteht;

b) *Rhythmusstörungen*, die von SCHLOMKA [1] ebenfalls beobachtet und in seinen Versuchsreihen mit Wechselstrom (Tabellen 26 und 27) aufgeführt sind;

<sup>1</sup> Diese Zahlen sind in physiologischen Grenzen zu verstehen, sind sogar bei der gleichen Tierart oft höher, oft niedriger, sie sollen nur in gewissen Grenzen einen Anhaltspunkt geben.

SCHLOMKA und SCHRADER schließen mit Recht aus ihren Versuchen, daß diese Beobachtungen nicht mit dem Herzkammerflimmern (Stromstärkenbereich III) gleichzusetzen sind. Als Ursache nehmen sie Störungen an, wie sie klinisch und experimentell als Folge von akuten Störungen der Coronardurchblutung bekannt sind. Wir haben diese Auffassung nicht nur experimentell bestätigt gefunden, sondern auch in unserem großen klinischen Material derartige elektrokardiographische Bilder gesehen. Es ist nur noch nicht der Nachweis erbracht worden, daß, wie SCHLOMKA und SCHRADER meinen, die Kranzgefäße selbst durch den elektrischen Strom beeinflußt werden; es ist vielmehr wahrscheinlicher, daß einmal die Blutdrucksteigerung, zum anderen die gleichzeitig entstandene Schädigung des Reizleitungssystems die Störung im Coronarkreislauf verursacht (vgl. S. 247). Diese Frage endgültig mit experimentellen Untersuchungen zu stützen, wird möglich sein, wenn wir das Elektrokardiogramm auch während der elektrischen Durchströmung aufnehmen können, ein Problem, das vielleicht einmal gelöst wird.

Um noch kurz die Beeinflussung der *Atmung* zu berühren, so sehen wir bei diesen höheren Stromstärken einen stärkeren und intensiveren Krampf der Atemmuskulatur bis zum Atemstillstand während der ganzen Elektrisierung, eine Beobachtung, die in Hinsicht auf die O<sub>2</sub>-Versorgung des Coronarsystems ebenfalls von Bedeutung ist und die die schon vorhandenen schädigenden Einflüsse weiterhin verstärkt. Der Atemstillstand kann experimentell bis zur Erstickung verlängert werden und ist von der Höhe der Stromstärke abhängig, ähnlich wie es bei der Elektronarkose<sup>1</sup> gezeigt werden kann. Wir sehen also, daß diesem Stromstärkenbereich II gerade für die Beurteilung der Kreislaufkranken nach elektrischen Unfällen eine sehr große Bedeutung zukommt und daß wir durch ihn die Berechtigung erhalten, Kreislaufschäden nach elektrischen Unfällen anzuerkennen.

### c) Stromstärkenbereich III.

Der Stromstärkenbereich, der in bezug auf den letalen Ausgang zahlreicher elektrischer Unfälle von entscheidender Bedeutung ist, ist der dritte; wir haben hier bereits das von PRÉVOST und BATELLI beschriebene Herzkammerflimmern, das den Sekundenherztod (HERING [1]) nach sich zieht. Er umfaßt die *Stromstärken von etwa 80 mA beginnend* und weist nach oben Stromstärken von etwa 3—5 *Ampere* auf, während noch höhere Stromstärken (IV) nicht tödlich wirken, worauf GEORGES WEISS [4] als erster im physiologischen Experiment und ALVENSLEBEN [1] an Hand elektrischer Unfälle des täglichen Lebens hingewiesen haben. Die wissenschaftlichen Erörterungen haben gerade über das Herzkammerflimmern nach elektrischen Reizen zu sehr heftigen Auseinandersetzungen geführt, die in den Angriffen JELLINEKS [4] gegen die physiologischen Ergebnisse BORUTTAUS [1 und 4] gipfelten. Letzterer hat, auf statistischen und experimentellen Untersuchungen fußend, den Eintritt von Flimmern der Herzkammern an Stelle der rhythmischen, koordinierten Tätigkeit schon bei Stromstärken von 100 mA

<sup>1</sup> Die Elektronarkose kann mit mittleren Stromstärken (Kopfdurchströmung!, keine Beeinflussung der Herztätigkeit) mehrere Stunden durchgeführt werden, bei höheren Stromstärken kommt es aber in kürzester Zeit infolge des nun auftretenden Atemstillstandes zum Tode durch Asphyxie (Abb. 12a—d).

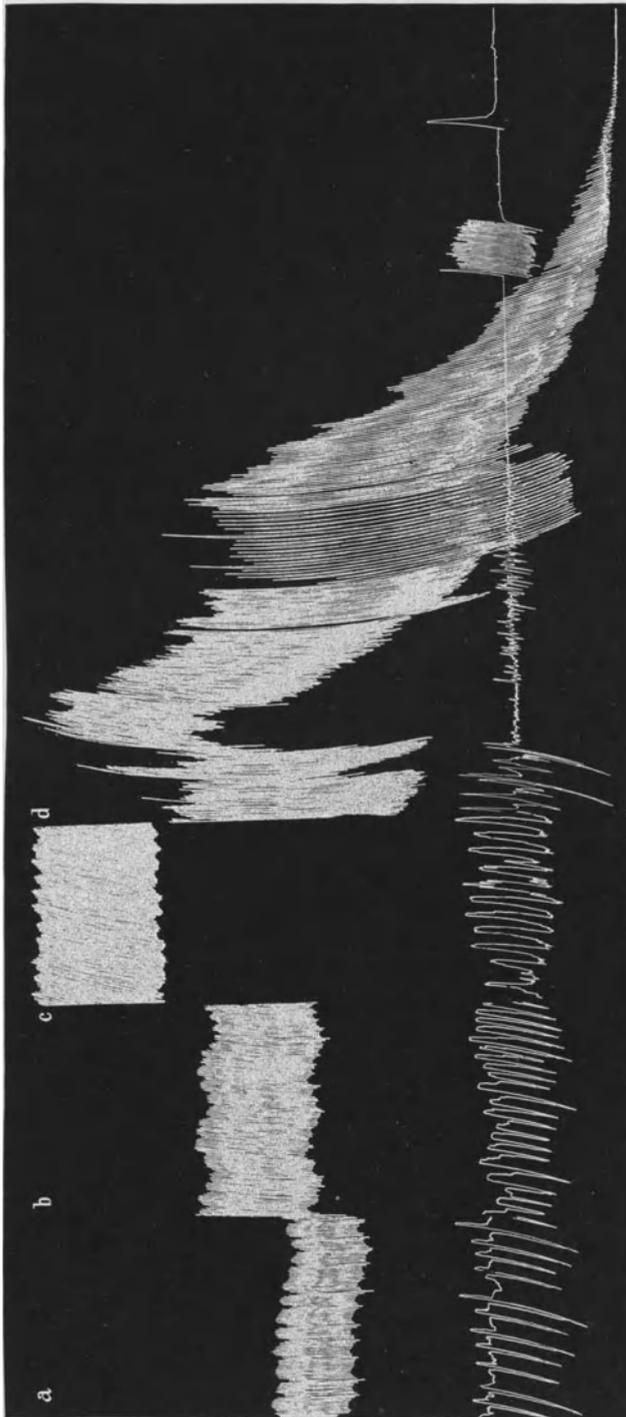


Abb. 12. Elektronarkose: Registrierung von Atmung (obere Kurve), Blutdruck (untere Kurve), Blutdrucksteigerung, abhängig von der Stromstärke, a) 35 mA, b) 45 mA, c) 55 mA, d) Erstfickung durch Verkrampfung der Atemmuskulatur bei 80 mA nach Dauer der Elektronarkose von 2 Stunden.

an aufwärts nachgewiesen und damit die Versuche von PRÉVOST und BATELLI bestätigt. Zu gleicher Zeit haben auch GILDEMEISTER [3], HERING [2] und MANN die Gefährlichkeit des Sinusstromes innerhalb der genannten Stromstärken erörtert, um Kreislaufschäden bei Patienten, die mit Wechselstrom behandelt worden sind, zu verhüten. Der Arbeit von SCHLOMKA und SCHRADER, die meines Erachtens zu wenig auf diese vorgenannten Arbeiten eingegangen ist, entnehmen wir einige Ergebnisse, die uns in diesem Zusammenhang interessieren; sie sehen bei Wechselstromversuchen mit Stromstärken von 60–100 mA in 100% der Fälle Kammerflimmern (Stromweg linker Vorderlauf—rechter Hinterlauf); eine Auffassung, die mit dem Stromstärkenbereich III wohl vereinbar ist. Wir (KOEPPEN [3 und 7]) haben etwa gleichzeitig, da uns das Problem zu verwirrend erschien, umfangreiche Versuche angestellt, die uns zu unserer Gruppierung in Stromstärkenbereiche geführt haben. Es ist aber von Wichtigkeit, daß auch in diesem Stromstärkenbereich der Zeitfaktor über den letalen Ausgang entscheidend ist; denn bei ganz kurzfristigen Elektrisierungen tritt nur ein Herzstillstand mit nachfolgenden rhythmischen Störungen, nicht das Kammerflimmern auf. Dadurch sind, wie ich glaube, die verschiedenartigen Deutungen der Gefährlichkeitsgrenzen unter einen einheitlichen und für die Erklärung der Herzschädigungen leicht zu verstehenden Nenner gebracht.

Nun haben aber die Forscher FERRIS, SPENCE, KING, WILLIAMS wieder einen sehr wertvollen und neuen Beitrag für das weitere Verständnis der scheinbar verschiedenartigen Wirkungsmechanik dieses Stromstärkenbereiches bringen können. In Anlehnung an die bekannte Beobachtung, daß das Herz für mäßige elektrische Reize in der Phase der Zusammenziehung (Systole) nicht empfänglich ist, haben sie mit einer interessanten Apparatur Versuche unternommen, in denen sie in den einzelnen Phasen der Herztätigkeit elektrische Schläge auf das Herz einwirken lassen. Sie können an großen Versuchsreihen zeigen, daß nur die „partial refrachery-Phase“ (relative Refraktärphase nach WEBER) die Stelle ist, wo kurze Schläge Herzkammerflimmern verursachen, daß aber Reizungen der „late Diastole“, „overest Systole“, „Middlesystole“, „early Diastole“ (und zwar 104 Reizungen) keine Beeinflussung des Elektrokardiogrammes hervorrufen (Abb. 13). Die für die elektrische Unfalllehre ebenfalls sehr wichtigen Ergebnisse und deren Schäden sind in dem Folgerungssatz zusammengefaßt: „Ein Strom gerade unter der Stromschwelle, die Herzkammerflimmern verursacht, ist das Maximum, dem man gefahrlos unterworfen werden kann; auf Grund zahlreicher Versuche an mehreren Tierarten, die in der Größe mit Menschen verglichen werden können, ist dies Maximum etwa 0,1 Ampere für eine Dauer von 1 Sekunde oder mehr und einen Stromweg zwischen einem Arm und einem Bein.“

Damit bestätigen sie unsere eigenen Versuche, daß die zum Flimmern führend, Stromschwelle beeinflusst ist a) durch Art und Größe der Tiere (unter den verschiedenen Arten wächst die Stromschwelle ungefähr mit dem Körper wie mit dem Herzgewicht); b) durch den Stromweg (Stromweg vom Arm zum Bein, durch die Brust, Brust zum Arm und Kopf zum Bein ergeben etwa dieselbe Stromschwelle, während der Stromweg zwischen den Armen eine etwas höhere Stromschwelle ergibt; für den Stromweg von Bein zu Bein ist der Stromanteil der das Herz trifft, so klein, daß er Herzkammerflimmern nicht zur Folge hat, selbst bei Stromstärken von 15 und mehr Ampere, obgleich derartige Ströme

das Opfer wahrscheinlich verbrennen würden, es sei denn, daß die Kontakte gut und die Schläge von kurzer Dauer sind); c) durch die Frequenz (für Schläge von 1 Sekunde und mehr Dauer ist die Stromschwelle bei 25 Hz ungefähr 25% höher als bei 60 Hz und die Stromschwelle das Fünffache des Wertes bei 60 Hz, für Schläge von der Dauer eines Bruchteiles einer Sekunde trifft das wahrscheinlich nicht zu. Die Stromschwellen nähern sich dann einander). Ferner ist, wie die Autoren nachweisen, der Zeitfaktor von ganz besonders ausschlaggebender Bedeutung, da es, worauf wir ebenfalls immer wieder hingewiesen haben, prak-

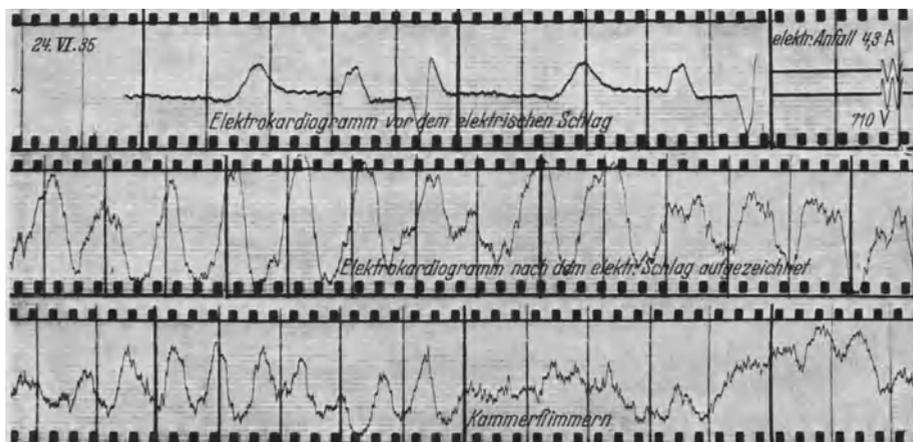


Abb. 13. Typisches [Protokoll eines elektrischen Schlages (Schaf), Dauer 0,03 sec. (Nach FERRIS, KING, SPENCE, WILLIAMS aus Electrical Engineering.)

tisch unmöglich ist, mit Schlägen von 0,1 Sekunden, auch etwas darüber bis nahezu  $\frac{1}{2}$  Sekunde, Herzkammerflimmern zu erzeugen, während von etwa 1 Sekunde an sofort Herzkammerflimmern auftritt.

#### d) Stromstärkenbereich IV.

ALVENSLEBEN hat, wie bereits erwähnt, empirisch die Beobachtung machen können, daß Unfälle mit hohen Stromstärken, natürlich abgesehen von den oft tödlich wirkenden Verbrennungen, *nicht* akut tödlich verlaufen, weshalb er annehmen zu können glaubt, daß in derartigen Fällen Kammerflimmern nicht entsteht. Die Erkenntnis ist erstmalig von GEORGES WEISS [4] an Hand experimenteller Beobachtungen nachgewiesen worden: Bei einem Versuchstier (Hund), das Stromstärken von 7 Ampère, 4600 Volt, Frequenz 42 Perioden, ausgesetzt war, ist Kammerflimmern nicht aufgetreten, während das gleiche Versuchstier unter 0,45 Ampere, 110 Volt, 42 Perioden Frequenz sofort tot war, d. h. Kammerflimmern vorlag. In diesem Stromstärkenbereich ist, wie wir es schon im Stromstärkenbereich II sahen, ein Herzstillstand (KOEPPEN [3]) zu beobachten, dem sich sehr lange anhaltende Rhythmusstörungen des Herzens anschließen (Abb. 14). Deshalb sehen wir in unserem klinischen Material ebenfalls bei Starkstromunfällen (Unfallgruppe IV) Herzerkrankungen, die wir als ursächliche Folge des elektrischen Geschehens anerkennen müssen. Ferner ist der Zeitfaktor für die Schwere der Herzschildigung auch in bezug auf den tödlichen Ausgang von großer Wichtig-

keit, da der bisherige Herzstillstand bei längerer Elektrisierung in Flimmern übergehen kann; praktisch allerdings ist das von untergeordneter Bedeutung, da in dieser Unfallgruppe stets und besonders bei längeren Durchströmungen schwerste Verbrennungen entstehen. Die kurz skizzierten Beobachtungen werden ebenfalls von FERRIS, KING, SPENCE, WILLIAMS bestätigt. Sie haben einer Gruppe von 11 Schafen 5 mal Stromstöße von 23 und 26 Ampere und 0,03 Sekunden Dauer zufließen lassen und Herzkammerflimmern auch in der relativen Refraktärphase nicht beobachtet; beim Herabsetzen auf 4—5 Ampere ist bei 5 der gleichen Schafe sofort Herzkammerflimmern eingetreten, dagegen hat ein Schaf 5 Schläge, ein weiteres 2 Schläge überlebt, während 3 Schafe beim 3. Schlag Herzkammerflimmern zeigten. Selbstverständlich können die für das einzelne Individuum

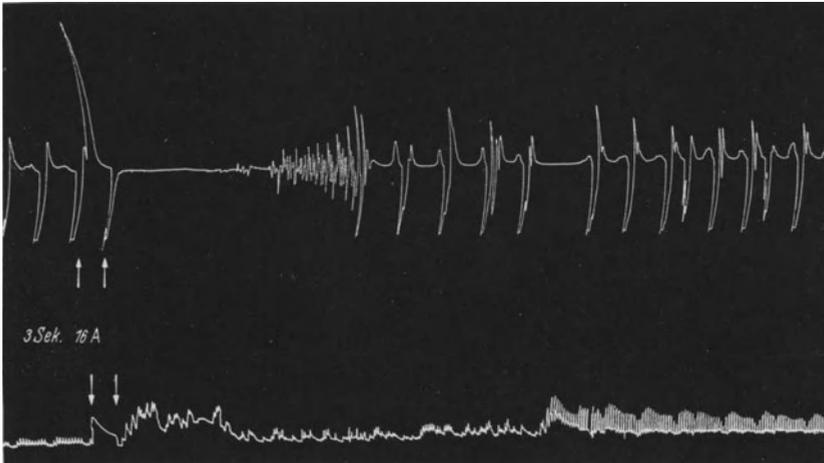


Abb.14. Stromstärkenbereich IV: Herzstillstand nach Einwirkung von 16 Ampere mit nachfolgender Arrhythmie, Atmungskampf, der die Elektrisierung überdauert während 3 Sekunden (—), (obere Kurve Atmung, untere Kurve Blutdruck).

gefährlichen Stromstärken nicht mit mathematischer Genauigkeit und mit exakten Zahlen festgelegt werden, die Übergänge sind fließend und gerade bei hohen Stromstärken nur in ungefähren Grenzen anzugeben. Deshalb müssen gerade die elektrischen Schäden von einer hohen Warte aus und unter Zugrundelegung dieser interessanten Beobachtungen wissenschaftlich ausgewertet werden, ohne daß kleinliche Streitigkeiten um etwas niedrigere oder etwas höhere Stromstärken, um mehr oder geringere Zeitfaktoren in den einzelnen Stromstärkenbereichen auszutragen sind. Die von uns angegebenen Zahlen sollen nur einen ungefähren Anhaltspunkt für die Wirkungsart der Stromstärken auf das Kreislaufsystem, insbesondere auf das Herz geben; sind diese Zahlen doch nur durch den Vergleich des technischen Unfalles mit den Tierversuchen möglich, die uns allein gestatten, die während eines Unfalles zu messenden Stromstärken zu bestimmen.

#### e) Der elektrische Herztod.

Wenn wir schon die im Rahmen einer solchen Arbeit nur skizzenmäßig zu berührenden Ergebnisse der physiologischen Forschung über die Einwirkung der elektrischen Energie auf den lebenden Organismus besprochen haben, so ist es

wohl auch notwendig, ganz kurz den Mechanismus des elektrischen Todes zu erörtern, bei dem, was aus dem Bisherigen hervorgeht, das Versagen des Herzens durch Kammerflimmern im Vordergrund steht. Diese Frage hat bisher jeden, der sich mit elektrischen Unfallkrankheiten beschäftigt hat, so in ihren Bann gezogen, daß er sich eingehend mit ihr beschäftigt hat, sei er Anatom, Physiologe, Kliniker oder Nervenarzt (PANSE). Sie ist naturgemäß nicht nur eine interessante, einer wissenschaftlichen Diskussion wertige physiologische Fragestellung, sondern spielt eine ungeheure volkspolitische und volkswirtschaftliche Rolle, da die Zahl der tödlichen Unfälle durch Elektrizität relativ groß, eine wirksame Wiederbelebung aber trotz aller möglichen Sofortmaßnahmen, trotz aller umfangreichen Untersuchungen, Experimente und wissenschaftlichen Diskussionen noch nicht möglich ist. ALVENSLEBEN [5], der zweifellos beste Kenner der elektrischen Unfälle, dem das gesamte Material der Deutschen Berufsgenossenschaften in Hinsicht auf elektrische Unfälle zur Verfügung steht, hat nicht einen den wissenschaftlichen Nachprüfungen standhaltenden akut tödlich verlaufenden Unfall innerhalb von 35 Jahren beobachtet, bei dem irgendwelche Hilfsmaßnahmen, von der künstlichen Atmung angefangen über den elektrischen Schlag bis zur Injektionstherapie, durch Kreislaufmittel aller Art irgendwie Erfolg gehabt haben. Wenn ich selbst in nahezu 200 Tierversuchen unter für die Wiederbelebung günstigsten äußeren Bedingungen ebenfalls keinen einzigen gelungenen Versuch beobachten konnte, so bestätigt auch diese Tatsache die Annahme eines Todes durch Herzkammerflimmern. Steht nicht jedem Kliniker, wenn er die Schilderung des Elektrotodes liest, der akute Flimmertod im Angina pectoris-Anfall vor Augen, dem wir ebenfalls, selbst wenn in der Klinik sofort beim Einsetzen des Flimmerns alle Hilfsmaßnahmen zur Verfügung stehen, machtlos gegenüberstehen? Lockt deshalb nicht den wissenschaftlichen Arbeiter im Rahmen der großen Klinik gerade das Ziel, das geheimnisvolle „Warum und Wie“ des Herzkammerflimmerns zu ergründen? Ob es uns gelingen wird, dieses Geheimnis zu lösen? Ein Geheimnis, das die Grenzen zwischen „Leben und Tod“ in sich birgt? Die scheinbar so gegensätzlichen Auffassungen gerade über diese Frage des elektrischen Geschehens im Organismus seien deshalb kurz skizziert.

Meine eigenen Untersuchungen über die Schädigung des lebenden Organismus durch elektrische Energie sind durch einen Obduktionsfall angeregt worden, bei dem die Frage zur Erörterung stand, ob wiederholte elektrische Schläge zu einem Krankheitsbild führen können, das anatomisch als Sinusthrombose und doppelseitige Wadenthrombose, also eine Thrombosenbereitschaft, zu erkennen war, ohne daß jedoch irgendwelche entzündlichen Quellen als Ursache festzustellen waren. Wir haben nun bei chronisch Geschädigten anatomische, morphologische und chemische Blutanalysen durchgeführt und schließlich die Versuchstiere elektrisch getötet. Das anatomische Bild, das uns vorlag, habe ich oben beschrieben; aus diesen vorwiegend morphologischen Untersuchungsergebnissen versuchten wir den physiologischen Ablauf zu deuten und haben aus der auffallenden und eigenartigen Blutverteilung in Verbindung mit dem Herzbefund erstmalig auf ein Zusammenwirken von Herz- und Gefäßsystem beim Zustandekommen des elektrischen Todes geschlossen und so das Problem der Herzgefäßblähmung zur Diskussion gestellt. Dabei haben wir keineswegs, wie SCHLOMKA [1] es herausgelesen zu haben glaubt, physiologischen Untersuchungsergebnissen vorzugreifen

beabsichtigt, sondern gerade auf ihre Notwendigkeit hingewiesen. Unsere physiologischen Versuche sind somit erst durch das morphologische Bild angeregt worden. Sie zeigen, daß durch den elektrischen Reiz im Stromstärkenbereich III Kammerflimmern entsteht, daß aber gleichzeitig ein maximaler Muskelkrampf auftritt, durch den die Blutüberfüllung des venösen Systems im Zusammenwirken mit Drucksteigerungen in der Brust- und Bauchhöhle sowie in den Hirnkammern ausgelöst ist, die beim curaresierten Tier, also nach Ausschalten des Muskelkrampfes, fehlt. Oben habe ich das Zusammenspiel von Brust-, Bauchhöhlen- und Hirnkammerdruck eingehend erörtert. Aus diesem komplexen Vorgang erklären sich in logischer Folge alle beschriebenen anatomischen Ergebnisse. Das Primäre beim elektrischen Tod muß das Kammerflimmern sein, da es auch ohne Muskelkrampf entsteht. Daß auch einmal ein Erstickungstod vorkommen kann, daß einmal eine Wärmeschädigung des Zentralnervensystems einen akuten elektrischen Tod nach sich ziehen kann, daß sogar eine Gehirndurchströmung ohne Wärmeschädigung durch den zentral ausgelösten Atmungskampf den Tod nach sich ziehen kann, ist sichergestellt und wird von niemanden bestritten; nur sind die zuletzt erwähnten Todesursachen im Vergleich zum Kammerflimmern äußerst selten und spielen praktisch, wie es ALVENSLEBEN [5] tatsächlich gezeigt hat, eine sehr untergeordnete Rolle. Hieraus erklären sich aber auch die angeblichen Wiederbelebungsfolge; denn bei rechtzeitiger Unterbrechung kann ein Erstickungstod, bei dem das Herz nicht aufgehört hat zu schlagen, noch nach mehreren Minuten durch künstliche Atmung behoben werden (KOEPPEN [4]). Der praktische Schluß, den wir hieraus ziehen müssen, ist der, daß künstliche Wiederbelebung beim tödlichen elektrischen Unfall immer anzuwenden ist, daß aber der Unfallverhütung durch Belehrung der Ärzte und Laien zur Zeit das größte Augenmerk zu schenken ist, solange es nicht gelungen ist, das Kammerflimmern zu beheben. Denn der weitaus größte Teil *aller* akut tödlich verlaufenden elektrischen Unfälle ist bedingt durch irreversibles Herzkammerflimmern! Gerade die so umfassenden fast 10 Jahre dauernden Untersuchungen von FERRIS, KING, SPENCE, WILLIAMS haben die bekannten Arbeiten über das Herzkammerflimmern aufs neue eindrucksvoll bestätigt und vor allem den Beweis gestützt, den ich hier noch einmal erwähne, daß der elektrische Strom des Stromstärkenbereiches III eine direkte Störung des Reizleitungssystems und zwar in der relativen Refraktärphase im Sinne des Kammerflimmerns ist. Ich hoffe mit dieser Erkenntnis dazu beizutragen, daß nutzlose Polemiken unterbleiben und die durch JELLINEK [4] herbeigeführte unerwünschte Unruhe in dem so notwendigen Rettungswesen vermieden wird. Wie wir nachweisen konnten, sind alle bisher bekannten physiologischen Untersuchungen richtig beobachtet und oft nur durch ungeeignete oder wegen zu kleinen Versuchsmaterials ungenügende technische Erkenntnisse unrichtig gedeutet oder verallgemeinert worden.

## VI. Die bisher bekannten Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen.

Nach diesem Überblick über die morphologischen Untersuchungsergebnisse und die physiologischen Beobachtungen während und nach einer elektrischen Einwirkung ist es nicht verwunderlich, daß Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen entstehen können; es ist aber doch seltsam, daß das klinische Bild dieser Erkrankungen nur geringe Beachtung gefunden hat. Das liegt sicher

darán, daß einmal das ganze Interesse der Forscher dem elektrischen Tod gegolten hat und daß zum anderen kaum ein Kliniker, sondern vorwiegend Anatomen und Physiologen sich mit diesen Gedankengängen befaßt haben. Die wenigen Arbeiten über elektrisch bedingte Herzschäden fußen auch nur auf einzelnen Fällen. Als Verdienst von ALVENSLEBEN ist es anzusehen, diesen Mangel ausgeglichen und uns ermöglicht zu haben, ein Krankenmaterial von jetzt schon 103 Fällen beobachten, behandeln, begutachten und nachuntersuchen zu können, wodurch es mir ermöglicht ist, diese Erkrankungsfälle in einer Übersicht zu besprechen.

Als erster hat JACKSCH-WARTENHORST und RIHL einen Herzerkrankungsfall mit Vorhofflimmern bei einem jungen Menschen von 31 Jahren beschrieben, der bereits 12 Stunden nach dem elektrischen Unfall in seine Klinik eingeliefert und untersucht werden konnte. Da das Vorhofflimmern in wenigen Stunden abgelaufen war, schließen die Verfasser, daß möglicherweise dasselbe gar nicht so selten auftritt, aber oft übersehen wird, weil bei den meist ausgebreiteten Verbrennungen, die hier das Trauma begleiten, diesen Symptomen das Hauptaugenmerk zugewendet und auf das Verhalten des Zirkulationsapparates weniger geachtet wird. Der eben erwähnte Unfall war dadurch zustande gekommen, daß ein Kutscher mit seinem beladenen Gespann an eine elektrische Leitung (220 Volt) gestoßen war. Die Leitungsdrähte zerrissen, fielen auf die Pferde und erschlugen sie; bei dem Bemühen, diese Drähte von seinen Pferden abzuwehren, kam der Kutscher selbst mit den Drähten in Berührung. Er stürzte sofort zu Boden, war 20 Minuten bewußtlos, erwachte, kam sodann in die Klinik, war bei Bewußtsein, sah blaß aus und zeigte heftiges Zittern, Wogen und Wühlen des Herzens. Eine sofort vorgenommene Untersuchung des Herzens mittels Orthodiagraphie ergab eine geringe, aber deutliche Dilatation des Vorhofes. Die Pulsfrequenz betrug bei der Aufnahme 84, Blutdruck 110; die Zunge wurde gerade vorgestreckt, zeigte eine Bißwunde; an den Fingern beider mit einer sehr starken Cutis versehenen Hände tiefgreifende Brandblasen. Im Elektrokardiogramm wurde Vorhofflimmern (Abb. 15) festgestellt. 14 Tage später Elektrokardiogramm o. B., nunmehr als geheilt entlassen.

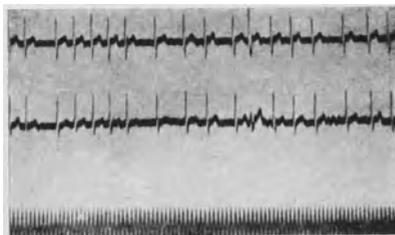


Abb. 15. Vorhofflimmern. (Nach JACKSCH-WARTENHORST und RIHL.)

Sehr interessant ist in diesem Zusammenhang auch der von SCHÖNE beschriebene Fall. Es handelt sich um einen 48jährigen Betriebsmeister, der, immer kerngesund, im Jahre 1929 einen Starkstromunfall erlitt. Stromdurchgang: linke—rechte Hand. Spannung 620 Volt, Stromstärke 40 Ampere. Der Verletzte wurde nach vorn geworfen, richtete sich trotz starker Schwäche und Unsicherheit wieder auf und ging in sein Amt. Nach 1 Stunde hatte er sich wieder erholt. In den nächsten 4 Wochen hatte er nur ein gewisses Angstgefühl, „daß etwas zurückgeblieben sein könnte“. Im Juli 1929 (5 Monate später), nach einer Bergwanderung, wie er sie alljährlich machte, schwerer Zusammenbruch. Seitdem alle 2—3 Wochen anfallsweise Magenbeschwerden mit heftigem Würgegefühl, Herzklopfen, Gedächtnisschwäche. Im Herbst 1932 wurde der Zustand als paroxysmales Vorhofflimmern erkannt. Bei dem mittelgroßen Kranken von pyk-

nisch-muskulärem Typ findet sich kein Anhalt für das Bestehen einer sonstigen organischen Schädigung. Deshalb ist SCHÖNE trotz des 5monatigen Zwischenraumes zwischen Unfall und Auftreten der ersten stärkeren Herzbeschwerden der Ansicht, daß dieses paroxysmale Vorhofflimmern auf den elektrischen Unfall zurückzuführen ist. Vermutlich hatte der elektrische Unfall eine Flimmerbereitschaft erzeugt und die Bergwanderung den ersten Anfall ausgelöst (nach Ansicht SCHÖNES). Später zeigten die Anfälle nach Art des sog. ROEMHELDschen gastrokardialen Symptomenkomplexes auch eine Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme. In diesem Falle sei das Auftreten einer Myokardschädigung in den Vorhöfen wahrscheinlich; vielleicht sei durch den Stromdurchgang ein erhöhter Reizzustand des Vagus ausgelöst worden, der sich bei Anlässen verschiedener Art in Anfällen von Vorhofflimmern äußert.

Eine wertvolle Arbeit, auf die wir näher eingehen müssen, liegt aus der Düsseldorfer Klinik (EDENS) von HÜLLSTRUNG vor, die uns über das Bild der elektrisch bedingten Angina pectoris erstmals Hinweise gibt. Alle drei von HÜLLSTRUNG beschriebenen Unfälle haben das technische Geschehen insofern gemeinsam, als Spannungen unter 500 Volt des gebräuchlichen 50 Perioden-Wechselstromes vorgelegen haben, weshalb wir sie in die Unfallgruppe I oder II einordnen können. Während die Beschwerden im Fall 2 und Fall 3 unmittelbar nach dem Unfall aufgetreten sind, hat sich im Fall 1 ein Angina pectoris-Anfall erst 2 Monate nach dem Unfall eingestellt, und zwar nicht bei einem jungen Menschen, sondern bei einem Mann von 51 Jahren, bei dem zweifellos auch ohne den Unfall eine Angina pectoris vorliegen kann. Derartige Fälle habe ich auch beobachtet, sie aber getrennt in einer III. Gruppe Herzkranker nach elektrischen Unfällen besprochen, so daß ich auch auf diesen Fall näher unter IX. eingehen werde. Den einen der beiden anderen Fälle von HÜLLSTRUNG (Fall 2) kann man zu der funktionellen Angina pectoris nach elektrischen Unfällen rechnen, weil weder klinisch noch röntgenologisch noch elektrokardiographisch irgendwelche von der Norm abweichenden Befunde festgestellt worden sind. Daß die so typisch geschilderten Herzbeschwerden unfallbedingt sind, unterliegt keinem Zweifel. Der andere betrifft einen Patienten im Alter von erst 33 Jahren, der kurz nach dem Unfall bereits der Klinik überwiesen war. Seine Beschwerden bestehen vorwiegend in stechenden Schmerzen, Angst- und Beklemmungsgefühl, ohne in den Arm ausstrahlende Schmerzen, nach körperlichen Anstrengungen an Intensität zunehmend. An den inneren Organen, vorwiegend am Herzen, ist klinisch ein krankhafter Befund nicht nachzuweisen; lediglich das Elektrokardiogramm deckt eine Störung auf, die sich in einer Verlängerung der Überleitungszeit von 0,25 bis 0,26 Sekunden äußert. Diesen Erkrankungsfall können wir zu den organisch bedingten Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen rechnen, wobei allerdings in diesem Fall eine gewisse Vorsicht in der Beurteilung am Platze ist, weil in der Vorgeschichte Halsentzündungen und Gelenkrheumatismus vorgelegen haben, Erkrankungen, die bekanntlich ebenfalls zu Herzerkrankungen führen können. Der Vorgeschichte messe ich bei der kritischen Beurteilung dieser Erkrankungsfälle stets ganz besondere Bedeutung bei. Aus zeitlichen Gründen jedoch (die Beschwerden sind erstmalig direkt nach dem Unfall aufgetreten, und der Befund konnte bereits wenige Tage danach festgestellt werden) würde ich mich dem Urteil von HÜLLSTRUNG anschließen.

Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang ferner noch 2 weitere Fälle von BLUMBERGER, 1 Fall von KARTAGENER und je 1 Fall von HICKL, von SIGLER und SCHNEIDER und von VOGT, die das klinische Bild der organischen Angina pectoris electrica zeigen und bei denen verschiedenartige Schäden im Sinne einer Coronarinsuffizienz und von Rhythmusstörungen vorliegen. Die Schüler EDENS: BLUMBERGER, HÜLLSTRUNG und VOGT, haben über die Entstehung der Erkrankung die gleiche Auffassung; sie sind der Ansicht, daß es durch den elektrischen Strom zu einem Coronarspasmus komme, der bei längerer Dauer in Kammerflimmern übergehen könne. Es sei erst bei der Besprechung der organischen Angina pectoris electrica auf die Mechanik der elektrischen Schädigung an Hand der physiologischen und anatomischen Untersuchungsergebnisse eingegangen.

Auch JELLINEK [3] hat eine Reihe von Unfallverletzten (12) beschrieben, die über Herzbeschwerden nach elektrischen Unfällen klagen; da ihm als Gerichtsmediziner die klinischen Untersuchungsmethoden nicht zugänglich sind, fehlen naturgemäß eingehende insbesondere elektrokardiographische Befunde, durch die wir sie exakt analysieren könnten. Es ist jedoch möglich, seine Erkrankungsfälle nach bestimmten Gesichtspunkten in unsere 4 Gruppen Herzkranker einzuordnen. So handelt es sich bei dem Fall R. D. (35jähriger Arzt) wohl sicherlich um Vorhofflimmern, was schon der Anamnese zu entnehmen ist. Der Verunglückte hat nämlich beobachtet, daß nach unzählbaren Pulsen ein verlangsamter Rhythmus von 60 Schlägen eintrat und daß auf je 2 schwache Systolen eine kräftige folgte (s. Unfallbeschreibung). Das entspricht offensichtlich dem Bild des klinisch bekannten Vorhofflimmerns, wo wir ein ähnliches Übergangsstadium sehen: Das Flimmern ist zunächst grobschlägig mit nachfolgenden einzelnen Systolen, im Anschluß daran tritt Stillstand des Vorhofes ein (postundulatorische Phase), darauf die postextrasystolische Phase und endlich nochmals Schlägen der Vorhöfe (WEBER). Dieser Fall sei deshalb kurz skizziert (nach JELLINEK):

R. D., 35 Jahre alt. Spannung nicht genannt. Stromweg vermutlich: Kopf—Füße. Es war augenblicklich eine „folie du cœur“ mit beiläufig 200 Schlägen aufgetreten, verbunden mit außerordentlich schmerzhaften Krämpfen in Händen und Füßen; D. hatte das Gefühl, „daß er sterben würde“. Es wurde Sauerstoff, intravenöse Strophanthininjektion, Campheröl, Coffein usw. appliziert, ohne daß die lebensbedrohliche Herzirregularität gewichen wäre. Plötzlich trat Nausea, wie er es selbst schildert, „exactement mal de mer“ ein, und gleichzeitig trat an Stelle der unzählbaren Pulse ein verlangsamter Galopprrhythmus von 60 Schlägen auf, und zwar in der Weise, daß auf je 2 schwache Systolen eine kräftige folgte; dieser Rhythmus dauerte 5—6 Tage an. Bemerkenswert ist es, daß zugleich mit dieser Änderung der Tachysystolie oder sonstwie zu bezeichnenden jagenden Herzaktion in eine verlangsamte und regelmäßige von 60 Schlägen auch die schmerzhaften, an RAYNAUDSche Krankheit gemahnenden Phänomene an den Extremitäten ebenfalls ein Ende nahmen und daß der Verunglückte in demselben Moment auch das Gefühl der Rettung hatte. Nach beiläufig einer Woche waren alle objektiven Zeichen der gestörten Herzfunktion geschwunden.

Noch andere Erkrankungsfälle mit Angina pectoris-Beschwerden finden wir bei JELLINEK; sie mögen teilweise in die Gruppe der funktionellen Angina pectoris gehören; bei einem Teil dieser Fälle jedoch ist es bedenklich, die elektrische Unfallfolge anzuerkennen. Ich nenne hier nur den Fall Georg G. (obduziert im Leipziger Pathologischen Institut), der außer von JELLINEK noch von namhaften Pathologen im Laufe der sich anschließenden umfangreichen Begutachtungen beurteilt wurde. Ich werde im Rahmen der unten zu besprechenden arterio-

sklerotisch bedingten Angina pectoris in Zusammenhang mit einem elektrischen Unfall auf diese Fragestellung näher eingehen (S. 262, Fall 49).

Genau wie bei diesen Erkrankungsfällen ist auch bei den Herzklappenfehlern JELLINEKS in der Anerkennung als elektrische Unfallfolge selbst bei der Annahme einer Verschlechterung außerordentliche Vorsicht am Platze. Zuzustimmen ist JELLINEK bei den beiden Fällen mit Mitralinsuffizienz und dem Fall mit Aorteninsuffizienz, wenn er eine Verschlechterung durch den Unfall ablehnt, eine Beobachtung, auf die wir oft hingewiesen haben und die wir von neuem bestätigen konnten. Die Unterlagen JELLINEKS in den Fällen Franz W., Hermann B. und Vinzenz St. genügen nicht, um sich ein klares klinisches Bild machen zu können.

Die bisher in der Literatur bekannten Erkrankungsfälle werden von KOEPPEN [7] durch ein größeres klinisches Material, das jetzt bereits 103 Fälle umfaßt, ergänzt und gestatten einen größeren Überblick, als es bisher möglich gewesen ist. Wir sind jetzt in der Lage, diese Herzerkrankungen in einzelne Gruppen mit ähnlichen Befunden einzuordnen, die sowohl in Hinsicht auf ihre Behandlung als auch betreffs der Prognose und der Begutachtung zusammengehören. Wir unterscheiden:

- I. Die funktionelle Angina pectoris electrica (56 Fälle).
- II. Die organisch bedingte Angina pectoris electrica (17 Fälle).
- III. Die Angina pectoris bei älteren Menschen mit Coronarsklerose, die durch das Trauma ausgelöst sein kann, aber oft nicht unfallbedingt ist (14 Fälle).
- IV. Herzerkrankungen (Klappenfehler, Muskelerkrankungen), die wohl vom Laien als unfallbedingt, vom Arzt jedoch nicht als Folge der elektrischen Einwirkung angesehen werden können (16 Fälle).

### VII. Die funktionelle Angina pectoris electrica<sup>1</sup>.

Unter den funktionellen „Herzangst“-Erkrankungen fassen wir jene Krankheitsfälle zusammen, bei denen Herzbeschwerden während, unmittelbar oder eine angemessene Zeit (einige Tage, in seltenen Fällen einige Wochen) nach dem elektrischen Unfall aufgetreten sind. Die Beschwerden sind mannigfacher Natur und sind ganz von dem Konstitutionstyp des einzelnen Erkrankten abhängig. Es sei vorweg betont, daß alle sonstigen nervösen oder gar rentensüchtigen Unfallreaktionen in diesem Zusammenhang ausscheiden und nicht erwähnt werden. Ein Teil der hierhin gehörenden Verunglückten, bei denen Bewußtlosigkeit nicht aufgetreten ist, führt bei der Schilderung des Unfalles wirklich *charakteristische Beschwerden* an. So verstehen sich folgende Äußerungen: *Während der Elektrisierung habe er starkes, krampfartiges Zusammenziehen auf der Brust mit Atemnot verspürt, das Herz habe ausgesetzt, um dann sehr stark und unregelmäßig zu schlagen; oder während der Elektrisierung sei ein Beklemmungsgefühl auf der Brust entstanden, es sei ihm zu Mute gewesen, als ob der Brustkorb sich nicht bewegen könne. Außerdem werden oft Herzstiche, Herzklopfen, brennende Herzschmerzen mit Atemnot und Luftmangel, Angstgefühl, Verkrampfung, starkes Schwitzen, Unruhe und Schwäche, Herzjagen, Herzfliegen, Wundgefühl am Herzen und Lufthunger beschrieben; mannigfache Beschwerden,*

<sup>1</sup> Ich habe davon abgesehen, in dieser monographischen Arbeit die einzelnen Fälle aufzuzählen, und verweise auf Arch. klin. Med. 186, 421 (1940).

die durchweg zu dem Bild der „Herzangina“ gehören. Wenn wir der Glaubhaftigkeit dieser Beschwerden nachgehen wollen, so brauchen wir nur auf den Tierversuch zu blicken, der uns anschaulich die Bestätigung für solche Klagen der Patienten gibt. Der elektrische Strom ruft eben einen Krampfzustand der Muskulatur hervor, durch den die Atmung behindert wird, oft sogar vollständig zum Stillstand kommt; er bewirkt einen Herzstillstand mit nachfolgender Pulsbeschleunigung oder gar Unregelmäßigkeit des Pulses. Bedenken wir weiter, daß der Verunglückte oft mit vollem Bewußtsein das Trauma erlebt, während im Tierversuch stets tiefe Narkose angewandt wird, so nimmt es nicht wunder, daß das seelische Erleben, die Angst vor der Erstickung, die bereits elektrisch zu erwartende Beeinflussung noch steigert.

Die Beschwerden unmittelbar *nach* dem Unfall sind oft Unregelmäßigkeiten in der Herzschlagfolge, starke Pulsbeschleunigung und, wie die Patienten es ausdrücken: „Herzjagen“, „Herzfliegen“, „Herzklopfen wie ein Maschinengewehr“, wohl um zu schildern, wie schnell das Herz schlägt; sie werden nicht selten mit Luftmangel, Atemnot und anfallsweise auftretendem Engigkeitsgefühl verbunden geschildert. In der Regel stellen sich diese Beschwerden bereits kurze Zeit nach dem Unfall ein, oft allerdings erst nach einigen Tagen, in seltenen Fällen nach einigen Wochen und später. Bei längeren Intervallen ist größte Vorsicht bei der Anerkennung des Unfallzusammenhanges erforderlich, denn die Eigenart des elektrischen Traumas ist eben die Atmungs- und Kreislaufstörung schon während des Unfalles. Die Beschwerden treten bei den Erkrankten dieser Gruppe in der Zeit nach dem Unfall noch gehäuft auf, um allmählich an Intensität nachzulassen und schließlich ganz aufzuhören; in einigen Fällen allerdings sind sie auch trotz Aufklärung und Behandlung fixiert geblieben.

Das *Alter* dieser Patienten liegt zwischen 20 und 45 Jahren, nur einige wenige, die wir noch zu dieser Gruppe rechnen, waren älter, bis zu 57 Jahren; bei letzteren konnte aber, soweit es klinisch möglich ist, eine auf arteriosklerotischer Grundlage beruhende Angina pectoris ausgeschlossen werden, zumal ihre Beschwerden nach dem Unfall bald völlig abgeklungen sind (vgl. Gruppe III der Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen). Es kommen also in der Regel Menschen jüngeren und mittleren Lebensalters in Betracht, die bis zum Unfalltage kreislaufgesund gewesen sind.

Daß wir bei der Beurteilung dieser Krankheitsfälle besonders Wert auf die *Vorgeschichte* gelegt haben, habe ich oben schon kurz erwähnt. Es ist in jedem einzelnen Fall geprüft worden, ob irgendwelche Infekte an den Tonsillen, rheumatische Erkrankungen, Gallenblasen- oder Prostataentzündungen oder andere entzündliche Erkrankungen, auf die gegebenenfalls diese Schäden zurückzuführen sind, vorgelegen haben; jedoch sind solche Erkrankungen fast in allen Fällen ausgeschlossen worden, und wenn sie vorgelegen haben, so sind sie in die Gruppe IV einzuordnen, wenn nicht glaubwürdige und exakte Beweise ergeben, daß der Betreffende vor dem Unfall völlig kreislaufgesund gewesen ist. So hätte ich bei der Beurteilung des Falles 2 von HÜLLSTRUNG größere Zurückhaltung in der Frage des Zusammenhanges mit dem Elektrotrauma geübt und als Ursache der Erkrankung zum mindesten die rheumatischen Infekte mitberücksichtigt, auf deren Bedeutung bei der Erkennung nichtelektrischer Frühschäden am Herzen gerade erst in jüngster Zeit von BOHNENKAMP hingewiesen wurde. Es

ist allerdings auch durchweg möglich, daß der elektrische Reiz allein die Störung in der Überleitungszeit hervorruft, was wir unten noch eingehend besprechen müssen.

Wie wir auf die Fahndung kryptogener Infekte in der Vorgeschichte großen Wert gelegt haben, so haben wir nicht minder große Mühe der *Erfassung kryptogener Infekte bei der klinischen Beobachtung* angedeihen lassen. Die Tonsillen, die Zähne wurden eingehend untersucht, ebenso die Blutsenkungsreaktion nach WESTERGREEN in fast allen Fällen ausgeführt, wobei wir wohl eine Verlangsamung, niemals aber eine Beschleunigung dieser Reaktion feststellen konnten; die Urinuntersuchungen, sowohl chemisch als auch morphologisch, waren in allen Fällen negativ ausgefallen.

Nach diesen Voruntersuchungen gilt dann das Hauptaugenmerk der *Kreislaufuntersuchung*. Herzvergrößerungen im Sinne einer Hypertrophie oder Dilatation habe ich nicht beobachten können, während BAADER einen derartigen Fall mit vorübergehender Herzdilatation beobachtet hat, ein Befund, der von GERSTNER und mir im Tierexperiment röntgenologisch bestätigt worden ist. Pathologische Herzgeräusche, abgesehen von ausgesprochen akzidentellen systolischen Geräuschen, sind nicht wahrzunehmen, die zweiten Herztöne über der Aorta und Pulmonalis zeigen stets gleichartige Qualität. Die Herzschlagfolge ist rhythmisch, aber in einem hohen Prozentsatz in Ruhe bereits beschleunigt, respiratorische Arrhythmie ist keine Seltenheit.

Insbesondere sind die *Kreislauffunktionsprüfungen* aufschlußreich und zeigen oft Störungen der Herzfunktion, die nicht hochgradig zu sein brauchen. Für den praktischen Gebrauch hat sich bei uns in Anlehnung an HOCHREIN und SCHEL-LONG die Prüfung von Puls, Blutdruck, Atmung, Vitalkapazität und Elektrokardiogramm vor und nach Belastung bewährt; sie ist sowohl klinisch als auch ambulant leicht durchführbar. Eine derartige Prüfung, die bereits eine Störung der Herzfunktion aufweist, sehen wir im Fall 92, den wir anschließend schildern:

	RR.	Puls	Atmung	Vitalkapazität
In Ruhe . . . . .	120/85	16, 17, 17, 17	20	4400
Nach Belastung . . . .	140/85	34, 33, 28, 25	28	3900
Nach 1 Minute . . . .	125/85	22, 19, 18, 17	24	4400

*Fall 92.* Willi K., 31 Jahre, Unfall 23. 5. 38. Spannung 380 Volt. Stromweg rechter—linker Arm. K. rutschte bei der Reparatur an einem Leitungsmast von der Leiter und griff dabei mit beiden Händen an den stromführenden Leitungsdraht. Verbrennungswunde am linken Oberarm. 4 Wochen nach dem Unfall starkes Druck- und Beklemmungsgefühl auf der linken Brustseite, Schmerzen im linken Arm mit Schwächegefühl. Befund: Herz klinisch, röntgenologisch und elektrokardiographisch o. B., PQ = 0,16 Sekunde vor und nach Belastung.

Die auffallendste Veränderung nach Belastung zeigt die Vitalkapazität, die eine Abnahme von 500 ccm erkennen läßt, während die höchst zulässige Abnahme nach HOCHREIN nur 300 ccm beträgt. Das Funktionselektrokardiogramm ergibt eine unverkürzte Überleitungszeit (s. unten). Eine stärkere Belastung, ein kurzer langsamer Lauf zusammen mit einem Kreislaufgesunden, ließ ebenfalls eine gewisse Funktionsschwäche hervortreten. Im Zusammenhang mit den typisch geschilderten Herzbeschwerden ist bei K. also die Anerkennung einer funktionellen Angina pectoris angebracht.

Eine ebenfalls pathologische Herzfunktionsprüfung sehen wir bei Fall 3, J. G., der in einer anderen Klinik erstmals beobachtet wurde:

	RR.	Puls	Atmung
In Ruhe . . . . .	150/80	24, 25, 24, 24	17
Nach Belastung . . .	185/90	28, 25, 32, 24	31
Nach 1 Minute . . . .	165/90	25, 24, 25, 25	30
„ 2 Minuten . . . .	160/85	25, 24, 24, 25	27
„ 3 „ . . . .	160/90	24, 25, 24, 25	25
„ 4 „ . . . .	155/85	25, 24, 24, 25	25
„ 5 „ . . . .	150/80	24, 25, 25, 24	23

Ich lege gerade diesen Untersuchungen großen Wert bei der Beurteilung der funktionellen Angina pectoris bei, bringen sie uns doch wesentliche Anhaltspunkte und große Erleichterung für die Beurteilung dieser Herzkranken besonders in Hinsicht auf die Ausschaltung von Simulanten. Der pathologische Ausfall der Prüfung ist aber nicht unbedingtes Erfordernis für die Anerkennung der funktionellen Angina pectoris electrica; denn bei vielen Unfällen dieser Gruppe findet eine Abweichung von der Norm nicht statt.

Die *Röntgenuntersuchungen* zeigen in der Regel völlig normale Herzfiguren, eine vorübergehende Dilatation (BAADER) wird man als durch den elektrischen Reiz entstanden anerkennen können. Durch die Röntgenuntersuchungen sind weiterhin klinisch nicht in Erscheinung tretende Lungen- oder Gefäßerkrankungen ausgeschlossen worden.

Einer besonderen Besprechung bedarf das *Elektrokardiogramm*, und zwar zunächst einmal das Ruhe-Elektrokardiogramm. Irgendwelche pathologischen Veränderungen in Ablauf des Ventrikelkomplexes, Verlängerungen der Systolendauer oder Verlängerungen der Überleitungszeit sind bei den Erkrankten dieser Gruppe nicht zu beobachten, das P mag in einigen wenigen Fällen etwas breit, gespalten, auch negativ sein, was vielleicht mit der beschriebenen Herzdilatation (Vorhof) in Zusammenhang steht. In vielen Fällen sind auch Brustwandableitungen angewandt, die keine Abweichungen von der Norm zeigen. Das Belastungs-Elektrokardiogramm hingegen kann geringe Veränderungen aufweisen, wenn wir nach SCHELLONG annehmen, daß die ausbleibende Verkürzung der Überleitungszeit nach Belastung als pathologisch anzusehen ist. Ich glaube, wir gehen nicht fehl, sie im Rahmen der Gesamtfunktionsprüfung zur Beurteilung mit heranzuziehen; im oben kurz skizzierten Fall 92 ist die Überleitungszeit nicht verkürzt. Ähnlich wie in diesem Falle sind in vielen anderen geringe Abweichungen von der normalen Herzfunktion, erkennbar aus der Herzfunktionsprüfung und dem Belastungs-Elektrokardiogramm, festzustellen. Ich habe deshalb bei der Zusammenstellung dieser Schäden in einer Gruppe mit der Bezeichnung „funktionelle Angina pectoris electrica“ zum Ausdruck bringen wollen, daß diese Erkrankungen vorwiegend auf reparablen Störungen der Kreislauf-funktion, nicht auf Schäden des Reizleitungssystems oder gar auf anatomischen Veränderungen des Herzmuskels beruhen. Eingehende Prüfungen sind nur in einem Teile der von mir untersuchten Erkrankungsfälle dieser Gruppe gemäß dem augenblicklichen Stande der Herzfunktionsprüfungen vorgenommen worden, Ich glaube nun, daß solche Funktionsstörungen in der Mehrzahl dieser Fälle vorliegen, was in der Regel noch durch die Vorgeschichte und durch die von dem Patienten geschilderten Beschwerden bestätigt wird; denn „eine noch so gute Funktionsprüfung verliert an Wert ohne eine gut aufgenommene Anamnese“ (SIEBECK).

Aber auch in Fällen, bei denen die Funktionsprüfungen keine Abweichungen ergeben, werden wir durch den Patienten selbst in die Lage versetzt, seinen Krankheitszustand als durch das elektrische Trauma bedingt aufzufassen. Dabei hilft uns weitgehend die technische Unfalluntersuchung. Die meisten Erkrankungen dieser Art gehören wohl der Unfallgruppe I an, bei der die gebräuchlichen Spannungen von 220 bis 110 Volt vorliegen und deren Stromstärken nicht wesentlich höher als 25 mA sind, so daß wir also eine direkte Schädigung des Reizleitungssystems als Unfallfolge nicht annehmen dürfen. Die Einwirkungsdauer ist in der Regel sehr kurz, kann aber auch bis zu Minuten betragen. Dem Stromweg ist besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden; er *muß* über das Herz gegangen sein, wenn überhaupt eine Störung anerkannt werden soll. Es geht nicht an, daß wir „nervöse“, oft stark aggravierte Beschwerden nach einer Elektrisierung von einem zum anderen Finger der gleichen Hand, also bei einem ganz kurzen über die Mittelhand gehenden Stromweg, und ebenso eine funktionelle Herzerkrankung oder ein noch schwereres Leiden wie Herzklappenfehler bei einer nur geringen Verbrennung durch einen Lichtbogen als Unfallfolge anerkennen, wie ich es selbst in ausführlichen Begutachtungen zu lesen Gelegenheit hatte. Es wird jedem Arzt möglich sein — er gibt damit keine Minderung seines Könnens zu —, einen elektrotechnisch vorgebildeten Fachmann zu Rate zu ziehen und durch ihn an Hand des auf S. 217 gezeigten Beispielles das technische Geschehen zu ermitteln. Dann können und dürfen wir den Angaben unserer Kranken Glauben schenken und ihre Erkrankung als Unfallfolge ansehen; denn Störungen in der Coronardurchblutung im Zusammenspiel mit der stets auftretenden Blutdrucksteigerung während der elektrischen Durchströmung des Organismus sind immer als Unfallfolge anzuerkennen. Es wird wohl auch vorkommen, daß Unfälle der Gruppe II bis IV lediglich Funktionsstörungen nach sich ziehen, wenn die Elektrisierung nur den Bruchteil von Sekunden gedauert hat, wie ich denn auf die Bedeutung der Einwirkungsdauer bereits oben eingehend hingewiesen habe. Bei der Erkennung des Stromweges hilft uns das Vorhandensein von frischen Strommarken (Abb. 16 und 17) oder Stromnarben; oft fehlen sie.

Wenn wir nun nach exakter klinischer und technischer Untersuchung unseres Patienten zu der Diagnose „funktionelle Angina pectoris electrica“ gekommen sind, so stehen wir jetzt vor der Frage, was nun mit ihm *therapeutisch* geschehen soll. Mit dem „Abspeisen“ durch eine Rente ist ihm nicht geholfen; das kann sogar in manchen Fällen zur Fixierung der Beschwerden führen. Deshalb halte ich eine intensive Behandlung in geschlossener Anstalt oder in einem Herzbad für erforderlich. In den meisten Fällen werden wir dabei mit Maßnahmen wie Bürst- und Vollmassagen, Arm- und Bein-Wechselbädern, Unter- und Überwassermassagen und Kohlensäurebädern auskommen, wenn auch die Digitalisbehandlung nicht ganz zu entbehren sein wird. Von Fall zu Fall wird auch erst eine Strophanthinbehandlung zum gewünschten therapeutischen Ziel führen, was dem Ermessen des behandelnden Arztes überlassen sein muß. Wesentlich ist vor allem die psychologische Behandlung gerade dieser Kranken, die wissen müssen, welche Schäden an ihrem Kreislauf vorhanden sind und daß diese durchaus heilbar sind. Denn die Prognose gerade dieser Gruppe ist als gut anzusehen; alle bisher vorliegenden Nachuntersuchungen haben sie bestätigt.

Bleibende Schäden sind eben Folge eines elektrischen Traumas, wie wir es auch in der Gruppe II sehen.



Abb. 16. Elektrische Strommarken: grauweißlich, derb, über das Hautniveau ragend, blasenähnlich, bei 2 und 3 mit hyperämischer Randzone und schmerzhaft. Unfall Dr. H., rechte Hand. (Sammlung PANSE.)



Abb. 17. Kleine, eben erkennbare Strommarken.

Deshalb halte ich es im Interesse unserer Patienten für unumgänglich, die Rentenfestsetzung auf unter 10% Erwerbsminderung vorzunehmen, um dem

Kranken auch dadurch die Geringfügigkeit seiner Erkrankung vor Augen zu führen. Es geht nicht an, was auch in den Gutachten ausdrücklich betont ist, lediglich auf Grund einer abweichenden Herzfunktionsprüfung bei normalem Ausfall aller klinischen Untersuchungen eine 40 proz. Unfallrente anzuerkennen<sup>1</sup>, wie es im Fall 3, aber auch in mehreren anderen Fällen geschehen ist. Wo kämen wir dann mit unseren Rentenpatienten hin! Ich halte aus diesen Gründen die Ablehnung einer Rente für gerechtfertigt und schlage ein Heilverfahren vor, das dem kranken Menschen völlige Wiederherstellung bringen wird und bringen muß. Das Ziel unseres ganzen ärztlichen Denkens und Handelns ist eben die „Heilung“ des kranken Menschen!

### VIII. Die organische Angina pectoris electrica.

Unter dem mir zur Verfügung stehenden Krankenmaterial (insgesamt 103 Erkrankungsfälle) befinden sich 17 Fälle, bei denen eine organisch bedingte Angina pectoris electrica klinisch, vorzugsweise elektrokardiographisch nachgewiesen und als elektrische Unfallfolge anerkannt ist. Wir unterscheiden hier: 1. Erkrankungen im Sinne einer Coronarinsuffizienz, 2. Erkrankungen im Sinne von Vorhofflimmern bzw. -flattern, 3. Störungen im Reizablauf.

#### a) Die hypoxämische Coronarinsuffizienz.

Wenn wir die kurze Skizze unserer physiologischen Ergebnisse überblicken, so können wir feststellen, daß gerade nach Durchströmungen, die über das Herz fließen, Herz- und Kreislaufstörungen entstehen, die zweifellos auch zu bleibenden Störungen führen können. Zur weiteren Erläuterung sei ein Tierversuch erwähnt, den ich im Rahmen von Strommessungen am Herzen durchführte:

Protokoll Nr. 501, 17. 10. 40, Katze, Mo-Pernoctonnarkose. Bleielektroden vordere rechte—vordere linke Extremität,  $40 \times 50,2$  mm; 220 Volt Spannung, 1,1 Ampere Stromstärke, Dauer der Durchströmung 6 Sekunden. Die Abb. 18 zeigt uns das Ekg. vor und nach dem Versuch; nach der elektrischen Einwirkung sind die Spannungswerte der R-Zacken von 0,16 mV auf 0,77 mV angestiegen, die ST-Linie beginnt weit oberhalb der isoelektrischen Linie, um bogenförmig in ein negatives T überzugehen (Aufnahme des Ekg. sofort nach dem elektrischen Schlag) (Abb. 18a und b).

Vergleichen wir dieses Tier-Elektrokardiogramm mit einem menschlichen Elektrokardiogramm, so finden wir ähnliche Befunde wie bei dem uns bekannten klinischen Bild der Coronarinsuffizienz, kombiniert mit Myokardinfarkt. Wenn auch makroskopisch ein Infarkt am Tierherzen nicht vorliegt (die mikroskopische Untersuchung ist noch nicht abgeschlossen), so ist zweifellos eine Coronarinsuffizienz unmittelbar nach der elektrischen Einwirkung zu erkennen. In unserem klinischen Material elektrischer Unfälle sind wir dem Bild der Coronarinsuffizienz 5mal begegnet; den charakteristischsten Befund zeigt der Erkrankungsfall des Wilhelm K., Fall 98 (Abb. 19).

*Fall 98.* Wilhelm K., 50 Jahre, el. Unfall 14. 10. 39. Spannung 15000 Volt Drehstrom, Großkraftwerk. Einwirkungsdauer 1 Minute. Stromweg Kopf—Rumpf—Gesäß. Am Kopf und am Gesäß sehr erhebliche Verbrennungen. Beschwerden: K. klagt, abgesehen von neurologischen Beschwerden, die uns in diesem Zusammenhang nicht interessieren, auch

<sup>1</sup> Es sei auch in diesem Zusammenhang auf SIEBECKS Arbeit: „Beurteilung und Behandlung Herzkranker“ hingewiesen, ebenso auf KOEPPEN: Ein Beitrag zur Beurteilung der Einsatzfähigkeit Kreislaufkranker. Münch. med. Wschr. 1940, Nr 24, 646.

über geringgradige Beschwerden von Engigkeitsgefühl auf der Brust und Herzklopfen. Befund: Herz: Grenzen regelrecht, Töne rein, leise, Aktion regelmäßig, nicht beschleunigt.

Herzfunktionsprüfung (da körperlich behindert, im Bett; Belastung: 10mal Aufrichten im Bett):

	RR.	Puls	Atmung	Vitalkapazität
In Ruhe . . .	115/75	72	16	2700
Nach Belastung	135/70	22, 21, 21, 21	18	2100
Nach 1 Minute.	120/65	19, 19, 18, 18	16	2500

Röntgenbefund: Zwerchfell bds. mäßig beweglich, hochstehend. Herz: liegende Form, etwas nach links verbreitert, Aorta von dem Alter entsprechender, nicht übermäßiger Schattenintensität,  $P = 0,1$  Sek.,  $PQ = 0,15$  Sek.,  $QRS = 0,06$  Sek., im absteigenden Schenkel geknotet, ST fast isoelektrisch, leicht gewellt.  $T_1 = 0,16$  mV,  $T_2 = 0,10$  mV,  $T_3 =$  isoelektrisch. Typisches Bild einer Coronarinsuffizienz. Klin. Diagnose: Coronarinsuffizienz, bedingt durch Elektroanfall (Abb. 19).

Die *Beschwerden* dieser Erkrankten werden im Gegensatz zu den Beschwerden, die wir bei unseren Patienten mit der funktionellen Angina pectoris sehen, wesentlich eindrucksvoller geschildert; sie klagen über die uns bekannte Herzangst, die anfallweise auftreten kann, häufig nach körperlichen Anstrengungen, verbunden mit starkem Herzklopfen, oft krampfartigem Zusammenziehen in der Herzgegend, Vernichtungsgefühl und Luftmangel, in der Regel direkt nach dem Unfall auftretend. In einigen Fällen, bei denen eine Bewußtlosigkeit nicht vorgelegen hat, haben wir so drastische Schilderungen über die elektrische Einwirkung erhalten, als ob uns die Sensationen wie das physiologische Geschehen in den Experimenten angegeben würden. So schildert L. (Fall 50) seine Beschwerden während der Elektrisierung folgendermaßen: Ein außerordentliches Engigkeitsgefühl des Brustkastens, als ob er in ein starres Gebilde verwandelt gewesen sei; der Schmerz habe, so lange als der elektrische Strom geflossen sei, angedauert (wohl der starke Muskelkrampf durch Reizung der peripheren Muskulatur); gleichzeitig habe er Luftmangel verspürt und das Gefühl der Erstickung gehabt (im Experiment der durch den Krampf der Brustmuskulatur und den erhöhten Bauchhöhlendruck entstandene Atmungsstillstand). Besonders interessant ist weiter, daß L. verspürt habe, daß das Herz vorübergehend ausgesetzt habe (Herzstillstand im Stromstärkenbereich II), um nach Beendigung der Durchströmung beschleunigt weiterzuschlagen (vgl. die Unregelmäßigkeit der Herzaktionen der Kurve, Abb. 11a, S. 229). Man muß bedenken, daß L. diese Schilderung von sich aus, ohne jede Beeinflussung gegeben hat. Gerade diese Angaben des L.

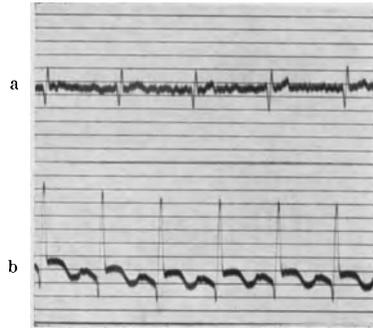


Abb. 18. Coronarinsuffizienz bei der Katze nach Einwirkung von 220 Volt Spannung, 1,1 Ampere Stromstärke, 6 Sekunden Dauer: a) vor dem elektrischen Schlag, b) nach dem elektrischen Schlag.

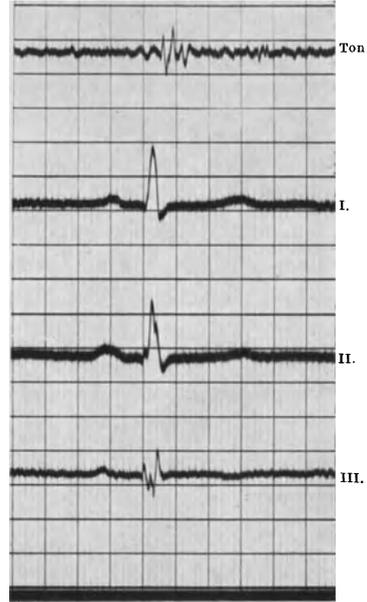


Abb. 19. Coronarinsuffizienz, Fall 98, S. 246.

sind für die Anerkennung der Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen wertvoll.

*Fall 50.* Walter L., 30 Jahre, el. Unfall 15. 3. 34. Spannung 220 Volt, Dauer der Einwirkung etwa 1 Minute. Unfallhergang: L. berührte mit der rechten Hand den Nulleiter, mit der linken Hand die Phase direkt. Er hing etwa 1 Minute an der Leitung, keine Bewußtlosigkeit, verspürte dabei sehr starke Atemnot, Druck auf der Brust und Stechen in der Herzgegend. Strommarken: rechter Daumen und Zeigefinger, linke Hand Innenfläche. Beschwerden: Anschließend an den Unfall Atemnot bei geringster Anstrengung, starkes Druckgefühl auf der Brust, Herzstiche und Herzklopfen. 8 Wochen nach dem Unfall dauerndes leichtes Herzklopfen bei geringster körperlicher Anstrengung, verbunden mit Schwindelgefühl, bei stärkeren körperlichen Anstrengungen stärkeres Herzklopfen, Atemnot, Angstzustände, Druckgefühl auf der Brust. Vorgeschichte: Stets gesund und arbeitsfähig. Befund: Kreislauffunktionsprüfung ergibt normale Werte. Ekg.: Typisches Bild für eine Coronarinsuffizienz. Frequenz 85, PQ = 0,16 Sek., Ventrikelkomplex in A<sub>2</sub> und A<sub>3</sub> geknotet, T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> über der isoelektrischen Linie abgehend, T<sub>3</sub> negativ.

Der *klinische Befund* ist in den vorliegenden Fällen gering: Die Herzfigur ist regelrecht, Geräusche über den Klappen sind nicht wahrnehmbar, die Herzaktion kann beschleunigt sein, der Blutdruck ist im Ruhestand normal. Die Herzfunktionsprüfung zeigt Funktionsstörungen, besonders typisch sind diese Funktionsstörungen in dem nachfolgenden Fall 56:

	RR.	Puls	Atmung	Vitalkapazität
In Ruhe . . . . .	120/80	20, 19, 19, 20	20	4300
Nach Belastung . . .	140/90	32, 30, 28, 28	24	3600
Nach 1 Minute . . . .	120/85	26, 23, 22, 22	20	3800

*Fall 56.* Klaus K., 27 Jahre, Unfall 19. 10. 37. Spannung 500 Volt Gleichstrom. Stromweg: linke Hand—rechte Hand—Erde. Einwirkungsdauer etwa einige Minuten. Keine Bewußtlosigkeit. Danach anfänglich starkes Zittern am ganzen Körper und Herzstiche, nervöse Übererregbarkeit. Befund: Herz: Grenzen regelrecht, Töne rein, Spitzenstoß im 4. ICR. in der Mammillarlinie, nicht hebend, Aktion regelmäßig, beschleunigt. RR. = 125/75 mm Hg. Röntgendurchleuchtung: Kein Anhaltspunkt für Herz- oder Lungenerkrankung. Ekg.: Coronarinsuffizienz.

Auf die Röntgenuntersuchung ist zwecks Sicherung der Diagnose ebenfalls großer Wert zu legen, um einen Herzklappenfehler oder eine vorzeitige Arteriosklerose bei Menschen mittleren Lebensalters auszuschließen, der größere Teil unserer Patienten dieser Gruppe ist freilich unter 40 Jahre alt gewesen.

Die *wertvollste Untersuchung* gerade dieser Erkrankungen, besonders auch in Hinsicht auf die Glaubwürdigkeit der angegebenen Beschwerden, ist die *elektrokardiographische*. Wir sehen das typische und klinisch bekannte Bild der Coronarinsuffizienz, wie es nicht nur bei der Coronarsklerose, sondern auch bei toxischen Schädigungen, z. B. bei Kohlenoxydvergiftungen, bei Anämien und bei der Sauerstoffmangelatmung zu finden ist. Diese Krankheitsbilder gehören im Zusammenhang mit den aufgezählten Beschwerden in das Krankheitsbild der Angina pectoris. Wir sehen oberhalb und unterhalb der isoelektrischen Linie abgehende ST-Linien, wir sehen geringe Spannungswerte T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> unter 0,25 mV bis zu isoelektrischem oder sogar negativem T und beobachten nach Belastung Verlängerungen der Überleitungszeit mit weitgehend abgeflachtem T oder sogar negativem T (Abb. 20, 21, 22).

Es erscheint mir notwendig, über das *Wesen der Coronarinsuffizienz* nach der elektrischen Einwirkung ein paar kurze Bemerkungen zu machen: Unter dem Begriff „Coronarinsuffizienz“ verstehen wir „Zustände, bei denen die Durch-

strömung des Coronarsystems mit dem Blutbedarf des Herzens nicht Schritt hält“; es besteht also im Herzmuskel ein Mißverhältnis zwischen Blutbedarf und Blutangebot. BÜCHNER unterscheidet „Coronarinsuffizienzen“ durch mechanische Erschwerung der Blutzufuhr zum Herzmuskel, durch verminderte Sauerstoffspannung im Blut und durch krankhafte Überlastung des Herzens. Von vornherein scheidet in unserer Erörterung die Coronarinsuffizienz durch mechanische Faktoren aus, es bleibt also nur die Wahl zwischen den beiden anderen Möglichkeiten. Bei dem elektrischen Reiz sehen wir nun 1. eine Atmungsbehinderung bis zum Atmungsstillstand, wodurch zweifellos, wie man es bei der Erstickung sieht, ein Sauerstoffmangel im Herzmuskel bedingt ist; 2. kommt es zum Herzstillstand, wodurch das bereits gestörte

Gleichgewicht zwischen  
Kohlensäure und Sauer-

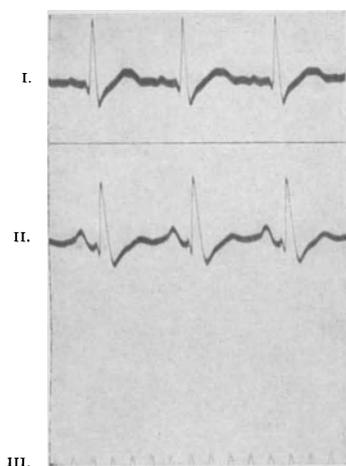


Abb. 20. Coronarinsuffizienz, Fall 99, Br. K., 37 Jahre, Unfall 29. 3. 29. Spannung 10000 Volt. Verbrennungen am rechten Fuß und linken Oberarm. Beschwerden: Kopfschmerzen, Schwindel, Herzklopfen, Ängstlichkeit. Befund: Leises systolisches Geräusch an der Herzspitze, RR. 170/110 mm Hg.

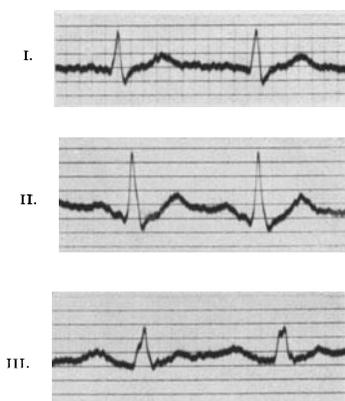


Abb. 21. Coronarinsuffizienz, Fall 9, K. K., 36 Jahre, Unfall Juni 1936. Spannung 220 Volt, Einwirkungs-dauer kurzzeitig, Stromweg: rechte - linke Hand. Beschwerden: Kurze Bewußtlosigkeit, starkes Herzklopfen, zeitweise Stiche auf der Brust, Schwächeanfälle. Befund: Herz o. B. RR. 130/75 mm Hg.

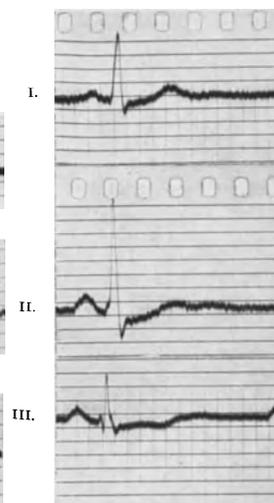


Abb. 22. Coronarinsuffizienz, Fall 55, A. Sch., 47 Jahre, Unfall 19. 7. 35. Spannung 1000 Volt, Stromweg: rechte Hand - Erde. Beschwerden: Sofort innere Unruhe, nach 7 Wochen Herzstiche, Atemnot. Befund: Herz: Aktion etwas beschleunigt, sonst o. B. RR. 135/85 mm.

stoff im Blut zugunsten eines erhöhten Sauerstoffmangels verschoben wird; 3. tritt stets eine sehr erhebliche Blutdrucksteigerung auf, die im Zusammenwirken mit den beiden zunächst genannten Faktoren die Durchblutung der Herzkranzgefäße ungünstig beeinflußt. Wir müssen also die Coronarinsuffizienz nach elektrischen Reizen als durch Sauerstoffmangel bedingt, als *hypoxämische Form* der Coronarinsuffizienz, auffassen; sie ist in der Regel geringfügiger und reparabler Natur, da der elektrische Reiz nur sehr kurzfristig einwirkt. Ein sehr schönes Beispiel einer derartigen experimentell hypoxämischen Coronarinsuffizienz zeigt uns die Abb. 18.

Die *Prognose* der Schädigung ist als *günstig* anzusehen, da im Gegensatz zu den bekannten hypoxämischen Coronarinsuffizienzen bei Anämien, Kohlenoxydvergiftungen oder Sauerstoffmangelatmung in großen Höhen die schädigende Einwirkung nur ganz kurzfristig, maximal nach unseren experimentellen Unter-

suchungen 30 Sekunden, andauern kann. Nachuntersuchungen unserer klinischen Fälle bestätigen unsere Auffassung; denn nur Fall Otto B., Nr. 49, hat bei Nachuntersuchungen etwa den gleichen Befund klinisch wie elektrokardiographisch gezeigt, was aber auch durch die berufsmäßig bedingte körperliche Inanspruchnahme des Patienten bedingt sein kann.

*Fall 49.* Otto B., 41 Jahre, Unfall am 5. 8. 33. Spannung 500 Volt gegen Erde, Stromweg: Hand zu Hand, Einwirkungsdauer: Kurzer Schlag. Unfallhergang: Beim Ausschalten der Maschine (Nietenwärmer mit Hochspannungsleitung) erhielt B. einen starken Schlag, wonach er zusammenbrach. Er sei etwa 4 Stunden bewußtlos gewesen. Bei dem Unfall stand er mit Holzpantoffeln, die naß waren, auf nassem Boden. Strommarken am linken Daumen. Beschwerden: Seit Unfall krampfartige Schmerzen mit Beklemmungsgefühl in der Herzgegend, die langsam zunehmen und etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde andauern, besonders nach Anstrengungen, aber auch nachts auftretend, außerdem Übererregbarkeit und Unruhe, schlechter Schlaf. Befund: Herz: Grenzen nicht verbreitert, Töne rein, leise, keine Geräusche, Aktion regelmäßig. Herzfunktionsprüfung: Gewisse Unterfunktion des Kreislaufes. Ekg.: Normalrhythmus, Frequenz 61, Linkstyp, PQ = 0,18 Sek., QRS = 0,3 Sek.,  $T_1 = 0,217$  mV,  $T_2 = 0,24$  mV,  $T_3 =$  negativ. Zwischenstück in  $A_1$  und  $A_2$  bogenförmig über der isoelektrischen Linie abgehend (Abb. 23).



Abb. 23. Coronarinsuffizienz, Fall 49, S. 250.

Was ich hier schon kurz berühren möchte, ist die *Bedeutung der Anamnese* bei allen diesen und auch den folgenden Herzerkrankungen, wenn wir sie als elektrische Unfallfolge ansehen; ich gehe im Kap. IX und X hierauf noch näher ein und habe alle Erkrankungsfälle, bei denen wir bereits zur Zeit des Unfalles eine Herzerkrankung annehmen müssen, gesondert und getrennt behandelt. Bei dem Studium vieler und zwar gerade elektrischer Unfälle fällt immer wieder auf, daß oft schwere Infekte, wie z. B. Gelenkrheumatismus, bei der Erörterung der Herzscheidungen nicht berücksichtigt werden.

Ferner ist zu beachten, daß diese und die unter b) und c) folgenden Erkrankungsfälle bei Unfällen mit Spannungen unter 500 Volt, also Unfällen, die in den oben kurz skizzierten Stromstärkenbereich II gehören, und mit sehr hohen Spannungen über 1000 Volt, die mithin in den Stromstärkenbereich IV gehören, vorkommen. Auch hier konnten wir an Hand unserer physiologischen Untersuchungen Herzscheidungen bis zum Herzstillstand wahrnehmen. Daß bei allen diesen Unfällen eine Herzdurchströmung vorgelegen hat, braucht wohl nicht besonders hervorgehoben zu werden und geht aus meinen Ausführungen zur Genüge hervor. Über die erforderlichen Heilmaßnahmen sei im Zusammenhang am Ende dieses Kapitels gesprochen. Die bisher bekannten anatomischen Untersuchungsergebnisse habe ich schon oben verwertet; es sei hier nur noch kurz bemerkt, daß wir alle Tierherzen mit im Experiment gesetzten Schäden anatomisch eingehend untersucht haben, aber bisher ähnliche Befunde, wie sie BÜCHNER bei der hypoxämischen Coronarinsuffizienz beschreibt, nicht haben finden können. Ich bin der Auffassung, daß die kurzfristige elektrische Schädigung vielleicht keine anatomischen Läsionen im Herzmuskel setzt.

## b) Vorhofflimmern und -flattern.

Wie schon oben erwähnt, hat JACKSCH-WARTENHORST den ersten Fall elektrisch bedingten Vorhofflimmerns beobachtet. Wir können aus unserem klinischen Material 5 Erkrankungsfälle hinzufügen, die zweifellos nach gewissenhafter Prüfung auf das elektrische Trauma zurückgeführt werden müssen. Ähnlich wie im Fall von JACKSCH-WARTENHORST handelt es sich in einem unserer Fälle (Fall 47) um einen bis zum Unfall völlig gesunden *jungen* Menschen im Alter von 30 Jahren; aber auch die übrigen Patienten sind mit Ausnahme unseres Falles 53 (48 Jahre alt) Menschen unter 40 Jahren, bei denen nach dem klinischen Befund eine andere Ursache als die des elektrischen Traumas auszuschließen ist.

*Fall 53.* Karl R., 48 Jahre, el. Unfall Jan. 1929. Spannung 220 Volt, Stromweg: rechte Hand—linke Hand. Unfallhergang: R. berührte mit der rechten Hand die Frontscheibe eines älteren Amperemeters (40 Ampere, 620 Volt), mit der linken Hand hat er sich beim Bücken an dem Eisengeländer des Maschinenhauses festgehalten. Er bekam einen gewaltigen

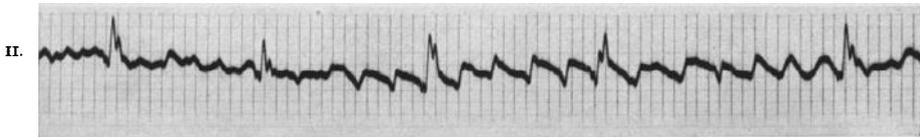


Abb. 24. Vorhofflimmern, Fall 53, S. 251.

Schlag auf die linke Brustseite und ist nach vorn auf Knie und Hände hingeschlagen. Keine Bewußtlosigkeit, starkes Angstgefühl, keine Brandwunden. Nach  $\frac{1}{2}$  Jahr zunehmende, anfallsweise auftretende Herzbeschwerden. Befund: Herz etwas nach links verbreitert, Aktion stark beschleunigt, Töne rein, Aktion unregelmäßig. Puls unregelmäßig. Ekg.: Vorhofflimmern (Abb. 24).

Die *Beschwerden* dieser Patienten sind denen der ersten Zusammenstellung unter a) sehr ähnlich, sie klagen über Druckgefühl auf der Brust, Kurzatmigkeit, „Wogen und Wühlen“ des Herzens, oft lediglich über anfallsweises Auftreten von Herzklopfen; auch Angstzustände werden angegeben, aber nicht so regelmäßig wie bei den Patienten unter a).

Der *klinische Befund* weist bereits auf das Vorhandensein einer Rhythmusstörung hin; der Puls und die Herzaktion sind stark beschleunigt und unregelmäßig, Geräusche sind am Herzen nicht nachweisbar, in dem einen oder dem anderen Fall kann eine geringe Herzverbreiterung nach links perkutorisch festgestellt werden, Blutdruck ist im Bereich der Norm, die Herzfunktionsprüfungen weisen in der Regel auf Funktionsstörungen hin, wobei uns gerade die Bestimmung der Vitalkapazität im Zusammenhang mit der Registrierung von Atmung und Blutdruck wertvolle Hilfe leistet. Herzfunktionsprüfung Fall 47:

	RR.	Puls	Atmung	Vitalkapazität
In Ruhe . . . . .	145/80	17, 18, 17, 17	19	4500
Nach Belastung . . .	175/90	24, 24, 23, 23	25	3700
Nach 1 Minute . . . .	150/85	18, 17, 17, 18	20	4100

*Fall 47.* Gustav M., 30 Jahre, el. Unfall 22. 7. 39. Bei der Reparatur eines Ölschalters (15000 Volt Drehstrom) ist M. ausgerutscht und mit stromführenden Teilen in Berührung gekommen. Strommarken am linken und rechten Arm. Dauer der Berührung nur momentan, ist danach bewußtlos umgefallen. Etwa 3 Wochen nach dem Unfall seien die jetzigen Beschwerden aufgetreten: Druckgefühl auf der Brust, Luftmangel verbunden mit Angstgefühl

und innerer Unruhe. Vorgeschichte: Keine Erkrankungen. Befund: Herz: Grenzen nicht verbreitert, Töne rein, 2. AT. = 2. PT. Röntgenbefund: Herz in regelrechten Grenzen, nach rechts etwas stärker abgerundet, Herz hinterwand o. B., kräftige Pulsation, Aorta von regelrechter Schattenintensität. Ekg.: Vorhofflimmern mit Kammertachykardie (Abb. 25). Die Nachuntersuchung bereits nach 4 Wochen zeigt nicht mehr den geringsten von der Norm abweichenden Befund.

Die Röntgenuntersuchungen zeigen im allgemeinen keine pathologischen Abweichungen, in dem einen oder anderen Fall vielleicht eine geringe Verbreiterung nach links. Ich halte die Röntgenuntersuchungen einschließlich Herzaufnahmen für unbedingt erforderlich, um einen objektiven Beweis in den Händen zu haben, daß ein Klappenfehler mit Sicherheit ausgeschlossen ist. Auch gibt uns der Durchleuchtungsbefund Aufschluß über den Zustand der großen Gefäße,



Abb. 25. Vorhofflimmern, Fall 47, S. 251.

insbesondere der Aorta; denn schon das Vorhandensein einer Aortensklerose erschwert die Unfallzusammenhangsfrage; der Erkrankungsfall gehört sodann zu jenen, die wir unter IX besprechen.

Das Elektrokardiogramm zeigt in den vorliegenden Fällen einen schnellen Typ von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern.

Es ist in den meisten

Fällen in kürzester Zeit, oft bereits nach Tagen, nicht mehr nachzuweisen; nur in einem Fall (Fall 48) ist das als Unfallfolge anerkannte Vorhofflimmern noch nach Jahren festzustellen:

*Fall 48.* Friedrich G., 37 Jahre, el. Unfall 28. 11. 25. Spannung 500 Volt, Einwirkungsdauer etwa  $1\frac{1}{2}$  Minuten, Stromweg: rechte Hand—Rumpf—Erde. Beschwerden nach dem Unfall: Krampf in der rechten Körperseite, besonders in der Herzgegend, Beklemmungsgefühl und Kurzatmigkeit bei körperlicher Belastung, Mattigkeit, Hitzegefühl, Schweißausbrüche. Befund: Herz: Grenzen etwas nach links verbreitert, zeigt eine von der Atmung unabhängige Irregularität, Töne rein, Puls regelmäßig. Röntgenbefund: Herz nach links verbreitert und stark gerundet, Herzbucht tiefer als normal, Herz hinterwand o. B., Aorta von regelrechter Schattenintensität. Ekg.: In allen Ableitungen Vorhofflimmern, QRS = 0,06 Sek., Nachuntersuchung 1927 und 1935 zeigen den gleichen klinischen und elektrokardiographischen Befund (Abb. 26).

Auf das Zustandekommen des Vorhofflimmerns und -flatterns im Anschluß an einen elektrischen Reiz sei noch kurz eingegangen. Bekannt ist, daß man durch Faradisieren der Vorhöfe Vorhofflimmern experimentell erzeugen kann; schon die bloße Berührung der Vorhöfe genügt dazu. Wir können deshalb annehmen, daß auch der technische Strom Vorhofflimmern durch direkte Einwirkung auf die Vorhöfe erzeugt, wobei das His'sche Bündel nicht mehr in der Lage ist, diese frequenten Reize fortzuleiten, und wobei es dann zur unregel-

mäßigen Schlagfolge der Kammern kommt. Dies stützt ebenfalls unsere Auffassung und unsere physiologischen Untersuchungen, nach denen wir die elektrische Schädigung als direkten Reiz des so komplizierten Reizleitungssystems des Herzens erklären (vgl. auch S. 258). Allerdings habe ich bisher im Tier-



Abb. 26. Vorhofflimmern, Fall 48, S. 252.

experiment Vorhofflimmern oder -flattern durch technischen Wechselstrom nicht erzeugen können, eine Tatsache, die wohl erwähnenswert ist, aber nicht gegen die elektrische Ätiologie des Vorhofflimmerns beim Menschen spricht. Zeigt doch gerade der Fall von JACKSCH-WARTENHORST, daß das Vorhofflimmern direkt im Anschluß an den elektrischen Unfall aufgetreten war.

### c) Störungen des Reizablaufes.

Mit Hilfe mittlerer Stromstärken zwischen etwa 25 und 80 mA gelingt es im Tierexperiment kurvenmäßig (Carotis-Femoralis-Druck) und am eröffneten Thorax einen Herzstillstand, der bis zu etwa 30 Sekunden andauern kann, sowie Störungen im Elektrokardiogramm (sofort nach dem elektrischen Schlag aufgenommen) im Sinne von Rhythmusstörungen mit Veränderungen im Reizablauf aufzuzeichnen (Abb. 27 a und b).

Protokoll Nr. 56, Hund, Mo-Pernoctonnarkose. Elektroden: Kopf—rechte hintere Extremität; 110 Volt Spannung, 40 mA Stromstärke, Dauer der Durchströmung: 1. Schlag 1 Sek., Ekg. zeigt keine Veränderungen. Nach völliger Beruhigung 2. Schlag

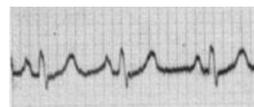


Abb. 27 a.

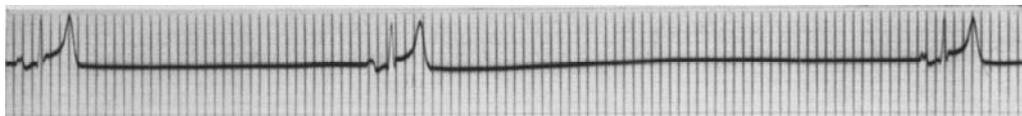


Abb. 27 b. Tierversuch Hund 56, a) vor dem Versuch in tiefer Mo-Pernoctonnarkose, b) nach elektrischer Einwirkung 110 Volt, 40 mA, 10 Sekunden: partieller sinuaurikulärer Block.

von 110 Volt, 40 mA, 5 Sek., im Ekg. ebenfalls keine nachweisbare Schädigung. Nach abermaliger Beruhigung 3. Schlag von 110 Volt, 40 mA, 10 Sek., diese immerhin sehr erhebliche elektrische Einwirkung, bei der sowohl die Atmung verkrampft als auch das Herz zum Stillstand gekommen war, zeigte nach Ausschaltung des elektrischen Stromes eine schwere Störung im Ekg., bei der innerhalb der langen Vorhofpause weder eine rechtzeitig noch eine vorzeitig auftretende Vorhofzacke sichtbar war; es handelt sich demnach um einen partiellen sinuaurikulären Block (Abb. 27).

Es ist deshalb zu erwarten, daß auch nach elektrischen Unfällen ähnliche Befunde festgestellt werden können. Außer den oben aus der Literatur erwähnten Fällen sind uns 5 Verunglückte begegnet, bei denen wir Veränderungen

der Überleitungszeit, Veränderungen (Knotungen im absteigenden Schenkel und Deformierungen) von QRS, Verlängerungen der Systole und gehäufte Extrasystolen beobachten konnten.

Als besonders eindrucksvoller Fall sei der am 24. 4. 30 verunglückte K. (Fall 51) erwähnt, bei dem nach dem Elektrokardiogramm eine Schädigung im Sinne eines gestörten intraventrikulären Reizablaufes vorliegt. Seine Erkrankung ist für die Beurteilung deshalb so außerordentlich interessant, weil der Patient sehr oft nach längst abgeklungenem Befund wegen angeblich erneuter und nicht nachlassender Beschwerden untersucht wurde.

*Fall 51.* Johann K., 40 Jahre, el. Unfall 25. 4. 30. Vorgeschichte: Am 25. 4. 30 erlitt K. einen elektrischen Unfall, wobei er mit einer Leitung von 600 Volt Spannung mit beiden Händen in Berührung kam und angeblich  $2\frac{1}{2}$  Minuten der Strom durch seinen Körper hindurchging. Es bestanden anfänglich Strommarken an den Händen, die bald völlig abgeheilt waren. Pat. konnte nach dem Unfall noch einige Tage weiterarbeiten und begab sich erst am 28. 4. 30 wegen Herzbeklemmung in ärztliche Behandlung. Am 31. 5. 30 nahm er seine Tätigkeit wieder auf, meldete sich jedoch am 1. 8. 30 erneut wegen stechender Schmerzen in der Herzgegend krank. Seine Wunden an den Händen sind innerhalb 4 Wochen geheilt, ein pathologischer Befund am Herzen war nicht nachzuweisen (kein Ekg.). Eine klinische Beobachtung vom 2.—4. 10. 30 ergibt das Vorliegen einer objektiv nachweisbaren organisch bedingten Herzerkrankung, welche als Unfallfolge aufzufassen ist. Befund: Herz: Grenzen der Norm entsprechend (rechts =  $2\frac{1}{2}$  cm, links =  $9\frac{1}{2}$  cm von der Mittellinie, relative Dämpfung). Der Spitzenstoß ist im 5. ICR. an normaler Stelle, einwärts der Mammillarlinie eben fühlbar. Die Herztöne sind rein, Aktion regelmäßig, keine Akzentuation der 2. Töne. Puls 60, gut gefüllt und gespannt. RR. 110/70 mm Hg. Thoraxdurchleuchtung: Lungenfelder hell, keine Herdschatten. Zwerchfell beiderseits glatt und gut beweglich. Herz in normalen Grenzen und normal konfiguriert. Aorta o. B. Herzfunktionsprüfung: Puls 60, nach 10 Kniebeugen 96, nach  $\frac{1}{2}$  Minute 58 Schläge. Kein Auftreten von Atemnot. Puls dauernd völlig regelmäßig. Ekg.: Abl. 1: Hauptschwankungen nach unten gerichtet (tiefes S), große diphasische Nachschwankung. Abl. 2: Negatives T, ST-Segment leicht bogenförmig. Abl. 3: Nachschwankung diphasisch. Rechtstyp des Kammer-Ekg. Überleitungszeit PQ = 0,14 Sek., Frequenz 67 pro Minute, Systolendauer 0,5 Sek. (also verlängert, höchste erlaubte Dauer der Systole 0,41 Sek.). Diagnose: Störung der intraventrikulären Reizleitung (Abb. 28). Die Erwerbsminderung wird auf  $66\frac{2}{3}\%$  geschätzt. Schon bei der Nachuntersuchung am 10. 1. 31 war eine Besserung des Herzbefundes deutlich nachzuweisen, so daß die Erwerbsminderung auf 40% herabgesetzt wird. Eine Nachuntersuchung am 21. 3. 33 nimmt eine Erwerbsminderung von nur noch 20% wegen der geringen elektrokardiographischen Veränderungen an. Wegen der Herabsetzung der Rente wurde von K. Berufung eingelegt mit der Begründung, daß seine Herzbeschwerden nicht besser geworden seien. Schon nach geringsten Anstrengungen verspüre er Herzbeschwerden mit heftigen Schmerzen; sie beständen in Stichen und Herzklopfen; die Stiche seien in der linken Brustseite vorn und hinten, sie träten nach Anstrengungen, aber auch in der Ruhe auf; beim Bücken würde es ihm schwarz vor den Augen, und er bekäme Schwindelanfälle, er könne auf der linken Seite nicht liegen und schlafe dadurch schlecht. Sein Versuch, wieder zu arbeiten, sei mißglückt. Sein Appetit sei schlecht, sein Gewicht habe etwas zugenommen. Beim Gehen müsse er häufig wegen Herzklopfens stehenbleiben und sich ausruhen. Er fühle sich im ganzen sehr matt. Die erneute klinische Untersuchung läßt einen krankhaften Befund nicht erkennen, auch das Ekg. zeigt nun völlig normalen Reizablauf.

Über die Sensationen des Unfalles selbst vermag K. keine Angaben zu machen, da er bewußtlos war; er gibt jedoch an: Sobald er zum Bewußtsein zurückgekehrt war, habe er Herzbeschwerden gehabt, die vorwiegend in stechenden Schmerzen und Herzklopfen bestanden hätten; er habe 2 Tage nach dem Unfall mit seiner Arbeit aufhören müssen; Angstgefühl habe er nicht verspürt. Wir sehen überhaupt bei diesen Erkrankungen das Gefühl der Herzangst gar nicht so stark

ausgeprägt wie bei den zuerst beschriebenen Fällen der organisch bedingten Angina pectoris. Die Beschwerden dieser Kranken, die sie fast anhaltend bedrücken, sind lediglich Herzschmerzen, gepaart mit Herzstichen und Herzklopfen, gelegentlich auch etwas Angstgefühl; nur in einem Fall (Fall 59) handelt es sich um ausgesprochene Herzangst. Diese Herzbeschwerden sind oft mit nervösen Störungen verbunden, wie Kopfschmerz, allgemeine Schwäche, Schwindelgefühl, Übererregbarkeit oder Schwäche in den Beinen. Gerade diese nervösen Symptome sind bei diesen 6 Erkrankungsfällen besonders ausgeprägt und überdauern auch die in den meisten Fällen objektiv nachgewiesenen Schäden, worauf ich bei der Besprechung der Behandlung noch zurückkommen werde. Bei der-

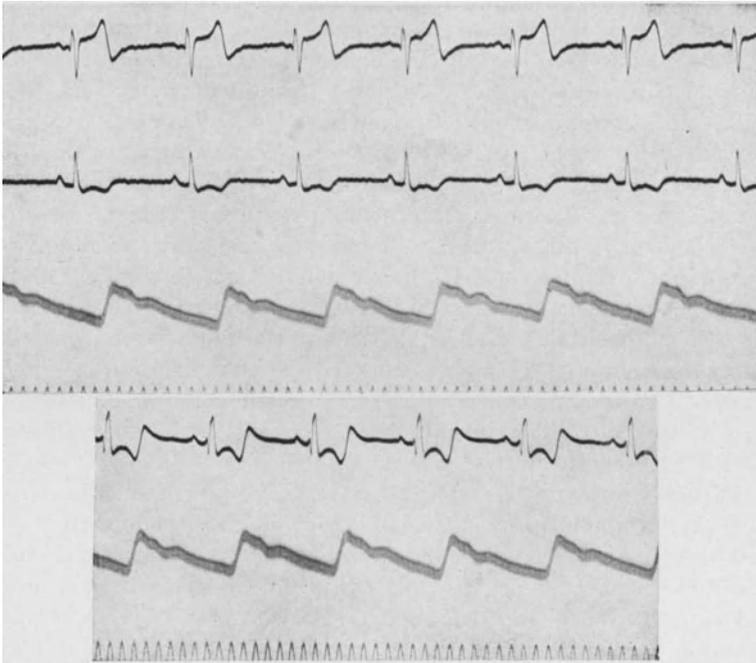


Abb. 28. Reizleitungsstörung nach elektrischem Unfall, Fall 51.

artigen Erkrankungsfällen bemerken wir oft, daß die Patienten als Simulanten angesehen werden; wir müssen aber mit BOHNENKAMP den erforderlichen Ernst bei der Untersuchung dieser Kranken walten lassen und „vielerorts noch bei der Bewertung rein subjektiver, mehr oder minder mißlicher Gefühle von seiten des Herzens umlernen“.

Die *Vorgeschichte* dieser Patienten, die, wie auch in allen früheren Fällen eingehend geprüft worden ist, weist keine Besonderheiten auf; allerdings sehen wir, daß einige dieser Patienten auch vor dem Unfall von Zeit zu Zeit leichte allgemein nervöse Beschwerden gehabt haben.

Das *klinische Bild* dieser Kranken ist durch elektrokardiographische Befunde gekennzeichnet, die in Störungen des Reizablaufes bestehen. Die Überleitungszeit kann oft erst nach Belastung verlängert sein, im QRS-Komplex können Deformierungen oder Knotungen vorliegen mit und ohne Veränderungen der

ST-Linie, die Systolendauer kann verlängert sein, auch gehäufte Extrasystolen kommen vor. Diese Untersuchungsergebnisse werden ergänzt und vervollständigt durch Funktionsprüfungen, die von der Norm abweichen; oft ist eine ziemlich ausgeprägte Übererregbarkeit des Gefäßsystems, eine erhöhte Vasolabilität zu beobachten, wie sie in den Fällen mit Vorhofflimmern oder Coronarinsuffizienz nicht vorliegt. Die übrigen klinischen Befunde lassen keine Abweichungen erkennen; Herzverbreiterungen sind weder klinisch noch röntgenologisch erkennbar gewesen. Geräusche über den Herzklappen sind nicht zu erwarten, auch nur als akzidentelle in 2 Fällen beobachtet, die Herzaktion ist allerdings stets beschleunigt gewesen. Daß irgendwelche andere Erkrankungen der inneren Organe oder auch des Herzens auszuschließen sind, versteht sich von selbst. Dekompensationserscheinungen von seiten des Herzens konnte ich in keinem einzigen Falle nachweisen, was in bezug auf die Einsatzfähigkeit dieser Erkrankten nicht ohne Bedeutung ist. Auch die Urinuntersuchungen, insbesondere die Urobilin- und Urobilinogenproben, sind in allen Fällen negativ ausgefallen.

Die *Unfalluntersuchung* läßt bei allen Erkrankungsfällen einen *Stromweg* erkennen, der über das Herz führt, ein für die Anerkennung elektrischer Herzschäden unbedingt notwendiges Postulat. Die Spannungen liegen zweimal bei 220 Volt, einmal bei 600 Volt Wechselstrom, während sich der Unfall in den 3 übrigen Fällen (Unfallgruppe II) an der Hochspannungsleitung (Spannung 10 kV, Unfallgruppe IV) abgespielt und auch noch Verbrennungen, allerdings nicht allzu schweren Grades, nach sich gezogen hat. Aus letzterem ergibt sich, daß die Einwirkungsdauer zweifellos eine sehr kurzfristige gewesen ist, wie wir es auch in den ersten 3 Fällen annehmen müssen; sie hätte unter ungünstigen Bedingungen (sehr niedriger Übergangswiderstand) zweifellos tödlich gewirkt. Der Verunglückte ist geneigt, die Dauer jedes Unfalles für viel länger zu halten, als er in Wirklichkeit gewesen ist. Es soll ihm daraus kein Vorwurf der ungenauen Angaben gemacht werden; es ist eben rein psychologisch verständlich, wenn er die Dauer des Erlebnisses überschätzt. ALVENSLEBEN hat sich in mehreren Fällen die Mühe gemacht, am Unfallort selbst die Einwirkungsdauer zu bestimmen, und zwar in der Weise, daß er mit einer Stoppuhr die von Kameraden durchgeführten Rettungsmaßnahmen vom Eintritt des Unfalles bis zur Befreiung vom Unfallort oder zum Abschalten der betreffenden Leitung kontrollierte. Er stellte dabei fest, daß in den von ihm geprüften Fällen die Durchströmungszeit stets eine wesentlich kürzere gewesen ist, als die Einwirkungsdauer von den Verunglückten selbst oder von ihren Arbeitskameraden empfunden worden ist.

Die *Arbeitsfähigkeit* ist nach dem Unfall bei Auftreten derartiger Erscheinungen zunächst stets erheblich eingeschränkt; sämtliche Verunglückten, unbeschadet der uns hier nicht interessierenden Verbrennungen, melden sich krank und erbitten vom Arzt Klärung ihrer Erkrankung und Hilfe. Leider ist in den meisten Fällen zunächst eine eingehende Untersuchung versäumt worden, und auch die Behandlung besteht oft nur im Aufschreiben irgendeines wahllos herausgegriffenen Herzpräparates oder Beruhigungs- oder Stärkungsmittels. Es liegt jedoch nicht nur im Interesse der Verunglückten selbst, sondern im Interesse des Volksganzen, daß diese meist gut vorgebildeten und so dringend in allen Wirtschaftszweigen benötigten Facharbeiter, die bis zum Unfall gesund waren,

einer intensiven Behandlung zugeführt werden, um ihnen Gesundheit und Arbeitsfreudigkeit wiederzugeben. Gerade bei diesen Kranken gibt es Begutachtungen, die zu oft monatelang dauernden Meinungsverschiedenheiten der einzelnen Gutachter führen und die so nötige Behandlung ungebührlich verschleppen. Statt dessen ist dringend geboten, sofort eine ordnungsmäßige Untersuchung, bei der nun einmal das Elektrokardiogramm unbedingt erforderlich ist, durchzuführen und eine intensive klinische oder Bäderbehandlung in geschlossener Anstalt vorzunehmen; dies gilt, wie ich schon oben erwähnte, auch für die funktionelle Angina pectoris electrica. Wenn nach der Behandlung alle Erscheinungen abgeklungen sind, soll dem Verunglückten eine Rente nicht mehr gegeben werden, da er als voll arbeits- und einsatzfähig zu gelten hat. Das Rentensystem führt nur zu einer ständigen Erinnerung des Patienten an sein Leiden und weckt in ihm das Verlangen nach Unterstützungen, nur um nicht auf etwas zu verzichten oder gar der Berufsgenossenschaft etwas schenken zu müssen. Ein Vergleich seiner Leistungsfähigkeit mit der von Menschen in den freien Berufen, die an ähnlichen Erkrankungen litten und keine Rente zu beanspruchen haben, bestätigt die Richtigkeit dieser Auffassung. Aufgabe der Berufsgenossenschaft ist es, Heilfürsorge so lange zu gewähren, bis der Verunglückte wieder voll einsatzfähig und gesund ist; dann ist jede Rente überflüssig.

Bei uns hat sich die *klinische Behandlung* gegenüber der ambulanten Behandlung durch einen praktischen Arzt als nutzbringender erwiesen. Letzterem steht die Aufgabe zu, die vorläufige Diagnose zu stellen, den Verunglückten über die zu erwartenden Schäden aufzuklären und nach erfolgter Heilbehandlung die Nachbehandlung zu übernehmen, bei der er auch seinem Patienten die erforderlichen Angaben über die Art seiner Krankheit machen muß. Wir beginnen die Behandlung mit absoluter Bettruhe, verbunden mit Strophanthingaben von 0,25 bis 0,5 mg, in jüngster Zeit kombiniert mit Embran; manche empfehlen auch eine gleichzeitige Behandlung mit Calcium-Helpin oder Glucadenose, wenn sie uns auch einen besonders erkennbaren Erfolg nicht gebracht hat. Sehr wertvoll ist jedoch, sofort mit Bürstmassagen zu beginnen, die je nach Zustand zu Ganzmassagen, später auch zu Über- und Unterwassermassagen ausgedehnt werden. Allmählich lassen wir den Patienten aufstehen, sowie an der Morgen- und Abendgymnastik der übrigen Kreislaufkranken teilnehmen; gegen Ende der Behandlung setzen wir ihn zu leichter Arbeit, Garten-, Haus-, Holzarbeit an, oft auch in unserer technischen Werkstatt, um seine Leistungsfähigkeit zu prüfen. Die Patienten gehen gern und freudig mit dieser Behandlungsmethode mit. Vor allem ist es angebracht, den Verunglückten die Art ihrer Erkrankung klarzumachen und ihnen auseinanderzusetzen, daß irgendwelche Folgeerkrankungen nach den bisherigen Kenntnissen der elektrischen Unfälle nicht zu erwarten sind. Diese Heilfürsorge führt in den meisten Fällen zu einem vollen Erfolg, abgesehen von jenen Patienten, die um jeden Preis eine Rente herausschlagen wollen und unbelehrbar sind. Allerdings haben wir mit den bei uns behandelten Patienten keine Schwierigkeiten gehabt.

Die *Erwerbsminderung* dieser Kranken nach Abschluß des Heilverfahrens und nach Abklingen aller klinischen Symptome liegt zweifellos unter 10%, so daß ihnen eine Rente nicht zusteht. Bei den Fällen, in denen die objektiven Befunde und die Beschwerden wohl gebessert sind, aber sich wiederholen (z. B.

Fall 49, Otto B., oder Fall 48, Friedrich G.), haben wir eine Unfallrente anerkannt, die je nach Einschätzung der Einsatzfähigkeit zwischen 20 und 40% liegt. Auch in diesen Fällen halten wir die Wiederholung der klinischen Behandlung für notwendig, wofür wir bei den Berufsgenossenschaften, den Eisenbahnverwaltungen oder anderen Versicherungsträgern stets großes Verständnis gefunden haben.

Wenn ich bereits bei der Besprechung der bisher bekannten physiologischen Einwirkungen der elektrischen Energie auf den Kreislauf und auf das Zustandekommen von Schädigungen des Reizleitungssystems sowohl in Hinsicht auf die Reizbildung als auch auf den Reizablauf hingewiesen habe, so sei hier im Anschluß an die bisher bekannten Herzscheidigungen elektrisch Verunglückter zusammenfassend gesagt, daß eine direkte elektrische Einwirkung während der Durchströmung (linker Kopf—Füße, Arm—Arm, linker Arm—Füße, rechter Arm—Füße) schon aus rein experimentell erwiesenen Tatsachen für sehr wahrscheinlich anzusehen ist.

Das Reizleitungssystem des Herzens, beginnend im Sinusknoten, dem Schrittmacher des Herzens, über den ASCHOFF-TAWARASchen Knoten zum HIS'schen Bündel, ist ein außerordentlich kompliziertes System, dessen Erregungsablauf wir bekanntlich im Elektrokardiogramm photographisch festhalten können. Es ist möglich, durch elektrische Ströme den Herzmuskel nach Ausschaltung des Sinusknotens zu einer Systole zu erregen. Reizt man dagegen einen spontan schlagenden Herzmuskel, so können sogar Extrasystolen entstehen. Während diese Beobachtungen am isolierten Herzen festgestellt wurden, sind unsere Untersuchungen am intakten Herzen mit dem gebräuchlichen technischen Wechselstrom nach pharmakologischer oder operativer Ausschaltung des Vagus bzw. Sympathicus, sogar nach Dekapitation und am eröffneten Brustkorb vorgenommen worden und haben das Ergebnis gehabt, daß Störungen der Reizbildung und des Reizablaufes bis zum Herzstillstand entstanden sind. Ferner ist es möglich, in der sog. relativen Refraktärphase durch technischen Wechselstrom das Herz zum Kammerflimmern zu bringen, während selbst direkte Reize in der absoluten Refraktärzeit unwirksam sind. Es ergibt sich daraus, daß die elektrischen Reize unabhängig von zentralen Regulationsstörungen und unabhängig von dem Blutdruck und den Druckverhältnissen in den Körperhöhlen Störungen des Herzens hervorrufen, die in einer direkten Schädigung des Reizleitungssystems bestehen und sich als Herzstillstand oder Kammerflimmern äußern. Wenn wir uns diese Ergebnisse vergegenwärtigen, ist es nicht verwunderlich, daß es durch den gebräuchlichen technischen Wechselstrom zu Herzerkrankungen kommt, wie wir sie oben beschrieben haben.

### **IX. Das elektrische Trauma und die Angina pectoris bei älteren Menschen mit Coronarsklerose (14 Fälle).**

Die Verunglückten, die wir, abgesehen von einigen wenigen Fällen, bisher in den beiden Gruppen I und II besprochen haben, stehen in dem Alter, in dem die „während des ganzen Lebens sich entwickelnde Aufbraucherkrankung“ der Gefäße, wie wir nun einmal die Erkrankung der Arteriosklerose auffassen, in der Regel noch nicht anzunehmen ist. Es kommt, wie natürlich nicht anders zu erwarten, auch vor, daß Menschen in höherem Alter einen elektrischen Unfall

erleiden. Die Beurteilung dieser Menschen ist außerordentlich schwierig, weil mit Hilfe unserer klinischen, röntgenologischen und elektrokardiographischen Untersuchungsmethoden die Trennung von schicksalsmäßig sich einstellenden Herzkranzaderverhärtungen mit oder ohne Myokardschaden von elektrischen Schäden des Reizleitungssystems sehr schwer, oft aber unmöglich mit Sicherheit durchzuführen ist. Nach unseren klinischen und experimentellen Untersuchungen sowie nach den in der Literatur bekannten elektrischen Herzsäden ist die Möglichkeit einer Herzsädigung im Sinne von Vorhofflimmern oder Störungen im Reizablauf oder einer funktionellen Angina pectoris electrica auch in höherem Alter durchaus gegeben. Es kann aber auch sein, daß, wenn eine der genannten Herzerkrankungen nicht nachzuweisen ist, durch den elektrischen Unfall eine Angina pectoris ausgelöst wird, die, wie wir wissen, bereits bei dem Kreislaufgesunden, also dann erst recht bei dem Kranken mit einer Coronarsklerose zu einer Coronarinsuffizienz führen kann. Zwei Faktoren sind es, die uns bei der Beurteilung dieser Erkrankungen helfen: einmal die exakte und glaubhafte Vorgeschichte, die nach Möglichkeit auch durch Angaben der Angehörigen, der Arbeitgeber und der Mitarbeiter erweitert werden soll, zum anderen — und darauf kommt es hier besonders an — die von einem gewissenhaften Techniker ausgeführte elektrische Unfalluntersuchung. Es darf nicht vorkommen, daß ein Gutachter, wie es mehrmals geschehen ist, bei einem Menschen mit einer schweren autoptisch festgestellten Coronarsklerose einen elektrischen Tod annimmt, wenn überhaupt eine elektrische Einwirkung gar nicht vorgelegen haben kann. Der Laie ist natürlich gewillt und schnell bei der Hand, für einen plötzlichen Tod eine Ursache zu finden; und was liegt wohl näher, als bei einem Elektromonteur, der in einem Schaltgang tot aufgefunden wird, eine durch die Elektrizität herbeigeführte Todesursache anzunehmen? Da wir in der elektrischen Unfallkasuistik mehrere derartige Fälle finden, ist bei der Beurteilung dieser Erkrankung stets größte Vorsicht und Gewissenhaftigkeit am Platze. Auf der anderen Seite kann, wenn die technischen Möglichkeiten gegeben sind, naturgemäß auch bei einem älteren Menschen durch technischen Wechselstrom ein plötzlicher Tod durch Kammerflimmern entstehen.

Bevor ich Erkrankungsfälle bespreche, bei denen ich nach reiflicher Prüfung eine Verschlechterung einer zur Zeit des Unfalles bestehenden Herzkranzaderverhärtung — ähnlich liegt die Sache bei Hochdruck mit Coronarinsuffizienz und arteriosklerotisch bedingter Herzmuskelerkrankung — als Folge des Unfalles anerkannt habe, will ich zunächst einige Fälle vorwegnehmen von Personen, die unabhängig von einem elektrischen Trauma schicksalsmäßig an einer Herzkranzadererkrankung verstorben sind und deren Tod von Laien, aber auch von Gutachtern als elektrische Unfallfolge angesehen worden ist. *Zwei sehr eindrucksvolle Erkrankungsfälle* seien in diesem Zusammenhang eingehender skizziert; bei beiden läßt die Unfalluntersuchung die *Unmöglichkeit eines elektrischen Traumas* klar erkennen.

*Fall 72.* Gustav U., 40 Jahre, el. Unfall 2. 3. 37. Unfalluntersuchung: Nach der Aussage eines Zeugen, der etwa 6 m von der Unfallstelle entfernt auf einem Bagger arbeitete, war U. mit dem Anklemmen eines Kabelrohres beschäftigt. Von den 3 Drähten der Leitung, die ausgeschaltet war, hatte er bereits einen Draht angeklemt und an dem 2. Draht eine Klemme angesetzt. Plötzlich ist er nach vorn zusammengesackt, wodurch ihm die Mütze und eine Zange entfielen. Danach wurde der angeblich Verletzte tot vom Mast herunter-

geholt; längere Zeit wurden noch Wiederbelebungsversuche durchgeführt, die jedoch erfolglos blieben. Obduktionsbefund: Die rechte Kranzarterie zeigt reichlich viel gelblichweiße beetartige Einlagerungen in der Intima mit Kalk inkrustiert, etwa 3 cm von der Einmündung in die Aorta auf einem geschwürig zerfallenen Beet eine bräunliche derbe Auflagerung, die das Lumen, das durch die Intimaeinlagerungen schon stark verengt ist, fast völlig verschlossen hat. Die linke Kranzarterie zeigt ebenfalls zahlreiche gelblichweißliche beetartige Intimapolster mit Kalkeinlagerungen. Oberhalb der Teilung des Ramus desc. ant. befindet sich ein Beet, das stark mit Kalk inkrustiert, geschwürig zerfallen und mit braunrotem Blutgerinnsel belegt ist. Der vordere Ast dieser absteigenden Arterie ist in seinem weiteren Verlauf fast völlig durch die Intimaeinlagerungen verschlossen. Diagnose: Akuter Herztod im Angina pectoris-Anfall; kein elektrisches Trauma.

*Fall 74.* Ing. Hans H., 38 Jahre, angeblich el. Unfall 23. 12. 34. H. wird in einem Schaltgang einer 10 kV-Hochspannungsanlage tot aufgefunden. Die technische Untersuchung erstreckte sich darauf, festzustellen, ob ein Überschlag in dem Ölschalter oder an anderer Stelle stattgefunden hat, in der eine Spannung zwischen dem Schaltrad und dem Standpunkt des H. auftreten konnte. Im Schaltgang selbst zeigte der Boden, auf dem H. gestanden hatte, keine Zeichen eines Stromüberganges, auch am Handrad war nichts. In der Anlage war ebenfalls an keiner Stelle ein Stromübergang zu erkennen, ebensowenig am Ölschalter, den H. betätigen wollte. Der Schalter wurde eingehend untersucht, auch der Widerstand des Handrades gegen Erde gemessen, der einen Erdungswiderstand von noch nicht 1 Ohm ergab, so daß kaum angenommen werden kann, daß eine nennenswerte Spannung zwischen Handrad und Erde aufgetreten ist, selbst wenn ein starker Überschlag stattgefunden hätte. — Von den Angehörigen wurde Antrag auf Unfallrente gestellt mit der Begründung, H. habe einen elektrischen Unfall erlitten. Es wurde daraufhin eine Obduktion durchgeführt: Keine Strommarken. Herz: Auffallend schlaff, Vorhöfe und Kammern fast völlig leer. Die Außenfläche ist glatt und feucht. Die Höhlen sind allgemein etwas erweitert, die Innenhaut glatt, feucht, durchscheinend. Die Klappen der Mitralis und der Aorta zeigen keine Besonderheiten. Die Muskulatur ist von graurötlicher Farbe, mit grauweißlichen Streifen durchsetzt. Die Kranzinnenhaut der beiden Kranzadern ist mit sehr vielen graugelblichen, kissenartigen Verdickungen versehen, die sich teilweise ganz hart anfühlen, besonders im absteigenden Ast der linken, teilweise auch der rechten Kranzader. Dadurch ist eine teilweise erhebliche Verengung des Hohlraumes der Kranzadern eingetreten. Mikroskopischer Befund: Ältere Schwielenbildungen im Herzmuskel. Hochgradiger Zerfall der Muskelfasern in Fragmente. Kranzadern: Atheromatose und schwierige Sklerose der Kranzadern. Allgemeine Verdickung der Wände. An einer Stelle in der mittleren Wandschicht liegt atheromatöser fettiger Zerfall des Gewebes vor. Dieser geht in kissenartige, teilweise völlig fibrös-hyaline Knotenbildungen der Innenhaut über, so daß der Hohlraum der Kranzadern teilweise stark verengt ist. Diagnose: Akuter Herztod bei schwerer Coronarsklerose; elektrisches Trauma nach der technischen Unfalluntersuchung unmöglich.

Während bei diesen beiden Erkrankungsfällen ein elektrisches Trauma nach der Unfalluntersuchung mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, ist es bei *einem weiteren Fall* (Fall 71) nicht ganz sicher zu entscheiden, ob eine Elektrisierung stattgefunden hat oder nicht. Der Ludwig S. ist nämlich in der Umspannstelle tot aufgefunden worden, technische Einzelheiten, die für ein elektrisches Trauma sprechen, sind nicht festgestellt worden; Zeugen sind nicht vorhanden gewesen, auch der technische Aufsichtsbeamte weist nach, daß eine Stromeinwirkung bei S. nicht stattgefunden hat. Die Obduktion ergibt eine schwere Herzmuskel- und Coronarerkrankung mit allgemeinen Stauungsorganen und Infarkten, die bereits klinisch von der behandelnden Ärztin längere Zeit vor dem Unfall festgestellt wurde. Wenn es auch nicht ganz ausgeschlossen ist, daß S. von einem elektrischen Schlag getroffen worden ist, so ist die Wahrscheinlichkeit hierfür doch sehr gering. Es handelt sich bei einer so schweren Herzkrankung viel eher um ein plötzliches Herzversagen, rein zufällig an der Arbeitsstelle eingetreten, ohne daß ein elektrisches Trauma vorgelegen hat. Die

Begutachtungen namhafter Pathologen und Kliniker widersprechen sich, nicht grundsätzlich, sondern lediglich über die Anteilswirkung des elektrischen Stromes bei einem kranken Herzen, wobei sich die *ärztlichen* Gutachten über die technischen Möglichkeiten ereiferten. Die Auseinandersetzung darüber müssen wir nun einmal den Technikern überlassen und uns ihrem Urteil anschließen, besonders wenn unvoreingenommene und objektive Ingenieure die technische Untersuchung durchgeführt haben.

Dem Kliniker ist es bei der Beurteilung dieser Erkrankungsfälle besonders wichtig, sich an das morphologische Bild dieser Erkrankung zu erinnern; es sei deshalb gerade in diesem Zusammenhang das ausgezeichnete Buch von HALERMANN erwähnt, das auf die Ursachen des plötzlichen Herztodes bei den verschiedenen Erkrankungsarten der Herzkranzgefäße hinweist. Es ist uns bei kritischer Beurteilung der Herzkranken mit Coronarsklerose ein wertvoller Ratgeber; denn die elektrische Unfallpraxis zeigt immer wieder eindrucksvolle Fälle, die lediglich infolge zufälligen Zusammenfallens eines plötzlichen Todes mit der Arbeitsstätte, an der die Möglichkeiten eines Elektrotraumas gegeben sind, als elektrischer Herztod angesehen werden.

Wegen der besonderen Wichtigkeit gerade dieser vermeintlichen Schäden sei *noch ein Fall* (Fall 104) besprochen. Die Obduzenten halten trotz Unfalluntersuchung durch einen anerkannten technischen Gutachter, der über jahrelange Erfahrung auf dem Gebiet der elektrischen Unfälle verfügt, an der Möglichkeit eines Elektrotraumas fest. Ich vertrete den Standpunkt, daß gerade bei der Coronarsklerose in Zweifelsfällen, gleichviel wie der anatomische Befund ausfällt, zunächst das technische Geschehen soweit als möglich von einem Techniker geklärt werden muß, und daß nur dann, wenn der Strom über das Herz geflossen ist, eine elektrische Todesursache anerkannt werden kann. Dieser eben genannte Fall sei noch angeführt:

*Fall 104.* Franz B., 49 Jahre, angeblicher el. Unfall 14. 5. 38. B. wurde im Schaltraum des Hochofenwerkes auf dem Rücken liegend aufgefunden; er wurde in den Sanitätsraum getragen, wo der Tod festgestellt wurde. Techn. Unfalluntersuchung: Wenige Minuten, nachdem B. tot aufgefunden wurde, war eine Blaufärbung auf der ganzen einen Körperseite nachzuweisen, auch war sehr bald völlige Todesstarre eingetreten. Außerdem ist ermittelt worden, daß B. schon vor dem Vorgang des Ölholens durch absonderliche Schweißbildung aufgefallen ist. Dies berechtigt zu der Annahme, daß schon im Laufe des Vormittags irgendeine schwere Gesundheitsstörung eingetreten war. Prüfung über die Möglichkeit einer Stromeinwirkung im Schaltraum: Die Stelle, an der B. auf dem Rücken liegend aufgefunden worden war, liegt neben einer alten Schalttafel, an der noch offene Trennschalter für 220 Volt der Lichtleitungen sitzen. Es ist technisch an sich möglich, daß ein Mensch, wenn er einen solchen Schalter an den blanken Teilen und gleichzeitig die geerdete eiserne Verkleidung der Schalttafel anfaßt, Strom durch seinen Körper bekommt. Dazu lag aber weder für B. irgendeine Veranlassung vor, noch sind bis jetzt irgendwelche Anhaltspunkte dafür gefunden worden. Der Boden im Schaltraum ist zementiert; die in diesem liegenden Kanäle sind mit geerdeten eisernen Riffelblechen abgedeckt. Die Untersuchung, ob von diesen aus irgendeine elektrische Einwirkung mitgespielt haben könnte, ergab dafür keinerlei stichhaltige Anhaltspunkte. Obduktion: Die Herzkranzgefäßabgänge sind nicht verengt. Die Innenhaut weist in mäßigem Maße gelbe Flecken und vereinzelte polsterartige Verdickungen auf. Diagnose: Herztod im Angina pectoris-Anfall bei mäßiger Coronarsklerose. Ein elektrisches Trauma ist unwahrscheinlich.

Daß einmal bei einer schweren Herzerkrankung auch eine Verschlimmerung mit nachfolgendem Herztod eintreten kann, ist nicht zu bestreiten. Nur kurz

sei ein *Erkrankungsfall eines Ing. G.* erwähnt, der zu ganz besonders heftigen wissenschaftlichen Meinungsverschiedenheiten geführt hat, an denen namhafte Pathologen und Gerichtsmediziner beteiligt waren.

*Fall 49.* Georg G., 43 Jahre, el. Unfall 5. 3. 29. Spannung 380 Volt Wechselstrom, elektrischer Schlag, Stromweg: Arme—Oberkörper. Unmittelbar nach dem Anfassen der stromführenden Teile soll G. einen starken Schlag verspürt haben, wobei ihm die Zigarre aus dem Mund geflogen sei; er soll sich sofort den umstehenden Herren gegenüber geäußert haben, einen so starken Schlag hätte er in seinem Leben noch nicht erlitten. Am Abend desselben Tages sind dann offenbar keine krankhaften Erscheinungen aufgetreten. Erst am anderen Morgen stellte sich eine Unpäßlichkeit und ein Schmerzgefühl in der Herzgegend ein, so daß G. den Unterredungen nicht mehr folgen konnte. Gegen Mittag verschlimmerte sich der Zustand, und der Kranke legte sich gegen 2 Uhr zu Bett. Hier wurde er dann einige Stunden später, halb angezogen, tot aufgefunden. Befund: Obduktion: Coronargefäße durchgängig, im absteigenden Ast der 1. Coronararterie kurz nach dem Abgang aus dieser findet sich im Bereich stark sklerotischer Flecken ein etwa bohnen großes, mit graubräunlichen, lockeren, thrombotischen Massen bedecktes „Geschwür“ in der Längsrichtung des Gefäßes. Intima enthält zahlreiche, dicke, weiße Beete, besonders um die Abgangsstellen der kleinen Äste.

Nach langen wissenschaftlichen Erörterungen ist in einer Kommissionssitzung eine Einigung dahin erzielt worden, daß G. an einer schweren Arteriosklerose der linken Herzkranzschlagader unter Mitwirkung eines Elektrounfall es gestorben ist; der Anteil des Unfalles am Ableben ist mit 30% bewertet worden. JELLINEK erwähnt diesen Fall ebenfalls auf S. 166 seines Buches „Elektrische Verletzungen“ und glaubt annehmen zu können, daß „anatomische Gefäßveränderungen nach Stromeinwirkung keine allzu große Seltenheit“ sind; er meint weiter, daß trotz der bestehenden chronischen Veränderungen in der Aortenwand der Verunglückte sich bis zum Unfallstage gesund gefühlt hat. Das letztere ist gewiß eine klinisch oft beobachtete und bekannte Tatsache. Immer wieder erlebt man es, daß solche Kranken bis zum Eintreten des tödlichen Angina pectoris-Anfalles voll gearbeitet haben; erst vor kurzer Zeit wurde ich morgens zu einem 38jährigen Kollegen gerufen, der im Angina pectoris-Anfall innerhalb weniger Minuten gestorben war und noch am Abend zuvor völlig gesund mich im Krankenhaus besucht hatte. Außerdem ist die Arteriosklerose der *Aorta* weder für die Schwere der klinischen Erscheinungen noch für den Grad der Erkrankung an den Kranzgefäßen selbst ausschlaggebend; wie oft sieht der Pathologe schwerste Arteriosklerose der *Aorta* mit Geschwürs- und Thrombenbildung, ohne daß klinische Erscheinungen nachzuweisen sind. Auf Einzelheiten einzugehen ist mir an dieser Stelle unmöglich; mit seiner Behauptung, daß anatomische Veränderungen der Gefäße nach Stromeinwirkungen keine Seltenheit seien, steht JELLINEK recht vereinzelt da (vgl. WEGELIN).

Wenn wir in derartigen Fällen eine Anteilswirkung des elektrischen Traumas an dem plötzlichen Tod oder dem ersten Auftreten der Angina pectoris anerkennen, so tun wir es aus den Erwägungen heraus, die wir bei der Besprechung der hypoxämischen elektrisch bedingten Coronarinsuffizienz angestellt haben und die auf experimentellen Grundlagen aufgebaut sind. Gefäßschädigungen der Art, wie JELLINEK sie behauptet, allerdings ohne zu zeigen oder zu beweisen, welcher Natur sie sind, sind — abgesehen von direkten durch die Wärmeeinwirkungen bei hohen Spannungen herbeigeführten schweren Verbrennungen — bisher jedenfalls nicht erwiesen.

Auch wir haben in mehreren Fällen (4 Fälle) eine *Auslösung* oder eine *Verschlechterung einer zur Zeit des Unfalles klinisch nachweisbaren Angina pectoris bei Menschen höheren Alters* anerkannt. Voraussetzung für die Anerkennung ist allerdings die einwandfreie Feststellung, daß wirklich ein elektrischer Unfall mit der Möglichkeit einer Herzschildigung vorangegangen ist. Dies zu erwähnen erscheint müßig; die Unfallpraxis hat aber ergeben, daß in mehreren Fällen, wo ein elektrisches Trauma nicht stattgefunden hat, der Gutachter trotzdem den elektrischen Unfall als selbstverständliche Folge einer elektrischen Einwirkung vorausgesetzt hat. Deshalb raten wir, vor Abschluß einer Begutachtung die Unfalluntersuchung abzuwarten oder diese zu veranlassen, falls sie noch nicht eingeleitet ist.

Es sei nun *noch ein Fall* geschildert, bei dem wir das Auslösen einer Angina pectoris bei einer schon zur Zeit des Unfalles bestehenden Coronarsklerose durch das elektrische Trauma anerkannt haben, während die weiteren 3 Fälle im Zusammenhang mit diesem Erkrankungsfall besprochen seien.

*Fall 62.* Fritz S., 50 Jahre, el. Unfall 24. 4. 36. Spannung 380 Volt, kurzer elektrischer, sehr heftiger Schlag. Stromweg: Arme—Rumpf—Beine (feuchte Schuhe)—Erde. Keine Bewußtlosigkeit, jedoch große Schwäche in den Beinen. Beschwerden nach dem Unfall: Krampfartige Schmerzen und Druckgefühl in der Herzgegend, ausstrahlend in das Schulterblatt und den linken Arm; der linke Arm sei anfangs lahm gewesen. Später Besserung der Beschwerden, sie treten nur nach Anstrengungen auf. Befund: Herz: Grenzen regelrecht, Aktion regelmäßig, über der Spitze ein gespaltener 1. Ton, 2. AT. etwas stärker als 2. PT., im übrigen keine Geräusche. RR. 180/100 mm Hg, Puls schwankt zwischen 78 und 60 Schlägen. Ekg.: In Ruhe und auch nach Belastung geringgradige Veränderungen im Sinne einer Coronarinsuffizienz. Klinische Diagnose: Angina pectoris, ausgelöst durch ein elektrisches Trauma.

Während der elektrischen Einwirkung kann es im Stromstärkenbereich II wie im Stromstärkenbereich IV zu einer Beeinflussung der Herztätigkeit mit elektrischen Rhythmusstörungen kommen; es ist durchaus verständlich, daß nicht nur jüngere Monteure, Arbeiter oder Ingenieure, sondern auch ältere einen Unfall erleiden, bei dem die Bedingungen der Stromstärkenbereiche II und IV vorliegen, das heißt also: eine elektrische Herzschildigung kann dem elektrischen Trauma folgen. Wir haben es bei den von uns beobachteten Krankheitsfällen mit Patienten zu tun, bei denen nach dem Unfall Beschwerden im Sinne einer Angina pectoris aufgetreten sind, die oft nicht so typisch sind wie bei den Unglücklichen mit der organischen Angina pectoris electrica, oft auch von sehr erheblichen nervösen Komponenten begleitet sind und die trotzdem die charakteristischen Kennzeichen dieser Erkrankung an sich tragen.

Die *klinischen Untersuchungen* können eine Verbreiterung des Herzens nach links, mit betontem 2. AT., vorwiegend systolischem Geräusch über der Herzspitze und Aorta und beschleunigter Herzaktion zeigen; der systolische Blutdruck ist oft relativ hoch, z. B. 180 mm Hg, 210 mm Hg, wobei der diastolische Blutdruck oft über 100 liegen kann (beginnende Dekompensation!); die Herzfunktionsprüfungen lassen schon ziemliche Insuffizienzerscheinungen erkennen. Unterstützt wird die klinische Diagnose durch den Röntgenbefund, der oft eine deutlich erkennbare Arteriosklerose der Aorta, mit Verbreiterung, vorspringendem und mit Kalksichel eingelagertem Aortenknopf, oft auch Verbreiterung der absteigenden Aorta ergibt. Eine luetische Gefäßerkrankung ist nach der Vor-

geschichte und den serologischen Untersuchungen auszuschließen. Urin kann Spuren von Eiweiß zeigen, ist aber in den meisten Fällen negativ.

Die *elektrokardiographische Untersuchung* ist in allen 4 Fällen ohne besonders typische Befunde ausgefallen. Im Fall S. (Fall 62) kann man den Befund im Zusammenhang mit den Beschwerden und dem übrigen klinischen Befund als geringgradige Coronarinsuffizienz deuten; in einem anderen Fall K. R. (Fall 63) zeigt das Elektrokardiogramm annähernd normale Reizbildung und normalen Ablauf; im Fall A. R. (Fall 64) können wir ventrikuläre Extrasystolen beobachten, die zu dem bekannten Herzstolpern geführt haben, während ziemlich typische Beschwerden und der übrige klinische Befund uns die Diagnose „Angina pectoris“ rechtfertigen.

In allen diesen Fällen haben wir nach der Anamnese der Verunglückten, nach Vernehmung der Mitarbeiter und Arbeitgeber, die die volle Leistungsfähigkeit und Beschwerdefreiheit der Erkrankten bestätigten, nach der Unfalluntersuchung und nach dem klinischen Befund anerkannt, daß die Angina pectoris zwar durch den elektrischen Unfall ausgelöst worden, aber auf die nachweisbare Coronarsklerose zurückzuführen ist. Wir haben eine Heilbehandlung vorgeschlagen und in der Regel den Erfolg gehabt, daß die Verunglückten bald wieder einsatzfähig geworden sind. Die durch den Unfall bedingte Erwerbsminderung liegt in Anlehnung an die funktionelle Angina pectoris in der Regel unter 10%. Für die Heilbehandlung und Einschätzung der Erwerbsminderung gilt dasselbe, was wir oben schon eingehend erörtert haben.

In einigen klinischen Erkrankungsfällen (4 Fälle) haben wir eine Verschlechterung oder eine Auslösung der Angina pectoris durch das elektrische Trauma abgelehnt. In den Fällen O. M. (Fall 68) und H. D. (Fall 69) ist die Entscheidung darüber nicht schwer gewesen, da die vermeintlichen elektrischen Schläge Jahre, ja sogar Jahrzehnte zurückliegen. Ein Elektromonteur erleidet bekanntlich oft aus eigener Nachlässigkeit elektrische Schläge verschiedener Art, so daß es unmöglich ist, diese oft schon in frühester Jugend aufgetretenen Schläge für eine schicksalsmäßige Erkrankung, wie sie gerade die Arteriosklerose ist, verantwortlich zu machen. Schwieriger war der Fall P. H. (Fall 67) zu beurteilen, bei dem klinisch der Typ eines abgeheilten Myokardinfarktes vorlag. H. hatte nämlich behauptet, an einer Profilmaschine einen elektrischen Schlag erlitten zu haben; die Unfalluntersuchung ließ jedoch eindeutig erkennen, daß ein elektrischer Unfall nicht vorgelegen hat, weshalb das elektrische Trauma für seine Erkrankung nicht verantwortlich gemacht werden kann.

*Zusammenfassend* stellen wir fest, daß eine zur Zeit eines elektrischen Unfalles bestehende Coronarsklerose durch ein elektrisches Trauma zu einem Angina pectoris-Anfall führen kann, dessen Schwere von dem Grad der Erkrankung abhängig ist und der sogar im Verlaufe mehrerer Stunden zum Tode führen kann. Es muß jedoch einwandfrei festgestellt werden, daß eine Durchströmung des Herzens (Stromstärkenbereich II und IV) vorgelegen hat. In der Regel treten jedoch bei einer Coronarsklerose im Anschluß an ein elektrisches Trauma (Stromstärkenbereich I) nur geringe Angstanfälle auf, die sehr bald wieder abklingen. Die Begründung für die Anerkennung eines Unfallzusammenhanges entnehmen wir unseren physiologischen Beobachtungen, durch die wir zeigen können, wie es zu einer hypoxämischen Coronarinsuffizienz nach einer elektrischen Durch-

strömung kommen kann (vgl. auch S. 246). Abzulehnen ist ein Zusammenhang, wenn ein Zeitraum von Wochen, Monaten oder Jahren zwischen Beginn der ersten subjektiven Empfindungen und dem elektrischen Trauma liegen. Es ist in jedem Fall einer Angina pectoris bei einem Verunglückten mittleren und höheren Alters, die auf ein elektrisches Trauma zurückgeführt wird, eine exakte Unfallklärung notwendig, da oft derartige plötzliche Erkrankungen, seien sie leichter Natur oder enden sie gar tödlich, irrtümlich in Verbindung mit einem vermeintlichen elektrischen Unfall gebracht werden.

#### **X. Herzerkrankungen (Klappenfehler, Muskelerkrankungen), die nicht als Folge der elektrischen Einwirkung angesehen werden können.**

Die Erkrankungsfälle, die jetzt noch übrigbleiben, gehören zweifellos in der Beurteilung elektrischer Herzerkrankungen zu den interessantesten, da sie in fast allen Fällen zu umfangreichen, gegensätzlichen und oft ziemlich heftigen Meinungsverschiedenheiten geführt haben. Aus der Literatur ist zunächst ein Fall erwähnenswert, den GROEDEL beschrieben hat:

A. M., 40 Jahre alt, erlitt im Januar 1931 einen elektrischen Unfall. Bei der Beschäftigung mit seinem Radioapparat ging er mit einer nicht isolierten Eisenzange an eine Steckdose, die er für stromlos hielt. Die Steckdose stand aber unter Strom. Es handelte sich um Drehstrom von 220 Volt Spannung. M. blieb, wie er erzählte, zunächst an der Leitung hängen. Er fiel dann nach links um, schrie auf und wurde besinnungslos. Brandwunden fanden sich hinterher nicht, auch waren weder blaue Flecken noch Prellungen am Körper nachweisbar. Nach einigen Stunden hatte er sich so weit erholt, daß er seiner Beschäftigung nachgehen konnte. Er konnte anfangs nicht gehen und zitterte stark. Er achtete nun nicht weiter auf die Angelegenheit, um so mehr, als er der Ansicht war, daß er keinen besonderen Schaden genommen habe. Nach einigen Tagen stellten sich aber Nachtschweiß, Brustschmerz, Husten und heller Auswurf ein. Die vermeintliche Nervosität steigerte sich, und 3 Wochen nach dem Unfall suchte M. schließlich den Arzt auf, der ihn sofort ins Krankenhaus schickte. Dort verblieb M. 3 Wochen und wurde unter der Diagnose „Myokarditis und Aorteninsuffizienz“ behandelt. Beschwerden: M. klagte über Kurzatmigkeit bei geringen Anstrengungen sowie über etwas Husten und produzierte gelegentlich bräunlichen Auswurf. Als objektive Insuffizienzerscheinungen notierten wir Tachykardie bis zu 130 und mäßige Lebervergrößerung. Unter der Badekur und kleinen Dosen von Theobromin-Digitalis verschwanden die geringen Insuffizienzerscheinungen. Befund: Herz: Andeutung von Aortenkonfiguration, Aorta leicht verbreitert, systolisches und prä systolisches Geräusch. Wie aber die Tonkurve zeigt, handelt es sich um ein etwas kürzeres systolisches und ein die ganze Diastole ausfüllendes diastolisches Geräusch. Das Ekg. zeigt eine geringe Verbreiterung der R-Zacke, Inversion von T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub>. Das Ekg. als Ganzes gibt das Bild des sog. Linkstypes. Der Blutdruck war etwas schwankend, im Mittel betrug er diastolisch 40, systolisch 170 mm Hg. Urinbefund und sämtliche sonstige Untersuchungsergebnisse waren negativ.

GROEDEL hält diese 3 Wochen nach dem Unfall unter dem Bild einer Endomyokarditis entstandene Aorteninsuffizienz für eine Folge eines wenn auch geringen elektrischen Traumas. Er begründet seine Auffassung damit, daß eine anatomische „Läsion des Herzens“ durch den elektrischen Reiz stattgefunden habe, an den sich sekundär die Entzündung angeschlossen hätte. Ich muß dem widersprechen; denn bisher ist von den Anatomen, was durch meine Sammlung von weit mehr als 300 Obduktionsfällen elektrisch tödlich Verunglückter ergänzt wird, nicht eine einzige anatomische Läsion an den Klappen oder am Endokard, abgesehen von kleinsten perivasculären Blutaustritten (vgl. Kap. IV) im Perikard, festgestellt worden. Die elektrische Einwirkung im Falle A. M., der sich ja in einem trockenen Zimmer aufhielt, gehört offenbar in den Stromstärken-

bereich I (vgl. Kap. V), da anzunehmen ist, daß die die Schädigung hervorruhende Stromstärke gering gewesen ist. Der Stromweg ist nicht festzustellen. Nach Lage der Dinge ist es unwahrscheinlich, daß die Endokarditis Folge des elektrischen Traumas gewesen ist. Begegnen wir nicht sehr oft Herzerkrankungen entzündlicher Natur, Klappenfehlern oder Herzmuskelentzündungen, bei denen der zur Erkrankung führende Infekt dem Patienten verborgen geblieben ist?

Wenn wir diesen Fall kritisch betrachten und vor allem die bisher bekannten anatomischen und physiologischen Untersuchungen zur Beurteilung heranziehen, die uns die Dynamik des elektrischen Geschehens erkennen lassen, so können wir in diesem Falle die nach den Beschwerden und dem elektrokardiographischen Befund vorliegende Coronarinsuffizienz wohl im Sinne einer elektrischen hypoxämisch bedingten anerkennen, jedoch sind keineswegs Entzündungserscheinungen im Sinne einer Myo- oder Endokarditis, wie sie GROEDEL annimmt, durch den elektrischen Unfall entstanden.

Ähnliche theoretische Erwägungen, wie sie GROEDEL über die elektrische Entstehung von Herzklappenfehlern angestellt hat, sind uns in einer erheblichen Anzahl von Erkrankungen im Sinne von Klappenfehlern oder gar von typischen rheumatischen Herzmuskelentzündungen begegnet, oft allerdings ohne daß die Vorgeschichte, in einem Fall sogar nicht einmal die in der gleichen Klinik Jahre vor dem Unfall nachgewiesene Herzmuskelerkrankung berücksichtigt worden ist. An den Anfang unserer Betrachtungen sei deshalb der Fall 90 gestellt, weil wir hier auch den anatomischen Befund (vgl. S. 224) zur Verfügung haben.

*Fall 90.* Ewald H., 35 Jahre, el. Unfall 24. 1. 37. Spannung 220 Volt, keine Strommarken, elektrischer Schlag beim Putzen von Metallteilen mit einer elektrischen Handschleifmaschine. Klinischer Befund: Herz: Grenzen nicht verbreitert, Aktion sehr stark beschleunigt, keine Geräusche über den Klappen. Ekg.: Keine Reizleitungsstörungen, Sinustachykardie. Diagnose: Tachykardie, Myokardschaden. Nach 2 $\frac{1}{2}$  Jahren stirbt H. an einem blutenden Zwölffingerdarmgeschwür. Obduktion: Verblutung aus einem älteren Ulcus duodeni; an der Hinterwand der linken Herzkammer mikroskopisch zahlreiche feine Schwielen. Anamnese: 1919 1 $\frac{1}{2}$  Monate wegen Myokardschadens nach Anginen (Tachykardie) arbeitsunfähig, davon 14 Tage klinisch behandelt, 1920 Angina, 1922 Gelenkrheumatismus.

Der Kliniker, dem sich der Pathologe ohne Kenntnis der früheren Krankengeschichte anschließt, hält die Herzmuskelerkrankung, auf die er die Tachykardie zurückführt, ohne daß irgendwelche weitere von der Norm abweichende Befunde im Röntgenbild oder im Elektrokardiogramm festzustellen sind, für eine Folge des elektrischen Traumas, obwohl ihm die verschiedensten Infekte rheumatischer Art (Gelenkrheumatismus, Halsentzündungen) bekannt waren. Entgangen war ihm jedoch der klinische Befund in seiner eigenen Klinik, 19 Jahre vor dem Unfall. Da war H., was er dem untersuchenden Arzt sicher verschwiegen hat, bereits mehrere Wochen klinisch wegen der gleichen Tachykardie, die ebenfalls auf akute Infektionen zurückzuführen ist, behandelt worden. So hatte er es erreicht, daß ihm eine 40proz. Unfallrente zugesprochen wurde. Daß wir uns nicht immer auf die Angaben der Verunglückten verlassen können, liegt wohl in dem begreiflichen Wunsche der Patienten begründet, irgendeine Sicherstellung durch eine Rente zu erhalten (vgl. S. 224).

Wesentlich einfacher liegt die Beurteilung der Erkrankung der Frau M. (Fall 86, beim Reinemachen elektrischer Schlag von 220 Volt). Bei dieser Patientin ist bereits vor dem Unfall klinisch ein rezidivierender Gelenkrheumatis-

mus mit einer Herzmuskelerkrankung (Störung der Reizleitung im Elektrokardiogramm) festgestellt worden, der durch das geringfügige elektrische Trauma nicht beeinflußt wurde; nicht nur ihre Beschwerden, auch die klinischen Untersuchungsergebnisse sind nach dem Unfall die gleichen wie zuvor. Weiter sind uns Patienten mit schwerer Herzmuskelerkrankung, kombiniert mit schweren arteriosklerotischen Erscheinungen, begegnet, deren Unfall bis zu 20 Jahren zurückgelegen hatte. Wenn in derartigen Fällen überhaupt Anträge auf Unfallrenten gestellt werden, dann hängt das wohl damit zusammen, daß die Elektrizität für viele Menschen noch als etwas Unheimliches, als etwas Mystisches gilt, das irgendwie den Körper in gutem oder schlechtem Sinne beeinflußt und das man eben als höhere Gewalt hinnehmen muß.

Bei den Herzklappenfehlern liegen die Dinge ähnlich wie bei den rheumatischen Herzmuskelerkrankungen. Auch hier ist eine gewissenhafte Prüfung angebracht. Es ist gewiß nicht Sache des Arztes, dem Patienten von vornherein zu mißtrauen und wie ein Kriminalbeamter in Akten herumzustöbern, um ihm die Unglaubwürdigkeit seiner Angaben zu beweisen: manchmal ist es leider unumgänglich, da die Patienten nun auch einmal Menschen mit menschlichen Schwächen sind. Bei der Beurteilung dieser Kranken müssen wir uns weniger auf ihre eigenen Angaben und die ihrer Mitarbeiter verlassen, als vielmehr die objektiven Unterlagen wie Krankenkassen-, Landesversicherungsanstalts-, Berufsgenossenschafts- oder Fürsorgeakten einsehen, aus denen oft erstaunliche, vom Patienten verschwiegene, anamnestisch ungeheuer wichtige Tatsachen wie Klinikbehandlung, Heilmaßnahmen, Anträge auf Invalidenrenten usw. vor dem Unfall hervorgehen. Ganz besonders eindrucksvoll ist uns nach dieser Richtung hin der Unfall des W. (Fall 75) gewesen.

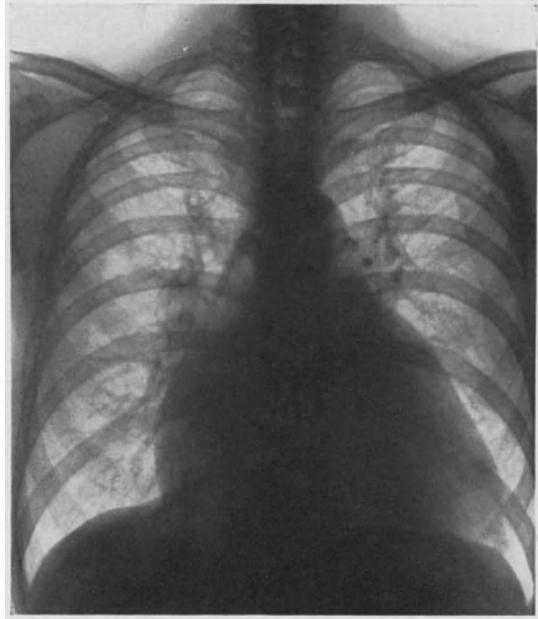


Abb. 29. Kombiniertes Mitral- und Aortenvitium mit Lungenstauung. Fall 75.

*Fall 75.* Ottomar W., 41 Jahre, el. Unfall 3. 6. 35. Spannung 10000 Volt, Stromstärke etwa 3—4 Ampere, kurze Elektrisierung beim Einschalten eines Transformators. Brandspuren am Arbeitsanzug.  $\frac{1}{2}$  Jahr nach dem Unfall seien die ersten Beschwerden aufgetreten: Herzklopfen, zunehmende Atemnot, bei Anstrengungen Luftknappheit, Wassersucht in den Beinen. Vorgeschichte: 1928 und 1934 akuter Gelenkrheumatismus. Nach den Akten ist bereits im November 1929, also  $5\frac{1}{2}$  Jahre vor dem Unfall, ein Herzfehler festgestellt worden. Ein weiterer Untersuchungsbefund liegt aus dem Jahre 1931 vor, bei dem ebenfalls ein Herzklappenfehler festgestellt worden ist. Befund  $\frac{1}{2}$  Jahr nach dem Unfall: Kombiniertes Herzklappenfehler (Mitralinsuffizienz + -stenose) (Abb. 29) mit schwerer Dekompensation. Ekg.: Vorhofflimmern.

W. kommt in dekompensiertem Zustand unter dem klinischen Bild einer Mitralstenose + -insuffizienz zu uns in die Klinik, etwa  $\frac{1}{2}$  Jahr nach dem vermeintlichen Unfall, und gibt an, bis zum Unfallstage völlig gesund gewesen zu sein und keine rheumatischen Erkrankungen überstanden zu haben. Aus unseren experimentellen, klinisch und anatomisch festgelegten Befunden heraus schien es uns unwahrscheinlich, daß ein Klappenfehler Folge eines elektrischen Traumas sein soll, worauf wir zusammenhängend noch zurückkommen. Deshalb forderte ich die Akten der Krankenkasse an, in denen sich lediglich der Hinweis befand, die Akten hätten einer Landesversicherungsanstalt vorgelegen. Aus den mir übersandten Akten dieser Landesversicherungsanstalt ging klar hervor, daß W. bereits 4 Jahre zuvor Antrag auf Invalidenrente wegen seiner Herzerkrankung gestellt hatte.

Wir wollen noch einen ähnlich gelagerten Fall anfügen von einem Manne, der kürzlich verstorben und von Prof. GEIPEL-Dresden obduziert worden ist.

*Fall 76.* Fritz B., 31 Jahre, el. Unfall Juni 1934. Unfallmeldung erst 5 Jahre nach dem vermeintlichen Unfallereignis. Spannung 380 Volt, angeblich elektrischer Schlag an einer Handbohrmaschine, Stromweg: Hände—Füße? Keine Strommarken, lediglich Krampfzustand mit Zuckungen des ganzen Körpers. Befund 5 Jahre nach Unfall: Herz: Nach beiden Seiten verbreitert. Spitzenstoß im 4. Zwischenrippenraum, 2 Querfinger außerhalb der Mamillarlinie. Töne mittellaut, ein gießendes systolisches Geräusch über allen Ostien. Aktion unregelmäßig, verlangsamt. Puls gut gefüllt. RR. 130/90 mm Hg. Extremitäten: Kühl, blaß. Starke Ödembildung beider Beine. Röntgenbefund: Herz nach beiden Seiten erheblich vergrößert (Spitze erreicht fast die Thoraxwand). Herztaille flach, Tonus nicht sicher vermindert. Aorta etwas verbreitert, nicht verdichtet. Stauungslunge. Ekg.: Vorhofflimmern, langsame Form. Die abnorm kleinen Ausschläge in allen Ableitungen, das Vorhofflimmern, polytope ventrikuläre Extrasystolen und die Form der Nachschwankung sprechen sämtlich für eine schwere diffuse Herzmuskelschädigung. Ausgesprochene Rechtsform. Klinische Diagnose: Mitralinsuffizienz + -stenose, Myodegeneratio cordis, Arrhythmia absoluta.

Die begutachtenden Ärzte schreiben: „Da es sich in unserem Falle um eine schwere Herzmuskelschädigung mit Reizleitungsstörungen im normalen Ablauf der Herzfunktion handelt (Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Block), ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß diese durch die Einwirkung des elektrischen Stromes verursacht wurde. Mitbeweisend für unsere Ansicht ist dann auch noch die Tatsache, daß gerade bei elektrischen Unfällen ernste Spätwirkungen beobachtet werden.“ In einem Obergutachten haben wir unsererseits einen Unfallzusammenhang abgelehnt. Durch die Anamnese ist festgestellt, daß Patient 1920 an einer doppelseitigen Lungenentzündung mit Herzschädigung (Herzbeutelerguß und Herzklappenfehler), 1932 an einem Gelenkrheumatismus mit Herzklappenfehler und 1933 an einem erneuten rheumatischen Schub erkrankt gewesen ist. Dieser Patient ist nun am 28. 11. 39 verstorben und obduziert worden:

Obduktionsbefund: Herzbeutel ist überlagert, in ganzer Ausdehnung sind die Blätter miteinander verwachsen. Das Herz ist stark vergrößert, besonders in der Breite. Gewicht beträgt 540 g. Der rechte Vorhof ist stark erweitert; der Klappenrand der dreizipfligen Klappe ist verdickt, die Wandstärke der rechten Kammer beträgt 4—5 mm. Die Herzhöhle ist stark erweitert, der linke Vorhof ist erweitert, die zweizipflige Klappe ist sehr verengt, für eine Fingerkuppe durchgängig, die Klappenränder sowie die Segel stark verdickt und verkürzt, teilweise miteinander verwachsen, die Sehnenfäden verkürzt, teilweise miteinander zu einer sehnigen Platte verwachsen, Wandstärke der linken Kammer 10 mm, das Endokard ist stellenweise fleckig verdickt, die Herzmuskulatur von braunroter Farbe, feucht, frei von erkennbaren Schwielen.

Im Gegensatz zu dem oben zitierten Gutachten hält GEIPEL die Art des Herzleidens, also „die Erkennung der zweizipfligen Klappe und der Herzbeutelentzündung“, für eine rheumatische. Er meint, „sie sei durch den bis heute noch nicht bekannten Erreger des Rheumatismus hervorgerufen worden“, die Zeit, innerhalb derer sich solch ein Herzleiden bis zu dem beschriebenen Umfange entwickeln könne, betrüge mindestens ein Jahrzehnt und darüber. Er betont besonders, daß die Entstehung der Herzmuskelschwien mit Sicherheit auf Veränderungen des Muskels durch entzündliche Herde, wie sie beim Rheumatismus auftreten, insbesondere durch die ASCHOFF-GEIPELSchen Knötchen, bewirkt werde. Er lehnt deshalb den Herzklappenfehler einschließlich der Herzmuskelerkrankung als elektrische Unfallfolge ab und gibt zu erkennen, daß die Erkrankung ihren schicksalsmäßigen Verlauf genommen habe; er schließt sich damit unserem Urteil, das wir noch zu Lebzeiten des B. abgaben, an.

Ein ähnlicher, ebenso charakteristischer Fall ist in diesem Zusammenhang noch erwähnenswert, und zwar der Erkrankungsfall des Ernst L. (Fall 77). Dieser Verunglückte,

bei dem bereits im 16. Lebensjahr im Anschluß an einen Gelenkrheumatismus ein Herzklappenfehler festgestellt worden ist, erlitt 1926, also 35 Jahre nach dem festgestellten Herzklappenfehler, einen elektrischen Unfall; er führt das Auftreten von Herzbeschwerden, die in den Jahren 1927—1930 sich bis zur Dekompensation verschlechtert haben, auf den Unfall zurück. L. erhält auf Grund mehrerer Gutachten seine Unfallrente.



Abb. 30. Kombiniertes Herzklappenfehler (Mitralsuffizienz + -stenose). Fall 77.

*Fall 77.* Ernst L., 51 Jahre, el. Unfall 10. 2. 26. Spannung 550 Volt, Einwirkungsdauer 30 Sekunden, Stromweg Hand—Hand. L. kam am Ende der Lichtleitung mit der rechten Hand auf das Spannschloß des zu prüfenden Seiles, mit der linken Hand auf das Halteseil der Fahrleitung der elektrischen Bahn, die unter Spannung war, er blieb 30 Sekunden daran hängen. Starker Krampf beider Hände, Brandwunden an den Innenflächen beider Hände. 1930 klagte L. über Atembeschwerden, Angstzustände und Schlaflosigkeit. Befund: Herzvergrößerung und Wasseransammlung (Mitralsstenose und -insuffizienz mit Dekompensationserscheinungen) (Abb. 30). Vorgeschichte: Mit 16 Jahren akuter Gelenkrheumatismus. Der Herzklappenfehler ist bereits 36 Jahre vor dem Unfall ärztlich festgestellt worden. Keine wesentliche Verschlechterung durch den Unfall. 1936 jedoch erhebliche Verschlechterung des Herzleidens, Stauungserscheinungen; im Ekg.: Vorhofflimmern.

Daß diese schwere Erkrankung schicksalsmäßig verlaufen ist, genau wie im Falle 76 (Fritz B.), wird in keinem Gutachten erörtert. Die Verschlechterung

des Leidens wäre zweifellos auch ohne das elektrische Trauma eingetreten; niemals aber können wir als objektive Begutachter einen Herzklappenfehler als Folge des elektrischen Geschehens am Herzen bzw. Kreislauf anerkennen, worauf ich bei der zusammenfassenden Besprechung dieser Fälle noch näher eingehen werde. Die dem L. gewährte Unfallrente haben wir trotz menschlichen Mitgefühls nicht gutheißen können.

Wenn ich nun noch 2 Erkrankungsfälle in diesem Zusammenhang anführe, so geschieht es deshalb, weil gerade bei diesen Erkrankungsfällen endlose Gutachten mit vielen Seiten, oft bis zum Reichsversicherungsamt hin, über die Frage, ob Unfallfolge oder nicht, entstanden sind.

Auf die Notwendigkeit und Wichtigkeit einer exakten Unfallprüfung habe ich schon oben hingewiesen; es wird daher jedem Gutachter geläufig sein, zwischen einer Elektrisierung und einem Lichtbogen zu unterscheiden. Im folgenden Fall hat nach gewissenhafter Prüfung durch mehrere Ingenieure eine Verbrennung eines Fingers durch einen Lichtbogen stattgefunden und keine Elektrisierung; wenn wirklich eine elektrische Einwirkung stattgefunden hat, dann nur mit einer sehr niedrigen Spannung von 120 Volt, die vermutlich geflossene Stromstärke ist mit höchstens 25 mA errechnet worden.

*Fall 79.* Otto R., 23 Jahre, el. Unfall 21. 3. 30. R. sollte in einem Warenhaus eine Sicherung auswechseln. Anscheinend befand sich zwischen den Kupferschienen ein Fremdkörper, der beim Auswechseln der Sicherung zwischen die Schienen fiel und dadurch eine Verbindung herbeiführte. Durch den hierbei auftretenden „Lichtbogen“ zog R. sich die Brandverletzung am Finger der rechten Hand zu. Spannung 120 Volt. Wechselstrom. Keine Bewußtlosigkeit. Angaben des R. über seine Beschwerden: Keine wesentlichen Beschwerden, er habe sich nur sehr erschreckt. Er ging zum Arzt, der ihm einen Verband anlegte, und von da aus nach Hause. Kein Erbrechen, keine Bewußtlosigkeit, nur 1½ Stunden Flimmern vor den Augen. Zu Hause hatte er keine Kopfschmerzen, keinen Schwindel und schlief gut. Vorgeschichte: 1928 wegen eines akuten Gelenkrheumatismus im Krankenhaus behandelt. Mit 5 Jahren Gelenkrheumatismus, Herzklappenfehler, mit 11 Jahren Veitstanz. Befund: (30. 3. 30) Herz nach links verbreitert, Aktion beschleunigt, lautes systolisches Geräusch über der Spitze. 2. P.T. akzentuiert. Herzklappenfehler, röntgenologisch bestätigt. Klinische Diagnose: Mitralinsuffizienz. 1934 Bluthusten, Einlieferung ins Krankenhaus mit schwerer Cyanose, Ödeme. Herzbefund wie oben, allgemeine Stauungsorgane. Röntgenologisch: Mitralinsuffizienz + -stenose, Stauungslunge. Klinisch Lungeninfarkt, Stauungslunge, Bronchopneumonie.

Das Interessanteste an diesem schicksalsmäßigen Verlauf eines Herzklappenfehlers ist die klinische Beobachtung, daß R. im Verlauf der Erkrankung mehrere Hirnembolien, erstmalig nach einer erheblichen körperlichen Belastung, etwa 10 Tage nach dem vermeintlichen elektrischen Unfall, der in Wirklichkeit gar nicht vorgelegen hat, erlitten hat. Obgleich R. nur ganz zufällig beim Heraus-schrauben der Sicherungen einen Schreck und ganz leichte oberflächliche Verbrennungen bekommen hat, ist ein umfangreicher wissenschaftlicher Streit entstanden mit zahlreichen Begutachtungen, durch die schließlich der natürliche Ablauf des immerhin fast 20 Jahre alten Herzklappenfehlers, wie er jedem Kliniker bekannt ist, immer mehr verschleiert wurde.

Noch etwas eindrucksvoller ist der Erkrankungsfall des 79jährigen Verunglückten Michael G., Fall 85, der ein halbes Jahr nach dem Unfall einen Schlaganfall erlitt und bei dem klinisch außer einer schweren allgemeinen Arteriosklerose ein Herzklappenfehler (mehrere rheumatische Infekte in der Anamnese) festgestellt worden ist; auch dessen Erkrankung ist als Unfallfolge angesehen

worden, so unwahrscheinlich auch jedem objektiven Begutachter die Anerkennung zu sein scheint. Man geht nicht fehl, wenn man behauptet, daß derjenige, der eine große Anzahl elektrischer Unfälle zu begutachten hat, oft erstaunt ist, auf welchen unwahrscheinlichen und vor allem auch jedes technische Erkennen ausschließenden Wegen gerade nach Elektrotraumen ein Unfallzusammenhang konstruiert wird, als ob die elektrische Energie etwas ganz Besonderes und Geheimnisvolles wäre, das sich dem menschlichen Zugriff entzöge. Kein ärztlicher Gutachter wird sich je etwas vergeben, wenn er einen gut vorgebildeten Techniker bei der Beurteilung des technischen Geschehens und der physikalischen Gesetzmäßigkeiten zu Rate zieht; um so mehr kann er sich bei den medizinischen Gegebenheiten ein unbefangenes Urteil bilden.

Es sei noch ein Erkrankungsfall angeführt, bei dem bereits zur Zeit des Unfalles ein schwerer Herzklappenfehler vorgelegen hat und bei dem die technische Voraussetzung für eine das Herz schädigende Elektrisierung gegeben ist.

*Fall 78.* Kurt W., 19 Jahre, el. Unfall 1. 8. 35. W. berührte bei der Reparatur an einem Leitungsdraht mit beiden Händen Leitungen von 220 Volt, an denen er einige Minuten hängen blieb. Vorübergehende Bewußtlosigkeit, Herzaktion beschleunigt, Atmung vertieft und beschleunigt, starke Schmerzen in den Händen und der Muskulatur der Arme. Patient stirbt 12 Stunden nach dem elektrischen Unfall. Obduktion: Typische Strommarken an den Händen und am rechten Ellenbogen, rezidivierende chronische Entzündung der Aortenklappen mit Verwachsungen (klinisch Stenose). Hypertrophie und Dilatation mäßigen Grades der linken Kammer, Dilatation des linken Vorhofes. Lungenstauung mit vereinzelt bronchopneumonischen Herden in beiden Lungenunterlappen. Mikroskopisch: Lungenstauung mit frischen bronchopneumonischen Herden, Herzfehlerzellen in beiden Lungen. Anamnese: Schon immer herzkrank, als Kind schweren Gelenkrheumatismus.

Der Verunglückte W., bei dem bereits zur Zeit des Unfalles ein Herzklappenfehler im Stadium der beginnenden Dekompensation festgestellt worden ist, hat ein elektrisches Trauma erlitten, das wir in den Stromstärkenbereich II einordnen müssen; es hat also eine Elektrisierung stattgefunden, die einen Stillstand, zum mindesten eine schwere Rhythmusstörung des Herzens herbeigeführt hat. Wenn wir uns die physiologischen Wirkungen dieses Stromstärkenbereiches vor Augen führen, ist uns verständlich, daß der Herzklappenfehler, der zur Zeit des Unfalles am Rande der Dekompensation (Herzfehlerzellen im Lungenpräparat) war, völlig ins Stadium der Dekompensation getreten ist und damit zum Nachlassen der Herzkraft bis zum Tode geführt hat. In diesem und ähnlichen Fällen ist es billig, eine Anteilswirkung des elektrischen Traumas an dem plötzlichen Tode des Menschen bei seiner Arbeit anzuerkennen, wie wir es auch in diesem Falle getan haben. Bei der Anerkennung der Verschlechterung eines Herzklappenfehlers durch ein elektrisches Trauma spielt ausschließlich der Zeitfaktor die entscheidende Rolle, worauf ich auch bei den Erkrankungen des Kapitels IX hingewiesen habe. Die elektrische Einwirkung ruft während und kurz nach der Durchströmung die bekannten Herzschäden hervor, die dann ihrerseits ein schon geschädigtes Herz in einen dekompensierten Zustand bringen können. Es ist jedoch in der weitaus größten Zahl aller Herzkranken der Herzstillstand ohne Einfluß auf den Zustand des Herzklappenfehlers geblieben. Wenn Verunglückte Wochen oder gar erst ein halbes Jahr später ihre Verschlechterung der Herzkrankung auf den Unfall zurückführen, muß eine elektrische Ursache abgelehnt werden, wie es auch JELLINEK getan hat; oft ist es geradezu verwunder-

lich, daß schwere Herzerkrankungen durch ein elektrisches Trauma nicht beeinflusst werden.

Außer diesen hier skizzierten Fällen sind noch 5 Erkrankungsfälle mit Herzklappenfehlern oder Herzmuskelerkrankungen entzündlicher Ätiologie von uns beobachtet bzw. begutachtet worden, die in der Tabelle IV (Arch. klin. Med.) zusammengestellt sind. In sämtlichen Fällen konnte nach objektiver Prüfung ein Zusammenhang zwischen Herzerkrankung und elektrischem Trauma nicht anerkannt werden.

Um nun diese Auffassung zu rechtfertigen, ist es notwendig, uns kurz das Geschehen an den Klappen oder auch im Herzmuskel selbst im Verlauf des Gelenkrheumatismus mit seinen Begleiterscheinungen, den Halsentzündungen, den Entzündungen der serösen Häute, der Gefäße usw. vor Augen zu führen, wie es uns die Pathologen ASCHOFF, KLINGE, FAHR, GRAEF und deren Schüler so eindrucksvoll aufgezeichnet haben. Der Rheumatismus ist eine weit über den Körper verbreitete Schädigung des Mesenchyms und der Muskulatur. Er beginnt in dem Klappengewebe mit einer Homogenisierung und Quellung der obersten Schicht, auf die sich kleinste Thromben aus Plättchen, Leukocyten, Erythrocyten und Fibrin auflagern; allmählich verschmelzen sie mit dem Klappengewebe, junge Bindegewebszellen wachsen ein, eine gewisse Vascularisation von der Basis der Klappe aus beginnend vollendet die „Reparation“; das so entstandene Granulationsgewebe geht in das Narbenstadium über, wodurch wir die bekannten verdickten, nicht schlußfähigen Klappen, oft mit verkürzten Sehnenfäden im anatomischen Präparat erhalten; sie haben während des Lebens nicht mehr die ihnen zufallenden Kreislauffunktionen erfüllen können, so daß wir je nach Lage der entzündlichen Prozesse Herzklappenfehler der Mitralis, Aorta oder Tricuspidalis feststellen. Das Herz kann die Schlußfähigkeit nur bis zu dem Zeitpunkt überwinden, bis zu welchem seine Reserven standzuhalten vermögen. Dieses Geschehen ist an einen bestimmten längeren Zeitablauf, oft von vielen Jahren, gebunden.

Ähnlich steht es auch mit den Vorgängen im Herzmuskel; es entsteht zunächst eine herdförmige, fibrinoide Verquellung des Bindegewebes der Muskulatur; durch Einwuchern von Bindegewebszellen und Leukocyten, Plasmazellen usw. entwickelt sich das Granulom, das Zellknötchen, das allmählich in die so charakteristischen zwiebelartig angeordneten Narben übergeht. Auch dieses Geschehen ist an einen Zeitablauf von Wochen und Jahren gebunden.

Wie anders bei dem elektrischen Geschehen, dessen Ablauf wir unter Zuhilfenahme des Tierversuches weitgehend analysieren können! Unter ungünstigen Bedingungen (Stromstärkenbereich II) kommt es zu einem Herzstillstand, der nur so lange anhält, als der elektrische Strom durch den lebenden Organismus fließt; er ist gekoppelt mit einer von dem Krampfzustand der quergestreiften Muskulatur abhängigen Blutdrucksteigerung, die ebenfalls nur so lange andauert, als der Strom fließt. Es handelt sich dabei nur um Sekunden; die Nachwirkung, erkenntlich an den oben beschriebenen Rhythmusstörungen, dauert vielleicht einige Minuten. Es ist also schon aus rein zeitlichen Gründen das elektrische Geschehen und der entzündliche Vorgang am Herzen etwas Grundverschiedenes.

Bei dem Herzstillstand oder der Rhythmusstörung handelt es sich um eine elektrisch bedingte Schädigung des Reizleitungssystems; das Klappensystem des

Herzens wird durch den elektrischen Strom nicht beeinflusst, Zerreißen von Klappen oder gar Entzündungen entstehen nicht, was durch umfangreiche experimentelle, aber auch durch autoptische Befunde sichergestellt ist. Man könnte vielleicht noch daran denken, daß durch die im Organismus sich bildende JOULEsche Wärme Verquellungen von Herzklappen oder des Bindegewebes am Herzmuskel entstehen; abgesehen davon, daß morphologisch derartige Befunde nicht erhoben würden, sind derartige Veränderungen nach technischen Berechnungen nicht zu erwarten, da die entstehenden Wärmemengen zu gering sind, um Wärmeschäden hervorzurufen. Wärmemessungen am Herzen sind allerdings noch nicht durchgeführt worden; wir können aber zum Vergleich Wärmemessungen bei Kopfdurchströmungen heranziehen, die nur zu ganz geringen, das lebende Gewebe nicht schädigenden Temperaturerhöhungen selbst bei längeren Durchströmungen geführt haben. Wir müssen uns immer wieder vor Augen führen, daß sowohl im Gehirn als auch vor allem im Herzen ein ständiger Blutaustausch Temperaturunterschiede sofort wieder ausgleicht.

Man hat ferner als Erklärung für die Muskelschädigung bei den den elektrischen Unfall Überlebenden sog. perivasculäre Blutaustritte angesehen, die durch Granulationsgewebe ersetzt werden und schließlich in Narben übergehen; es ist aber bisher noch niemandem gelungen, diese Blutungen im Experiment bei Tieren, die man einige Zeit nach dem Schlag leben ließ, festzuhalten oder Narben mit Hämosiderinkristallen nachzuweisen. Wohl findet man hin und wieder bei stärkstem Ausdruck des Elektrokrampfes, dem elektrischen Tod, perivasculäre Blutaustritte in den serösen Häuten, in den inneren Organen, auch im Herzmuskel; jedoch sind diese Blutaustritte bisher bei nicht elektrisch getöteten, aber vorher mit mittleren Stromstärken behandelten Tieren nicht gefunden worden. Deshalb müssen wir auch diese Erklärung fallen lassen. Es sei noch erwähnt, daß von den mir bekannten Herzklappen- oder Herzmuskelkrankungen, die in Zusammenhang mit einem Elektrotrauma gebracht und obduziert wurden, sämtliche Fälle die Richtigkeit meiner Auffassung beweisen, daß nämlich rheumatische Herzklappen- bzw. Herzmuskelerkrankungen und nicht elektrische Herzsäden vorgelegen haben.

Als ein weiteres Glied in der Beweiskette unserer Auffassungen über den ursächlichen Zusammenhang eines elektrischen Unfalles mit einem Herzklappenfehler ist die schon obenerwähnte Tatsache anzusehen, daß fast alle von uns als elektrische Folge anerkannten Herzsäden in kürzester Zeit völlig abheilen bzw. klinisch oder elektrokardiographisch nicht mehr nachzuweisen sind, während ein Herzklappenfehler durch die Inanspruchnahme und Belastung allmählich sich verschlechtert und seinen schicksalsmäßigen Verlauf nimmt. Eine Ausnahme machen nur einige der älteren Verunglückten, bei denen wohl zur Zeit des Unfalles schon ein Nachlassen der Elastizität der Kranzgefäße bestanden hat.

Wenn wir gerade dieses Kapitel so eingehend erörtert haben, so wird aus dem Aufgezeichneten die Notwendigkeit klar erkennbar sein. Ein Herzklappenfehler kann eben nicht auf eine elektrische Schädigung zurückzuführen sein, zumal bei genauerer Erforschung der Anamnese in allen Fällen eine schwere rheumatische Erkrankung vorliegt; das gleiche gilt auch für die Herzmuskelerkrankungen, wenn ihre entzündliche Ätiologie so deutlich zutage tritt wie in allen unseren Fällen. Eine Verschlechterung eines Herzklappenfehlers oder einer

entzündlich entstandenen Herzmuskelerkrankung ist dann anzunehmen, wenn die Verschlechterung sich unmittelbar an das elektrische Trauma, d. h. im Verlauf weniger Stunden anschließt. Diese Forderung beruht auf den bisher bekannten und von verschiedenen Seiten bestätigten physiologischen Untersuchungsergebnissen, die wir oben geschildert haben.

### XI. Schlußbetrachtung.

Wenn wir noch einmal kurz die einzelnen Teile der Arbeit streifen, so werden wir bereits in den ersten anatomischen Untersuchungen und Betrachtungen über den elektrischen Tod auf Vorgänge am Kreislauf hingewiesen. Gleichsam wie ein roter Faden zieht nun das Geschehen am Kreislauf nicht nur durch jene ersten noch unvollkommenen physiologischen Versuche, sondern auch durch alle dann folgenden Arbeiten, die sich mit den Schäden der elektrischen Energie befassen, wenn auch oft die Behinderung der Atmung bis zur Erstickung in den Vordergrund der Erörterung gestellt wird. Das morphologische Bild des elektrischen Todes, das schon sehr frühzeitig in seiner markantesten Ausdrucksform der abnormen Blutverteilung richtig beschrieben ist, wird allmählich als eine Folge zunächst noch unbekannter Kreislaufwirkungen gedeutet. Näher analysiert werden diese Vorgänge erst durch umfangreiche physiologische Untersuchungen, bei denen zunächst Atmungsbehinderungen imponieren, die jedoch sehr bald als sekundäre Wirkungen angesehen werden, während das Geschehen am Kreislauf, insbesondere am Herzen, als primäre Schädigung nach elektrischem Trauma erkannt wird. Gerade das Zusammenspiel der primären Herzschädigung und der sekundär bedingten Atmungsstörung, verbunden mit jener oben eingehend beschriebenen Blutdrucksteigerung (durch peripheren Muskelkrampf), kann beim kreislaufgesunden Menschen Erkrankungen des Herzens hervorrufen. Wir sehen eine funktionelle Herzanterkrankung nach elektrischen Unfällen, die lediglich zu Funktionsstörungen des Kreislaufes führt und völlig reparabel ist, wir sehen Bilder der hypoxämisch bedingten Coronarinsuffizienz, ferner Erkrankungen im Sinne von Vorhofflimmern und -flattern und Störungen im Reizablauf des Reizleitungssystems des Herzens. Wir sehen ferner bei älteren Menschen, wie eine typische Herzanterkrankung durch das elektrische Trauma ausgelöst wird und sogar unmittelbar zum tödlichen Ende führen kann; wir sehen aber auch Herzerkrankungen, die nicht durch das elektrische Trauma beeinflusst worden sind, wie Herzklappenfehler, Hypertensionen, Coronarsklerosen und Herzmuskelkrankungen entzündlicher bzw. arteriosklerotischer Natur. Wir Ärzte wissen, welche zentrale Bedeutung gerade das Herz im Leben des Menschen einnimmt. Bei jeder sich bietenden Gelegenheit benutzt aber auch der Laie Wendungen wie: „es liegt mir am Herzen“, „das Herz sagt es mir“ und andere. Es wird von ihm das Herz als Sitz des gesamten Empfindungs- und Gefühlslebens angesehen. Wenn nun ein Verunglückter während des elektrischen Traumas sein Herz besonders schnell oder stark schlagen fühlt oder sogar ein Aussetzen des Herzschlages empfindet, so müssen wir diesen Empfindungen des Patienten nachgehen und versuchen, sie mit dem in Übereinstimmung zu bringen, was uns an Erkenntnissen über den Einfluß der elektrischen Energie auf den Kreislauf zur Verfügung steht. Es möge diese zusammenhängende Darstellung dazu beitragen, die Beurteilung der Herzkranke nach elektrischen Unfällen zu erleichtern.

# V. Der D-Vitamin-Stoß<sup>1</sup>.

Von

**B. DE RUDDER-Frankfurt a. M.**

Mit 7 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	275
I. Begriffsbestimmung und Geschichte des Verfahrens. . . . .	278
II. Der D-Vitamin-Stoß in der Therapie . . . . .	281
1. Allgemeines zum Indikationsbereich . . . . .	281
2. Der D-Vitamin-Stoß bei der primären, floriden Rachitis . . . . .	283
3. Der D-Vitamin-Stoß bei der rachitogenen Tetanie (Spasmophilie) . . . . .	287
4. Weitere therapeutische Indikationen des D-Vitamin-Stoßes . . . . .	291
III. Der D-Vitamin-Stoß in der Rachitisprophylaxe . . . . .	295
IV. Zur Technik des D-Vitamin-Stoßes . . . . .	298
1. Dosierungsfragen . . . . .	298
2. Art der Darreichung des D-Vitamins . . . . .	300
3. Ist der D <sub>2</sub> - oder D <sub>3</sub> -Faktor vorzuziehen? . . . . .	302
V. Resorption und Speicherung des D-Vitamins. . . . .	305
VI. Bewertung des D-Vitamin-Stoßes . . . . .	307
1. Sind mit dem D-Vitamin-Stoß Schäden oder Gefahren verbunden? . . . . .	307
2. Vorteile und Nachteile des D-Vitamin-Stoßes . . . . .	309
VII. Zusammenfassender Überblick über das Verfahren . . . . .	312

## Literatur.

### A. Zum D-Vitamin-Stoß.

- BISCHOFF, H.: Rachitisbehandlung mit konzentriertem Vigantol. Jb. Kinderheilk. **150**, 2 (1937).
- BÖHM, K.: Über die Wirkung der intramuskulären Stoßbehandlung mit Vitamin D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> bei rachitischen Kindern. Arch. Kinderheilk. **121**, 1 (1940).
- BRAULKE, H.: Die Indikationen der Rachitisbehandlung mit einmaliger Dosis von Vitamin D<sub>2</sub> (Vitaminstoß). Z. Kinderheilk. **59**, 18 (1938).
- BRIEGER, H.: Die Wirkung von Vitamin D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> als Stoß zu 3 mg auf Winterrachitis und Spasmophilie. Mschr. Kinderheilk. **79**, 216 (1939).
- Erfahrungen mit dem Vitamin D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Stoß in kleiner Dosierung bei 12 Fällen von Sommerrachitis. Arch. Kinderheilk. **116**, 115 (1939).
- BROCKMANN, H.: Zur Therapie und Prophylaxe der Rachitis mit einmaliger Stoßdosis von Vitamin D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub>. Z. Kinderheilk. **60**, 359 (1938).
- BURCHARD, H.: Über die Wirkungen parenteral verabreichten Vitamins D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub>. Z. Kinderheilk. **62**, 108 (1940).

<sup>1</sup> Aus der Univ. Kinderklinik Frankfurt a. M. — Auf Wunsch des Herausgebers.

- COSTA, V. S.: Behandlung der Rachitis mit Hilfe des Vigantolstoßes. *Rev. chil. Pediatr.* **10**, 265 (1939).
- COWARD, K. H., and K. M. KEY: Simplification of vitamintests. The effect of giving doses half-weekly for Vitamin A Tests and once only for vitamin D Tests, instead of giving doses daily. *Biochemic. J.* **28**, 870 (1934).
- DEMOLE, V.: Réention et cumulation de l'ergosterol irradié. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **38**, 535 (1930).
- GALLIEN, U.: Untersuchungen über die Wirkung der Vitaminstoßtherapie. Inaug.-Diss. Königsberg 1938.
- GLANZMANN, E.: Diskussionsbemerkung; ref. *Schweiz. med. Wschr.* **1939 I**, 375.
- GÖTTSCHE, O.: Zur Frage der Stoßtherapie der Rachitis. *Mtschr. Kinderheilk.* **70**, 340 (1937).
- GORTER, E.: Über die Behandlung und die Prophylaxe von Rachitis durch Anwendung einer großen Menge von Vitamin D auf einmal. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1940**, 2816.
- GRASER, E.: Reihenuntersuchungen zur Frage der Rachitisprophylaxe mit einmaliger Vitamingabe. **61**, 716 (1940).
- GUNNARSON, S.: Treatment of rickets with a single massive dose of vitamin D<sub>2</sub>. *Acta paediatr. (Stockh.)* **25**, 69 (1939).
- HÄSSLER, E.: Atypische Spätrachitis unter dem Bilde einer Dysostosis enchondralis metaphysaria (MURK JANSSEN), geheilt durch Vitamin D<sub>3</sub>-Stoß. *Mtschr. Kinderheilk.* **82**, 63 (1940).
- HARNAPP, G. O.: Zur Pathogenese der Spasmophilie. Behandlungsversuch mit AT. 10. *Mtschr. Kinderheilk.* **63**, 262 (1935).
- Weitere Erfahrungen mit der Vitamin D<sub>2</sub>-Stoßbehandlung der Rachitis. *Mtschr. Kinderheilk.* **71**, 193 (1937).
- Zur Stoßtherapie und Stoßprophylaxe der Rachitis. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 II**, 1414.
- Schlußwort zu OPITZ. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 II**, 1852.
- Die Stoßtherapie und Stoßprophylaxe der Rachitis. *Wien. klin. Wschr.* **1940**, 698.
- HARTENSTEIN, H. J.: Vergleichende Untersuchungen über die Rachitisprophylaxe mit dem Vitamin D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub>-Stoß. *Mtschr. Kinderheilk.* **76**, 163 (1938).
- Vergleichende Untersuchungen über die Rachitisprophylaxe mit dem Vitamin D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Stoß. (Vorläufige Mitteilung.) *Dtsch. med. Wschr.* **1940 I**, 143.
- HEISLER, W. H.: Die Minimaldosis von D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Vitamin als einmalige Stoßgabe in der Prophylaxe und Therapie der Rachitis. *Münch. med. Wschr.* **1940 I**, 260.
- HEYMANN, W.: Metabolism and mode of action of Vitamin D. *J. of biol. Chem.* **118**, 371 (1937); **122**, 249, 257 (1937).
- JACOBY, G.: Über Rachitisbehandlung mit Vitamin D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Konzentrat. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 1173.
- KLOTZ, U.: Parenterale Behandlung von Osteomalacie und Rachitis mit Vitamin D. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**, 1000.
- Über parenterale Anwendung des antirachitischen Vitamins. *Mtschr. Kinderheilk.* **79**, 43 (1939).
- KREITMAIR u. SIECKMANN: Der „Vigantolstoß“ im Tierexperiment. *Mercks Jahresber.* **1938**, 21.
- KÜSTER, F.: Die Resorption kleiner Fettmengen durch den Säuglingsdarm. Eine Untersuchung über die Grundlagen der Vigantolstoßbehandlung. *Z. Kinderheilk.* **60**, 458 (1939).
- LÖPER, B. J.: Die Erfahrungen mit der Vitamin D-Stoßbehandlung der Rachitis. *Arch. Kinderheilk.* **116**, 248 (1939).
- MACCHI, A., e F. GIONGO: Primi risultati della terapia con vitamina D<sub>2</sub> ad alte dosi in Bambini rachitici „terapia d'assalto“ *Med. ital.* **20**, 217 (1939).
- NÁDRAI, A.: Rachitisheilung durch einmalige große intramuskuläre Dosis von D-Vitamin. *Arch. Kinderheilk.* **113**, 1 (1938).
- Der therapeutische Wert des D<sub>3</sub>-Vitamins. *Arch. Kinderheilk.* **116**, 235 (1939).
- Erwiderung auf die Bemerkung von Prof. Dr. KLOTZ. *Arch.* **118**, 100 (1939).
- Ein durch D<sub>3</sub>-Vitamin-Stoß geheilter Fall von Spätrachitis. *Z. Kinderheilk.* **60**, 590 (1939).
- NITSCHKE, A.: Die parenterale Wirksamkeit von Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> auf die Rachitis. *Z. Kinderheilk.* **61**, 385 (1939).
- Bemerkungen zu der Arbeit von K. SCHWARTZER: „Über die Wirksamkeit parenteral zugeführten Vigantols“. *Z. Kinderheilk.* **62**, 110 (1940).

- OPITZ, H.: Neue Ausblicke für die Rachitisbekämpfung. Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1213.  
 — Zur Stoßtherapie und Stoßprophylaxe der Rachitis. Bemerkungen zu der Arbeit von HARNAPP in Nr. 36 dieser Wschr. Dtsch. med. Wschr. **1939 II**, 1852.  
 — Stellungnahme zu dem Schlußwort von HARNAPP in Nr. 52. Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 243.  
 ORMOND, A. VON: Über die Vitamin D-Stoßtherapie. Mschr. Kindergeneesk. **8**, 427 (1939).  
 PETÉNYI, G.: Die Speicherung des bestrahlten Ergosterins im menschlichen Organismus. Orv. Hetil. **1929**, 871.  
 RIETSCHEL, H., H. HORSTER u. MISSLBECK: Wie sollen wir die Rachitiprophylaxe zukünftig gestalten? Dtsch. med. Wschr. **1940**, 141.  
 DE RUDDER, B.: Rachitisbekämpfung mit dem „Vitamin D-Stoß“. Mercks Jahresber. **1937**, 1.  
 SCHALLOCK, G.: Beitrag zur Frage der Organschädigungen durch die Vitamin D-Stoßbehandlung. Klin. Wschr. **1939 II**, 1618.  
 SCHERMER, S., u. O. HOFFERBER: Über den Phosphor- und Calciumgehalt des Serums osteomalacischer Rinder und über die Heilwirkung des Vigantols. Berl. tierärztl. Wschr. **1931 I**, 97.  
 SCHIRMER, R.: Rachitisbehandlung mit einmaliger Vigantolgabe. Mschr. Kinderheilk. **68**, 269 (1937).  
 — u. H. PETER: Weitere Untersuchungen über Rachitisbehandlung mit einmaliger Vitamingabe. Mschr. Kinderheilk. **75**, 318 (1938).  
 SCHWARTZER, K.: Die Rachitiprophylaxe mit einmaliger hoher Vitamin D-Gabe. Med. Klinik **1939 II**, 1657.  
 — Über die Wirksamkeit parenteral zugeführten Vigantols. Z. Kinderheilk. **61**, 692 (1940).  
 STÖRM, J.: The treatment of spasmodophilia with a single massive dose of vitamin D<sub>2</sub>. Acta paediatr. (Stockh.) **25**, 251 (1939).  
 THOENES, F.: Die paranterale Wirkung des Vitamin-D-Stoßes. Mschr. Kinderheilk. **85**, 120 (1940).  
 TÜRK, E.: Zur oralen Stoßanwendung des Vitamin D<sub>2</sub>. Arch. Kinderheilk. **121**, 33 (1940).  
 — Zur intramuskulären Stoßanwendung des Vitamin D. Arch. Kinderheilk. **121**, 46 (1940).  
 — Zur Bekämpfung der Rachitis. Med. Klin. **1940 II**, 862.  
 — Röntgenbeobachtungen an den Knochen nach dem Vitamin D-Stoß. Med. Klin. **1940 II**, 976.  
 VIETHEN, A.: Über die Behandlung der Rachitis mit hochkonzentriertem Vitamin D<sub>2</sub>. Arch. Kinderheilk. **115**, 13 (1938).  
 VOLLMER, H.: Beitrag zur Ergosterinbehandlung der Rachitis. Dtsch. med. Wschr. **1927 II**, 1634.  
 — Distribution of vitamin D in body after administration of massive doses. Amer. J. Dis. Childr. **57**, 343 (1939).  
 — Treatment of rickets and tetany with a simple massive dose of vitamin D. Vitamin D shock therapie. J. Pediatr. **14**, 491 (1939).  
 WINDORFER, A.: Über die Vitamin D-Resorption bei Verabreichung hoher Dosen (Vitamin D-Stoß). Klin. Wschr. **1938 I**, 228.  
 — Zur Rachitiprophylaxe bei unreifen Kindern mit dem Vitamin D-Stoß. Mschr. Kinderheilk. **75**, 124 (1938).  
 — Behandlung der Rachitis mit dem Vitamin D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Stoß. Ther. Gegenw. **1939**, H. 3.  
 — Weitere Untersuchungen über die Rachitiprophylaxe bei unreifen Kindern mit dem Vitamin D-Stoß. Z. Kinderheilk. **61**, 706 (1940).  
 WUNDERWALD, A.: Erfahrungen mit der Vitamin D<sub>3</sub>-Stoßtherapie bei Rachitis. Arch. Kinderheilk. **115**, 19 (1938).

#### B. Übrige.

- ASCHENBRENNER, R., u. PH. BAMBERGER: Elektrokardiographische Untersuchungen an spasmodiphilen Kindern. Klin. Wschr. **1935 II**, 1494.  
 BALSER, E.: Zur Kalkstoffwechselstörung der Coeliakie des Erwachsenen und ihre Behandlung durch Vitaminpräparate. Münch. med. Wschr. **1938 II**, 1574.  
 BROCKMANN, H.: Zur Frage eines quantitativen Wirkungsunterschiedes der antirachitischen Vitamine D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> beim Säugling. Klin. Wschr. **1937 II**, 1383.  
 DOXIADIS, L., u. W. UHSE: Über die Einwirkungen des bestrahlten Ergosterins auf den Kreislauf. (Klinische und tierexperimentelle Studien.) Z. Kinderheilk. **55**, 137 (1933).

- FANCONI, G.: Der intestinale Infantilismus und ähnliche Formen der chronischen Verdauungsstörung. Berlin 1928.
- FOLBERTH, S.: Klinische Erfahrungen mit Vitamin D<sub>3</sub>. Z. Kinderheilk. **59**, 329 (1937).
- FROEHNER, M.: Osteomalacie durch einheimische Sprue. Fortschr. Röntgenstr. **57**, 575 (1940).
- GERSTENBERGER: Rachitis hepatica. Mschr. Kinderheilk. **56**, 217 (1933).
- GRASER, E.: Rachitishäufigkeit unter Spätwinterkindern einer Großstadt. Z. Kinderheilk. **61**, 520 (1939).
- GYÖRGY, P.: Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie. Erg. inn. Med. **36**, 752 (1929).
- HANSEN u. VON STAA: Die einheimische Sprue. Leipzig 1936.
- HARNAPP, G. O.: Die Bestimmung von Calciumionenaktivitäten in biologischen Flüssigkeiten. Klin. Wschr. **1938 II**, 1731.
- Die Bedeutung des anorganischen Phosphates für die Formenzustände des biologischen Calciums. Mschr. Kinderheilk. **82**, 352 (1940).
- KIELHORN, E., u. H. RÜBENHAGEN: Zur Frage der Herzmuskelschädigung durch Vitamin D. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 472.
- LIEBE, S.: Über die Wirkung von parenteral zugeführtem Vigantol beim rachitischen Säugling. Mschr. Kinderheilk. **61**, 88 (1935).
- LOESCHKE, A.: Über renale Rachitis. Mschr. Kinderheilk. **78**, 298 (1939).
- MEULENGRACHT, E.: Osteomalacia columnal in Dänemark durch einseitige Kost oder durch Leiden im Verdauungskanal. Wien klin. Wschr. **1939 II**, 725.
- MÖLLER, W.: Beitrag zur Statistik der Masernepidemien mit besonderer Berücksichtigung der 1887er Münchener Epidemie. Arch. Kinderheilk. **21**, 241 (1897).
- MORRIS, N., and M. M. STEVENSON: Vitamin D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> in infantile rickets. A comparison of their therapeutic efficiency. Lancet **1939 II**, 876.
- PACHE, H. D.: Über die Cystein-Cystinstoffwechselstörung der ersten Lebenszeit und ihre Beziehungen zu Zwergwuchs und renaler Rachitis. Z. Kinderheilk. **62**, 1 (1940).
- PARSONS: The bone changes occurring in renal and coeliac infantilism, and their relationship to rickets II. Coeliac rickets. Arch. Dis. Childr. **2**, 198 (1927).
- PFAUNDLER, M. VON: Schulorganisatorischer Vorschlag zur Minderung der Kindersterblichkeit an akuten Infektionskrankheiten. Münch. med. Wschr. **1916**, 1145.
- ROMINGER, E. H., MEYER u. C. BOMSKOW: Entstehung der Tetanie im Kindesalter. Klin. Wschr. **1931 II**, 1342.
- STECHELE, U.: Über die sogenannte renale Rachitis. Mschr. Kinderheilk. **79**, 371 (1939).
- STEINBRÜCK, P.: Über die antirachitische Wirksamkeit des Vitamin D<sub>3</sub>. Mschr. Kinderheilk. **74**, 185 (1938).
- UHSE, W.: Der Einfluß der antirachitischen Therapie auf das Elektrokardiogramm des Kindes. Jb. Kinderheilk. **144**, 63 (1935).
- ULLRICH, O.: Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der rachitischen Ossifikationsstörung bei Mensch und Tier. Z. Kinderheilk. **47**, 105, 581 (1929).
- WENTZ, W.: Rachitisbehandlung mit D<sub>3</sub>. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 378.

### I. Begriffsbestimmung und Geschichte des Verfahrens.

Mit der Identifizierung eines Rachitisschutzstoffes als Abkömmling des bestrahlten Ergosterins durch WINDAUS, HESS und POHL im Jahre 1926 war bekanntlich eine sichere Rachitisbekämpfung möglich geworden, zumal bereits im folgenden Jahre auf konstante antirachitische Wirksamkeit eingestellte Präparate dieser Art erst für Kliniken, bald darauf auch für die Allgemeinpraxis zugänglich wurden.

Das damals übliche Verfahren erstrebte und erreichte Rachitisheilung oder -vorbeugung durch tägliche kleine Gaben des als „D-Vitamin“ bezeichneten Schutzstoffes.

Zum Unterschied von diesem Vorgehen sprechen wir heute von „D-Vitamin-Stoß“ („vitamin D-therapia d'assalto“ italienisch, „vitamin D-shock“ in der

angloamerikanischen Literatur), *wenn die zur Vorbeugung oder Heilung einer Rachitis nötige Menge von D-Vitamin dem Körper in einmaliger Dosis oder doch auf wenige Einzeldosen verteilt zugeführt wird.*

Die gelegentlich gleichsinnig gebrauchte Bezeichnung „*Vigantolstoß*“ ist begrifflich enger, da sie die Verwendung des D-Faktors eben in Form des „*Vigantols*“ voraussetzt, andere Handelsformen des D-Faktors, wie sie besonders in anderen Ländern üblich sind, ausschließt. Ob freilich Worte wie „*Stoß*“ und „*Shock*“ als Bezeichnung für ein therapeutisches Handeln zumal dem Laien gegenüber (der diese Ausdrücke auch gelegentlich sozusagen „im Vorübergehen“ hört) gerade glücklich gewählt sind, möchte Verf. bezweifeln. Adjektivisch gebraucht, etwa wenn man sogar von „gestoßenen Kindern“ liest, wird die Assoziation mit blauen Flecken fast zwangsläufig. Immerhin sind die Worte einmal eingebürgert und vorerst durch keine besseren ersetzt.

Versuche mit einmaligen oder wenigen D-Gaben wurden bereits unmittelbar nach Einführung der D-Vitamin-Präparate verschiedentlich unternommen, und zwar unter ausdrücklicher Betonung der großen praktischen, vor allem soziologischen Bedeutung, die dem Verfahren im Erfolgsfalle zukommen würde. Erstmals berichtete VOLLMER im Jahre 1927 über solche Versuche, kurz darauf, 1929, G. PETÉNYI. Auch GÖTTSCHE hat 1930, wie er erst später (1937) mitteilte, solche Versuche angestellt.

VOLLMER verabfolgte, nachdem sich in Tierversuchen die Möglichkeit der Rachitisheilung durch einmalige D-Faktor-Zufuhr ergeben hatte, 4 rachitischen Kindern je 120–140 mg des *damaligen* „*Vigantols*“ innerhalb 5–6 aufeinanderfolgenden Tagen, „also eine Gesamtmenge, die sich bei einer wochenlangen Behandlung mit täglich 3–5 mg ergibt und bei dieser Behandlungsweise als voll wirksam gezeigt hat“. Der Behandlungserfolg beim Menschen entsprach merkwürdigerweise *nicht den Erwartungen*. Wesentlich *besser* waren *die Erfolge* in wenig später durchgeführten Versuchen von PETÉNYI, der 100 mg (nicht, wie mehrfach falsch referiert, 100 g) damaliges Alt-Vigantol innerhalb von 2 Tagen gegeben hatte. Auch hier lag der Gedanke einer Speicherung des Vitamin D zugrunde. PETÉNYI konnte zuweilen schon 24 Stunden später eine feine, provisorische Verkalkungslinie im Röntgenbilde und insgesamt sehr rasche Heilung feststellen. GÖTTSCHE hat ähnliche Versuche in 11 Fällen durchgeführt.

Es ist, wie mir eine Rückfrage bei der Firma Merck bestätigte, heute nicht mehr möglich, die von VOLLMER, PETÉNYI und GÖTTSCHE damals verwendeten Präparate auf heutige Dosen umzurechnen, da das damalige Alt-Vigantol ein Bestrahlungsmischprodukt war.

In der Folge wurde von tierexperimenteller Seite wiederholt auf die Möglichkeit einmaliger D-Faktor-Gaben zu Therapiezwecken und auf die Speichermöglichkeit des D-Vitamins hingewiesen (DEMOLE 1930, COWARD und KEY 1934). Auch in der Veterinärmedizin fanden hochdosierte einmalige oder wenige Gaben von D-Vitamin Eingang, so 1930 bei der Osteomalacie der Kühe (SCHERMER und HOFFERBERGaben auf Anraten BEUMERS 30 mg des damaligen D-Faktors intravenös).

Daß trotzdem *das ganze Verfahren für den Menschen nach diesen ersten Ansätzen und weiteren Hinweisen völlig verlassen und eigentlich vergessen* wurde, hat seinen Grund wohl in dem Umstande, daß mittlerweile die in der Folge viel diskutierten „*Vigantolschäden*“ bekanntgeworden waren, die eine begriffliche Scheu vor großen Dosen erzeugten.

In der Folge zeigte sich dann allerdings, daß *diese Schäden durch damals unvermeidliche Beimengungen anderer Ergosterin-Bestrahlungsprodukte zum D-Faktor bedingt waren, die im heutigen Vigantol seit Jahren nicht mehr enthalten sind*

(vgl. dazu auch S. 307). Das heutige Vigantol, ebenso wie das konzentrierte D-Faktor-Präparat, stellt nunmehr eine Lösung des chemisch reinen kristallisierten D-Faktors dar, was hier gleich vorweggenommen sei.

Die *Geschichte dieser Wiederentdeckung* war kurz folgende: Bei der Ergosterinbestrahlung entsteht unter bestimmten Bedingungen noch ein anderes Bestrahlungsprodukt, der sog. „*Calcinosefaktor*“ AT 10. Dieser hatte sich bei der parathyreopriven Tetanie des Erwachsenen als sehr wirksam erwiesen. Es entstand die Frage, ob dieser Calcinosefaktor auch bei der symptomatisch weitgehend der genannten Erwachsenentetanie ähnlichen, pathogenetisch aber wesensverschiedenen Säuglingstetanie wirksam sei. Die Säuglingstetanie entsteht bekanntlich zumeist auf dem Boden einer Rachitis. Für entsprechende Versuche war ein AT 10-Präparat an die Universitäts-Kinderklinik der Berliner Charité und an das Kaiser und Kaiserin Friedrich-Kinderkrankenhaus Berlin gegeben worden. Der Calcinosefaktor erwies sich als unwirksam bei der Säuglingstetanie, dagegen zeigte die ihr zugrunde liegende Rachitis schon auf einmalige Gaben des Präparates intensivste Heilung, und damit heilte mit der Grundkrankheit Rachitis auch die Tetanie aus. *Diese Wirkung erwies sich aber als Folge einer ungewollten Verunreinigung* des AT 10-Präparates mit D-Faktor. HARNAPP teilte 1935 diese Beobachtung kurz mit, „daß die einmalige Verabreichung des als Verunreinigung im AT 10a enthaltenen Vitamin D zur Rachitisheilung genügte“.

Der Hinweis auf die praktische Bedeutung dieser Beobachtung erfolgte jedoch erst 1936, und zwar diesmal fast gleichzeitig aus beiden Anstalten. Die Mitteilung von HARNAPP erschien in der *Klin. Wschr.* vom 18. 7. 36, diejenige von SCHIRMER, einem Mitarbeiter von OPITZ, erfolgte am 24. 7. 36 in einem Vortrag auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Würzburg.

Diese Daten seien deshalb hier nochmals wiedergegeben, weil in den folgenden Jahren ein Prioritätsstreit um die Wiederentdeckung des Stoßverfahrens zwischen HARNAPP und OPITZ geführt wurde, dessen Einzelheiten hier nicht wiedergegeben zu werden brauchen, der aber im wesentlichen die Gleichzeitigkeit und gegenseitige Unabhängigkeit der grundsätzlichen Mitteilungen zu dem Verfahren ergab.

Dieser erneute Hinweis auf die praktische Bedeutung des Verfahrens an den beiden genannten Stellen lautete wörtlich: „Nichts lag näher, als die neugewonnene Erkenntnis in die therapeutische Praxis umzusetzen“ (HARNAPP), und „die außerordentliche soziale Bedeutung, die einem solchen Mittel hinsichtlich der Verhütung rachitischer Schäden zukäme . . . kann nicht hinreichend genug hervorgehoben werden“ (SCHIRMER).

Seitdem wurde die Methode in einer großen Zahl von Kliniken und Krankenhäusern nachgeprüft und darüber Bekanntes und Neues von einer immer noch wachsenden Zahl von Autoren berichtet. Was die therapeutischen Erfolge des Verfahrens betrifft, so liegen bis heute Beobachtungen an über 1000 Fällen in der Literatur vor, so daß es berechtigt erscheint, über die bisherigen Erfahrungen zusammenfassend zu berichten, bevor das Schrifttum die Grenze der Überschaubarkeit überschreitet. Es mag betont sein, daß die *Zahl der wirklich mit dem Stoßverfahren behandelten Kinder sicherlich bereits viele Tausende* beträgt, über die jedoch von vielen Nachuntersuchern nur deshalb nicht berichtet wird, weil sich eben keine wesentlichen Erfahrungsunterschiede oder neue Gesichtspunkte gegenüber den ersten Mitteilungen ergaben.

## II. Der D-Vitamin-Stoß in der Therapie.

### 1. Allgemeines zum Indikationsbereich.

Der *Indikationsbereich* des D-Vitamin-Stoßes deckt sich naturgemäß zunächst mit jenem der D-Vitamin-Therapie überhaupt, d. h. er betrifft die *floride Rachitis und die mit ihr unmittelbar verwandten Krankheitszustände*.

**Floride Rachitis.** Die ausschließliche Beschränkung auf „floride“ Rachitis darf hier unterstrichen werden, da sie durchaus noch nicht Allgemeingut der Ärzte zu sein scheint. Wir verstehen bekanntlich unter *florider Rachitis* eine bestimmte (blutchemisch faßbare) *Stoffwechselstörung*, auf deren *Boden* dann die bekannten „*rachitischen*“ *Veränderungen am Knochensystem entstehen*, deren Nachweis dem Arzt schon äußerlich leicht möglich ist. *Alle „antirachitische“ Therapie richtet sich einzig und allein gegen diese Stoffwechselstörung*. Aus Gründen, die hier im einzelnen nicht erörtert werden können, findet sich diese Stoffwechselstörung ganz besonders häufig im Säuglings- und Kleinkindesalter; dieses wird damit zum *Prädilektionsalter* der floriden Rachitis.

Heilt die Stoffwechselstörung ab, so bleiben vielfach manche der Knochenveränderungen weiter, nicht selten lebenslänglich bestehen (die bekannten Epiphysenaufreibungen an Hand- und Fußgelenken sowie an der Knochenknorpel-Grenze der Rippen der „Rosenkranz“). Es ist nur historisch verständlich, daß wir den letzteren Zustand noch heute als „Rachitis“, nämlich als *Rachitis peracta* bezeichnen; richtiger wäre es, hier von Rachitistfolgen zu sprechen, da sie einer „antirachitischen“ Behandlung weder zugänglich noch bedürftig sind.

Wir treffen hier einen in der Medizin so oft vor sich gehenden und so oft zu Mißverständnissen und Vorbeireden Anlaß gebenden Vorgang: *den unmerklichen Bedeutungswandel einer Bezeichnung*: „Rachitis“, ursprünglich ein klinisches „Bild“, dann mehr stoffwechselchemisch definiert, endlich aber sogar in bestimmtem ätiologischem Sinne gebraucht.

*Es ist also sinnlos — aber immer noch geübt —, etwa Schulkinder mit solchen Zeichen einstmals überstandener Rachitis mit D-Vitamin oder einem verwandten Verfahren zu „behandeln“.*

**Rachitis tarda.** Grundsätzlich zu unterscheiden von dieser Rachitis peracta ist die heute außerordentlich seltene *Rachitis tarda*. Trifft ein rachitogener Schaden (hochgradiger Mangel an Ultraviolett B z. B. bei kindlicher Nacharbeit; schwerster Mangelernährung, besonders Fettmangel, z. B. in Großstädten während der Hungerblockade in den Nachweltkriegsjahren) ein Kind im *Schulalter* (besonders im Pubertätsalter mit seinem erneuten starken Wachstumsantrieb), so kann es auch hier *noch zu der genannten Stoffwechselstörung* kommen. Diese wirkt sich an dem bereits weitgehend gegenüber dem Säuglingsalter entwickelten Skelet symptomatisch etwas anders aus als im frühen Kindesalter, es entsteht das somit etwas veränderte klinische „Bild“ der *Rachitis tarda*.

Unter ganz *analogen* Umständen kann selbst der Erwachsene noch an einer rachitischen Stoffwechselstörung erkranken; er zeigt dann an seinem bereits vollständig ossifizierten Skelet andere Reaktionsformen als das Kind, es entsteht das klinische Bild der **Osteomalacie**.

Im Interesse klarer Definition und Verständigung muß indes hier noch eines weiteren Umstandes wenigstens kurz gedacht werden.

Die bisher genannten Formen *florider* Rachitis stellen ätiologisch sozusagen eine Gruppe klinischer Bilder dar, die man ätiologisch als *primäre Rachitisformen* bezeichnen könnte. „Primär“ deshalb, weil bestimmte exogene Schäden hier direkt zur rachitischen Stoffwechselstörung führen, wobei allerdings nicht vergessen werden darf, daß für das Ausmaß dieser Störung auch endogene Faktoren, vor allem erblich festgelegte, mitentscheidend sind.

**Sekundäre Rachitis.** Die allerletzten Jahrzehnte der Rachitisforschung haben nun aber ergeben, daß eine *prinzipiell gleiche Stoffwechselstörung* und damit die ganze Reihe weiterer Rachitissymptome auch — wiewohl zahlenmäßig ganz ungleich seltener — als Folge bestimmter *innerer*, den Stoffwechsel stark in Mitleidenschaft ziehender *Leiden*, also sozusagen „sekundär“ entstehen kann. FREUDENBERG hat für diese Formen den Ausdruck „*Pseudorachitis*“ vorgeschlagen, vielleicht ist die Bezeichnung *sekundäre Rachitis* treffender, da es sich dabei ja um einen der früher genannten primären Rachitis weitgehend analogen, nur auf anderem Wege entstandenen Zustand handelt.

Als Formen solcher sekundärer Rachitis (evtl. beim Erwachsenen als „*sekundäre Osteomalacie*“) sind bis heute bekannt:

1. „*renale Rachitis*“ als *Folge chronischer Nierenleiden*.
2. „*hepatogene Rachitis*“ als *Folge chronischer Leberleiden*.
3. „*intestinogene Rachitis*“ als *Folge schwerer chronischer Darmerkrankungen* (chronische Ruhr, Sprue, Cöliakie u. ä.),
4. *Schwangerschaftsosteomalacie* wohl als *Folge innersekretorischer Störungen*.

Diese kurzen Hinweise waren deshalb nötig, weil das Indikationsgebiet des D-Vitamin-Stoßes sich gerade auch, wie wir sehen werden, auf diese Formen sekundärer Rachitis zu erstrecken beginnt.

Zum Abschluß dieses allgemeinen Indikationsbereiches einer Therapie mittels D-Vitamin-Stoßes aber muß noch angeführt werden, daß wir *im Gefolge dieser sämtlichen primären und sekundären Rachitisformen einen Zustand allgemeiner peripherer Nervenübererregbarkeit* kennen, der wieder seine eigene Fülle klinischer Erscheinungsbilder besitzt, die „*rachitogene*“ **Tetanie** (Spasmophilie).

„Rachitogen“ nicht nur wegen ihrer Entstehung, sondern um sie gleich hier prinzipiell abzutrennen und von den genetisch und damit therapeutisch völlig andersartigen, symptomatisch aber weitgehend ähnlichen Krankheitsbildern der „*parathyreopriven Tetanie*“ und der — neustens ziemlich unglücklich, da mißverständlich so benannten — „*Neugeborenentetanie*“.

Erinnern wir uns endlich noch, daß das rachitische Kind durch eine hinzutretende *Bronchopneumonie* sich ganz besonders gefährdet erweist (MÖLLER, v. PFAUNDLER) und daß es andererseits wieder Schrittmacherkrankheiten für die Bronchopneumonie gibt, von denen für das frühe Kindesalter Grippe, Masern und Pertussis eine ganz besonders gefürchtete Rolle spielen, so wird es verständlich, daß hier *grenzgebietliche Beziehungen zum Rachitisproblem* vorliegen, die auch bei der Frage des D-Stoßes wieder auftauchen müssen.

Das prinzipielle Indikationsgebiet des D-Vitamin-Stoßes ist damit umrissen.

Für eine Stellungnahme zu dem neuen Verfahren sind nun in erster Linie *folgende Grundlagen zu klären*:

1. *Wirkt das Verfahren mit gleicher Sicherheit wie die bisher geübten seit Jahren bewährten Behandlungsmethoden?*

2. Bietet das Verfahren Vorteile gegenüber den bisherigen Methoden, so daß sich sogar bestimmte Indikationen ergeben würden?

3. Sind mit dem D-Vitamin-Stoß Gefahren verbunden, die zu Vorsicht, Kontraindikationen, gegebenenfalls sogar zu Ablehnung berechtigen?

## 2. Der D-Vitamin-Stoß bei der primären, floriden Rachitis.

Nach den ersten Mitteilungen von HARNAPP und SCHIRMER haben die zahlreichen Nachprüfer in seltener Übereinstimmung die Erfolge dieses Verfahrens bei der Rachitisbehandlung voll bestätigt. Es liegen, wie erwähnt, in der Literatur bereits über mehr als 1000 in dieser Weise behandelte Rachitisfälle Erfahrungen vor.

Die als Einzeldosis bisher verwendeten Mengen schwanken zwischen 3 und 15 mg (nur ganz selten darüber). Da über die Dosierungsfrage im Zusammenhang gesprochen werden soll (s. S. 298), enthalten die hier anschließenden Erörterungen mehr das *klinisch Prinzipielle des Heilungsverlaufes*. Auswertende Erhebungen von BRIEGER konnten für das Tempo dieses Ablaufes zeigen, daß dieses mit größer werdender Einzeldosis wächst.

Verfolgt man die *Heilung an den einzelnen Floriditätssymptomen*, so ergeben die bisherigen Erfahrungen etwa folgendes Bild<sup>1</sup>:

1. Die *Kraniotabes* läßt zuweilen schon wenige Tage nach dem Stoß einen *Rückgang in Ausdehnung oder Weichheit* erkennen; eine zur Heilung nötige maximale Zeitspanne läßt sich naturgemäß nicht angeben, eine mittelstarke *Kraniotabes* verschwindet meist in 2—4 Wochen, besonders ausgedehnte beansprucht bis zu 6 Wochen (JACOBY).

2. Die für floride Rachitis typische becherförmige Auftreibung und unscharfe Begrenzung des Ossifikationsgebietes der *Meta- bzw. Epiphyse* langer und kurzer Röhrenknochen im Röntgenbild zeigt die bekannten Heilungsvorgänge in Form von *Kalkeinlagerung* in das bisher unverkalkte Osteoidgewebe. Ansätze dazu lassen sich oft schon nach wenigen Tagen nachweisen. Sie sind im Prinzip an dem S. 284 als Beispiel mitgeteilten Fall erkennbar, im übrigen so oft in der Literatur der letzten 20 Jahre abgebildet, daß hier auf weitere Bilder verzichtet werden kann. Nicht selten hat die Anordnung solcher Kalkeinlagerung in das bisher unverkalkte Osteoidgewebe beim D-Vitamin-Stoß in ihrer intensiven, aber strukturlosen oder grobgefleckten Schattenbildung im Röntgenbild das *Gepräge des Überstürzten, Vorläufigen*, das erst im Laufe von Monaten einer scharf gezeichneten Knochenbälkchenstruktur offenbar durch Umbau weicht.

Die seit langem bekannten, wenn auch nur gelegentlich beobachteten scharfen *Schattenbänder*, die quer zur Knochenlängsachse besonders nach hohen Phosphorleberdosen, aber auch bei anderen sprunghaften Kalkeinlagerungen in den Knochen auftreten, sind bisher nur bei prophylaktisch mit D-Vitamin-Stoß behandelten Kindern vereinzelt bekannt geworden (TÜRK), aber wohl auch bei der Therapie als seltene Ausnahme zu erwarten.

<sup>1</sup> Wo nichts weiteres angegeben, decken sich alle Nachprüfungen mit den ersten Mitteilungen von HARNAPP, SCHIRMER, OPITZ, so daß auf eine immer wiederkehrende Aufzählung aller weiteren Autorennamen, wie sie aus dem Literaturverzeichnis ersichtlich, schon mit Rücksicht auf die Lesbarkeit des Textes verzichtet wurde. Nur wo die Nachprüfer wesentliche Einzelheiten oder Zusätze zu dem Verfahren feststellten, sind solche angegeben. Mit Rücksicht auf die Dosierungsunterschiede und die im Zusammenhang mit solchen Fragen S. 298 zu erörternden Umstände schien es auch nicht angebracht, etwa alle von den verschiedenen Autoren mitgeteilten zeitlichen Differenzen im Heilungsablauf hier aufzuzählen.

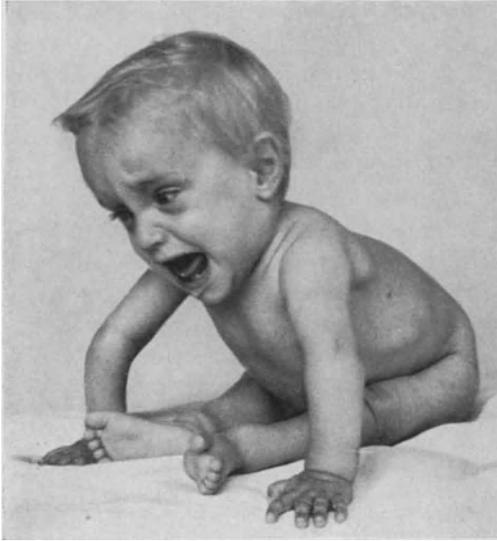


Abb. 1 a. *Vor der Behandlung*: elender Allgemeinzustand, Kind kann noch nicht sitzen, schreit bei jedem Versuch, es zu setzen. Alle Zeichen florider Rachitis, Spontanfraktur des linken Oberarmes.

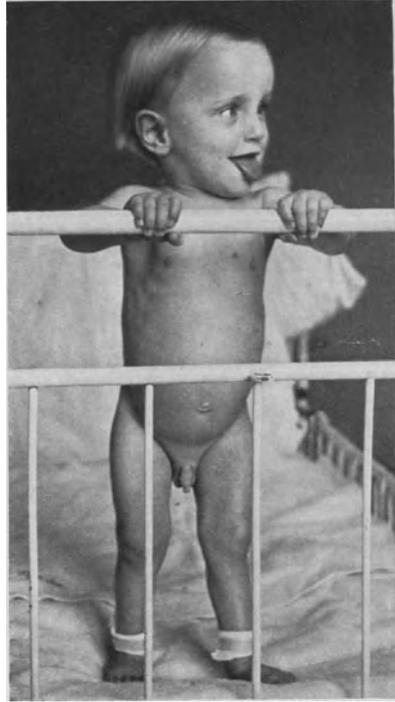


Abb. 1 c. *12 Wochen nach dem D-Stoß*: steht mit sichtlichem Vergnügen.

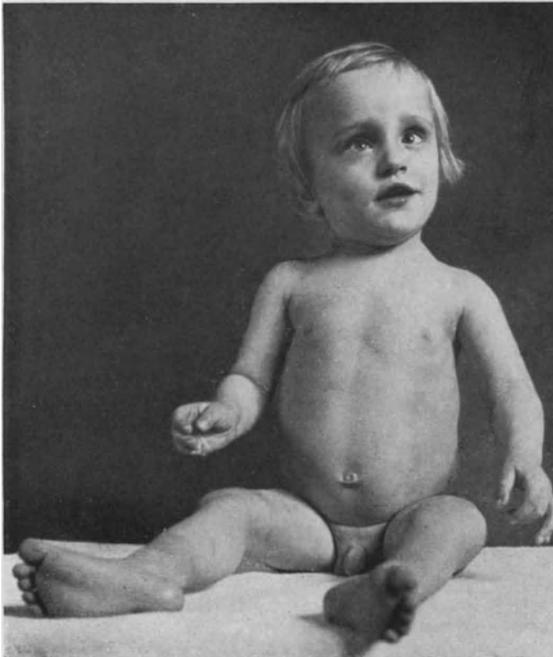


Abb. 1 b. *6 Wochen nach dem D-Stoß*: sitzt frei, ist munter und vergnügt, oft geradezu ausgelassen.

Abb. 1 a bis c. Kind S. Wilhelm von  $2\frac{1}{12}$  Jahren mit schwerster florider Rachitis, behandelt mit oraler  $D_2$ -Gabe von 15 mg sowie täglich 10 g Calc. lactic. während der nächsten 6 Wochen, um stets die während der Heilung benötigten Kalkmengen für das Skelet sicher verfügbar zu halten. Heilung im Röntgenbild vgl. Abb. 2 a—d.

3a. Die für floride Rachitis typische *Absenkung der anorganischen Serumphosphate* unter die Normgrenze von 5 mg% wurde in ihrem Rückgang bereits von HARNAPP und SCHIRMER verfolgt und von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt. In Ausnahmefällen kann ein unzweideutiger Anstieg der Serumphosphate schon 14 Stunden nach der Gabe beobachtet werden (JACOBY, der in dieser Zeit einmal einen Anstieg von 2,4 auf 5,0 mg%, in einem anderen Fall einen Anstieg von 1,5 auf 4,5 mg% sah). Bei leichter Rachitis erreicht der



Abb. 2a. Vor der Behandlung: schwere floride Rachitis mit starker Kalkarmut des Skelets.



Abb. 2b. 23 Tage nach dem  $D_2$ -Stoß: intensive Heilungsvorgänge mit scholliger Kalkeinlagerung in die Metaphysen; Radiumepiphysenkern neu aufgetreten.



Abb. 2c. 3 Monate nach dem  $D_2$ -Stoß: Metaphysen in intensivem Umbau, Becherung in Rückbildung.

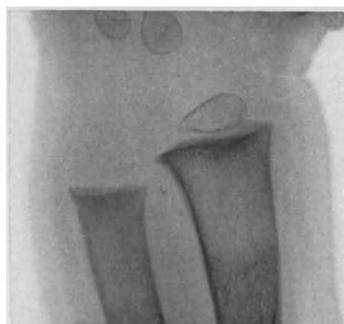


Abb. 2d. 4 Monate nach dem  $D_2$ -Stoß: Rachitis abgeheilt.

Abb. 2a bis d. Kind S. Wilhelm (wie Abb. 1), *Heilungsverlauf schwerster florider Rachitis nach 15 mg  $D_2$ -Stoß* (und in den ersten 6 Wochen täglich 10 g Calc. lactic.) an Röntgenaufnahmen der linken Handwurzel.

Phosphat Spiegel gelegentlich schon nach 2–4 Tagen die Norm, bei schwerer vielfach nach 2–3 Wochen (BRAULKE u. a.).

Die schon bei langsamer Rachitisheilung mit den alten Behandlungsverfahren gelegentlich festgestellte „Phosphatstauung“ findet sich nicht selten auch nach dem D-Vitamin-Stoß, und zwar besonders nach den über 3 mg liegenden Dosen (BRIEGER). So werden übernormale Phosphatwerte, die gelegentlich durch Wochen bestehen bleiben, angegeben von HARTENSTEIN (bis 8,1 mg%), BRAULKE (bis 8,4 mg%), SCHIRMER und PETER (bis 9,9 mg%), TÜRK (bis 10,8 mg%), VIETHEN (bis 11,6 mg%). LÖPER berichtet sogar von einem Falle mit 16,45 mg% P.

Bezüglich dieser Phosphatstauung, die wochenlang bestehen kann, wird übereinstimmend betont, daß sie *keinerlei weitere greifbare Folgen für den Organismus* hatten. Es wurde weder eine Hypermineralisation des Knochens, an die man denken könnte, beobachtet, noch kam es zu Auslösung von tetanischen Zuständen (s. dazu S. 288). Auch im Modellversuch konnte HARNAPP keinen Einußfl eines Phosphatzusatzes zum Serum bis zur Höhe von 12 mg% P auf die (für das Auftreten von Tetanie entscheidende) Ionisation von Calcium oder auf den Gesamtkalk finden. Diese vorübergehende Phosphatstauung scheint also nach allem Bisherigen bedeutungslos.

3b. Bei einem Fall schwerer Rachitis wurde von BRAULKE gleichzeitig mit dem Anstieg der anorganischen Serumphosphate 4 Tage nach dem Stoß (15 mg D<sub>2</sub>) auch ein Anstieg der *Phosphatester in den Blutkörperchen* (von 42,8 auf 48,2 mg%) gefunden. Er sieht darin einen wesentlichen Faktor für die Rachitisheilung im Sinne einer „Anlage eines Depots für anorganischen Phosphor“, wie sie von JAKOBSEN und FREUDENBERG vertreten wurde.

4. Gelegentlich findet sich nach D-Vitamin-Stoß auch *leichte Hypercalcämie* im Blut, dessen Kalkspiegel auch bei der unkomplizierten Rachitis normal um 10 mg% liegt. LÖPER, der selbst nur Steigerung bis 12,6 mg% fand, rechnet erst Werte über 13 mg% als hypercalcämisch. BRAULKE fand im Maximum 13,5, TÜRK 14,1 mg% Ca. Diese leichte Erhöhung kann monatelang anhalten (BRAULKE).

5. Selbstverständlich verschwinden auch *die übrigen Rachitissymptome*, etwa die Kopfschweiße (LÖPER), die schlechte, weinerliche Stimmung mit Bewegungsunlust (HARNAPP, eigene Beobachtung, vgl. die Bilder S. 284), mit der sonstigen Heilung, der Umschwung ist nicht selten schon nach Tagen zu beobachten.

Lediglich als Beispiel der eindrucksvollen Heilung sei der Verlauf eines unserer schwersten Fälle an Hand einiger Bilder gezeigt (vgl. Abb. 1 und 2).

Gelegentliche, wenn auch ohne Zweifel seltene Versager des Verfahrens bei der Behandlung unkomplizierter primärer Rachitis, kommen wie bei jeder Methode vor. Sie finden wohl zumeist eine einfache Erklärung, wie in anderem Zusammenhange S. 301 noch zu erörtern ist.

Soweit diese eben nicht technisch bedingt sind, haben sich einheitliche Gesichtspunkte für ihr Zustandekommen bis jetzt nicht gezeigt.

Als eine besondere Indikation des D-Vitamin-Stoßes wurde von BRAULKE das Bestehen *akuter Infekte, besonders Pneumonie und Pertussis* beim Rachitiker gerühmt. Die hohe Gefährdung des Rachitikers durch Pneumonie (MÖLLER, v. PFAUNDLER) wurde oben schon angedeutet, die schlechte Heilungstendenz der Rachitis bei fieberhaften Zuständen mit den üblichen Behandlungsverfahren ist allbekannt. Wenn auch die zahlreichen Nachprüfungen dieses Vorschlages (BRIEGER, HARNAPP, LÖPER, SCHIRMER und PETER, SCHWERTZER, VIETHEN, WUNDERWALD, *eigene Erfahrungen*) nicht sämtlich so zuversichtlich lauten wie die erste Empfehlung, so muß man dabei berücksichtigen, wie schwer eine Verlaufsprognose beim pneumonischen Rachitiker an sich zu stellen ist, wie schwer also ein Urteil möglich ist, ob man im Einzelfalle noch eine Rettung erwarten kann oder ob es in den nächsten Tagen (vielleicht ohnedies) zur Abfieberung kommen wird. Frappante Wirkungen des D-Vitamin-Stoßes sind nach eigenen, ziemlich ausgedehnten Erfahrungen bei diesen schwersten Krankheitszuständen

nicht gerade häufig; trotzdem wird man in solcher ja stets lebensbedrohlichen Situation alles, somit auch den D-Vitamin-Stoß zu versuchen haben. Es besteht kein Zweifel, daß sich dadurch Rachitisheilungsvorgänge trotz der hochfieberhaften Erkrankung erzielen lassen und in einzelnen Fällen dadurch ein entscheidender Umschwung angebahnt werden kann. Der Anstieg der anorganischen Serumphosphate erfolgt in diesen Fällen aus begreiflichen Gründen langsamer als sonst, er erreicht meist erst nach 7—14 Tagen die Norm, wie bereits BRAULKE betont.

### 3. Der D-Vitamin-Stoß bei der rachitogenen Tetanie (Spasmophilie).

Wie bereits S. 280 erwähnt, nahm die Empfehlung des D-Vitamin-Stoßes ihren Ausgang von Versuchen bei spasmophilen Rachitikern mit dem Calcinosefaktor, bei denen sich durch einen Zufall die ausgezeichnete Wirksamkeit großer D-Vitamin-Gaben zeigte. Diese therapeutischen Erfolge wurden von den zahlreichen Nachprüfern ausnahmslos bestätigt.

Zunächst verrät sich die Heilung an dem *Rückgange der bekannten klinischen Tetaniesymptome*:

1. Die *mechanische Übererregbarkeit* (Facialis-, Peroneus-, TROUSSEAU'Sches Phänomen) schwindet innerhalb oft weniger Tage.

Als Zeitspanne hierfür werden angegeben von

SCHIRMER und PETER . . . . .	1—2 Tage
BRIEGER . . . . .	2—4 „
OPITZ . . . . .	3—4 „
HARTENSTEIN bei D <sub>3</sub> . . . . .	4 „
HARTENSTEIN bei D <sub>2</sub> . . . . .	5—8 „
JACOBY . . . . .	6—7 „
TÜRK . . . . .	12 „

2. Die bei (latenter und manifester) Spasmophilie unter 5 mA liegende *Kathodenöffnungszuckung* (KÖZ.) am Medianus erreicht im allgemeinen in der gleichen Zeit die Norm (über 5 mA). Gelegentliche Verzögerungen kommen vor.

So berichtet SCHIRMER über einen Fall, bei dem dies erst nach 14 Tagen eintrat, und einen anderen, bei dem auf das anfängliche Schwinden der elektrischen Übererregbarkeit diese nach 13 Tagen *erneut* zusammen mit positivem Facialis- und Peroneusphänomen auftrat und erst auf eine zweite D-Faktor-Gabe 4 Wochen nach der ersten endgültig verschwand. Doch sind solche Vorkommnisse Ausnahmen.

3. Gleichsinnig verhält sich auch die bei Spasmophilie nach den Befunden von ASCHENBRENNER und BAMBERGER *verlängerte Systolendauer* (QT im Ekg.). SCHIRMER und PETER fanden bei 32 Tetaniefällen die Systolendauer über 0,30 Sekunden (bis 0,36 Sekunden), die bei 31 Fällen 5 Tage nach dem D-Vitamin-Stoß, beim letzten Fall 11 Tage danach normal wurde. OPITZ gibt in je 1 Fall einen Rückgang von 0,37 auf 0,28 Sekunden innerhalb 10 Tagen und von 0,36 auf 0,27 Sekunden innerhalb 9 Tagen an. Die Werte für die KÖZ. verhielten sich gleichsinnig, sie stiegen von 1,3 bzw. 2,3 mA auf über 5 mA an.

Synchron mit diesem Rückgang spasmophiler Zeichen *sistieren die klinischen Tetaniemanifestationen*, die allgemeinen Krämpfe, die Carpopedal- oder Laryngospasmen, die Gefahr plötzlichen Herzstillstandes.

Besonders eingehende Prüfung fanden die *blutchemischen Verhältnisse*, die ja bei Tetanie in charakteristischer Weise verändert zu sein pflegen. Wegen

ihrer kausalen Beziehung zum Auftreten spasmophiler Symptome überhaupt interessieren diese im Zusammenhang mit bestimmten klinischen Fragen und müssen mit diesen besprochen werden.

Bekanntlich gilt eine Absenkung des *Gesamtcalciums* im Serum unter 10 mg% als *Charakteristikum für Tetanie*. Über den eigentlich für das Auftreten der Übererregbarkeitssymptome entscheidenden Schwellenwert des ionisierten Blutcalciums liegen direkte Untersuchungen aus methodischen Gründen erst ganz vereinzelt von HARNAPP nach der von ihm ausgearbeiteten Bestimmungsmethode vor; danach liegt dieser Schwellenwert bei 2,5 mg% *Calciumion*.

In bisher einem Fall von Tetanie konnte HARNAPP das starke Ansteigen der *Calciumionen* nach einem D-Vitamin-Stoß von 15 mg unmittelbar nachweisen. Die *Gesamtkalkwerte* erreichen nach etwa 5–10 Tagen die Norm (HARNAPP, SCHIRMER, BRAULKE u. a.).

Die *anorganischen Phosphate* sind bei Spasmophilie teils vermindert im Sinne der Rachitiswerte unter 5 mg%, teils erhöht. Sie erfahren nach dem D-Vitamin-Stoß eine merkliche Normalisierung annähernd in der gleichen Zeit wie das Calcium. Über die Phosphorsäureester in Serum und Blutkörperchen liegen erst 2 Untersuchungen von BRAULKE vor, die noch keine Verallgemeinerung zulassen. Soweit das rein Deskriptive des Blutchemismus.

Trotz mancher Einwände ist die besonders von ULLRICH und ROMINGER entwickelte Vorstellung von dem Auftreten der Spasmophilie als „*Heilkrise der Rachitis*“ immer noch zum mindesten als Arbeitshypothese gut verwendbar: *Plötzliche, bei der Rachitishheilung auftretende Phosphatanstiege im Blut bewirken (nach der bekannten Formel von RONA-TAKAHASHI) ein Absinken der Calciumionisation und damit beim Rachitiker das Auftreten spasmophiler Symptome, beim Latent-Spasmophilen das Auftreten der plötzlichen klinischen Manifestationen.*

Diese Vorstellung fand ihre klinische Stütze in der bekannten Beobachtung, daß *plötzliche antirachitische Maßnahmen* (besonders Sonnen- und Höhensonnenbestrahlung) *beim Tetaniker anfallauslösend* wirken, daß ferner die Tetanie ihren Jahregipfel in der Zeit beginnender Rachitishheilung, d. h. in der Zeit des im Frühjahr wiederkehrenden Sonnenultravioletts, besitzt.

Für die Praxis hatte sich daraus die wichtige Regel ausgebildet, beim Tetaniker mit der Rachitishbehandlung erst dann zu beginnen, wenn durch antitetanische Behandlung (Hunger, Milchentzug, Kalk- bzw. Ammoniumchloridgaben) die Übererregbarkeit zum mindesten vorübergehend beseitigt war.

Die beim *D-Vitamin-Stoß* auftauchende Frage war nun: *Durfte man hier mit Rücksicht auf die Schnelligkeit seiner Wirkung von dieser Regel abgehen und den D-Faktor ohne antitetanische Vorbehandlung geben?*

Diese Frage wird von der Mehrzahl der Autoren bejaht. Diese stützen sich dabei vor allem auf folgende Beobachtungen:

1. Es sei bisher *nicht* beobachtet, daß ein mit D-Stoß behandelter Rachitiker tetanisch wird.
2. Es sei noch *nicht* beobachtet, daß eine bisher nur latente Tetanie nach D-Vitamin-Stoß mit manifesten Erscheinungen erkrankt.
3. Der Serum-P steige beim D-Stoß niemals *vor* dem Serum-Ca an, sondern entweder das Serum-Ca vorher oder beide gleichzeitig (HARNAPP); oder es sinkt sogar der (dann vorher erhöhte) Serum-P in den ersten Tagen nach dem Stoß vorübergehend ab, während das Serum-Ca sofort ansteigt (BRAULKE).

4. P-Zusatz zu Serum im Modellversuch bewirke keine Abnahme von Serumgesamt-kalk oder ionisiertem Kalk (HARNAPP).

Teils wird auf Grund dieser Beobachtungen die Gültigkeit der genannten Hypothese von der Tetanieentstehung überhaupt bestritten (HARNAPP), teils wird die Vorstellung vertreten, daß unter der Wirkung des D-Vitamin-Stoßes die für das Auftreten der Tetanie kritische Stoffwechselphase so rasch durchschritten wird, daß es praktisch nicht zur Tetanie kommt.

Demgegenüber warnten erstmals WINDORFER und DE RUDDER, dann VIETHEN auf Grund der *Beobachtung erstmaligen oder erneuten Auftretens von Krämpfen nach dem D-Vitamin-Stoß* bei manifest-tetanischen Kindern vor diesem gegenüber der früheren Regel vereinfachten Vorgehen. Unsere *eigenen Beobachtungen* betrafen inzwischen folgende 5 Fälle:

*Fall 1.* S., Erich. Aus voller Gesundheit im Alter von 4 Monaten mit ziehender Atmung erkrankt, neigt zu Schwitzen, nach einigen Tagen, am 31. 10. 37, Anfall mit Cyanose und Zuckungen von einigen Minuten Dauer. Daher am 4. 11. Klinikaufnahme. Facialis 0, Peroneus beiderseits + + +, ziehende Atmung (*Laryngospasmus*). 4.—6. 11. Milchentzug, Reisschleim, außerdem täglich 3 Teelöffel Calcium lacticum. Am 7. und 8. 11. wieder  $\frac{1}{3}$ -Milch, am 8. nachmittags 10 mg D<sub>2</sub> oral, gleichzeitig Kalk abgesetzt. 18 Stunden nach dem D-Stoß schwerer eklamptischer Anfall mit Cyanose, Starre mit Aussetzen der Atmung, dann tonisch-klonische Krämpfe von 1 Stunde Dauer. Peroneus verschwindet, nach einigen weiteren Tagen Milchentzug und täglich 15 g Calcium lacticum, damit gehen auch alle weiteren spasmophilen Zeichen zurück. Kind wird nach 2 $\frac{1}{2}$  Monaten Beobachtung gesund nach Hause entlassen.

*Epikrise:* Ein 4 Monate alter Säugling mit typischem *Laryngospasmus* und *Peroneusphänomen* sowie einmal *kurzdauernden Krämpfen* bekommt 18 Stunden nach D<sub>2</sub>-Stoß von 10 mg einen schweren eklamptischen Anfall. Dann rasche Heilung, gesund entlassen.

*Fall 2.* G., Albert. Klinikaufnahme im Alter von 3 Monaten wegen Erbrechen am 16. 1. 39. Facialis angedeutet, Peroneus 0, kleine Kraniotabes. Auffallend schreckhaft. Am 22. 1. etwas Rachenrötung mit 37,8° Temperatur, Schreckhaftigkeit. *Zuckungen im Orbicularis oculi*. Peroneus links +, Facialis beiderseits + +, Blut-Ca 7,0 mg%. Ekg. spricht ebenfalls für Spasmophilie. Ab folgendem Morgen bleibt Kind fieberfrei. Die  $\frac{2}{3}$ -Citronensäurevollmilch wird abgesetzt, je 800 Reisschleim am 24. und 25. 1. Am 26. 1. Zugabe von 100 g Milch zum Schleim, erhält 15 mg D<sub>2</sub> oral. Am 27. 1. wieder 300 g Milch zum Schleim, dann wieder  $\frac{1}{2}$ -Milch. *Nachts 30./31. 1. viermal kurzdauernder allgemeiner Krampf*, im übrigen *Carpopedalspasmen*. Ca im Serum jetzt 9,8 mg%. Bleibt ab 31. 1. beschwerde- und anfallfrei. Am 3. 4. geheilt nach Hause entlassen.

*Epikrise:* Ein Säugling mit völlig typischer Spasmophilie zunächst an der Grenze von Manifestationen zeigt 3 $\frac{1}{2}$  Tage nach einem D-Vitamin-Stoß erstmalig mehrfache eklamptische Anfälle innerhalb einer Nacht sowie *Carpopedalspasmen*, darauf rasche Abheilung.

*Fall 3.* J., Erwin. Klinikaufnahme im Alter von 3 Monaten mit schwerer, kleinhandteller großer *Kraniotabes* und *Pertussis* am 27. 5. 39. Facialis und Peroneus sind negativ. Am 30. 5. Vigantolstoß mit 15 mg D<sub>2</sub> oral. Am folgenden Tag im Röntgenzimmer gelegentlich der Handwurzel Aufnahme schwerster eklamptischer Anfall ohne Hustenanfall und ohne Fieber mit Herzstillstand, der erst auf intrakardiale Lobesyminjektion (1 ccm) sich löst. Milchentzug, Kalkgaben weiterhin. Zustand noch stundenlang zu schwer, um weitere Untersuchungen vorzunehmen. Kein weiterer Anfall oder Übererregbarkeit mehr. Am 3. 8. 39 geheilt nach Hause entlassen.

*Epikrise:* Ein Säugling mit florider *Rachitis* ohne spasmophile Symptome zeigt am Tage nach dem D-Vitamin-Stoß schwere Krämpfe mit Herzstillstand, der nur durch sofortige intrakardiale Lobesyminjektion behoben werden kann. Wahrscheinliche *Herztetanie*. Dann Heilung.

*Fall 4.* K., Karl Heinz. Klinikaufnahme im Alter von 5 Monaten wegen *Carpopedalspasmus* ohne allgemeine Krämpfe am 7. 1. 40. Facialis beiderseits +, Pfötchenstellung bleibt in den nächsten Tagen. Anorg. P. im Serum 3,0 mg%. 3 Tage nur Reisschleim, am 10. 1. wieder 150 g Milch, am 11. Halbmilch und 15 mg D<sub>2</sub>-Vitamin. 6 Stunden nach dem Stoß erstmaliger eklamptischer Anfall; dann ungestörtes Gedeihen; 24. 1. geheilt entlassen.

*Epikrise: Säugling mit florider Rachitis und pathognomonischen Carpedalspasmen zeigt 6 Stunden nach D-Vitamin-Stoß erstmalig und einmalig eklampthischen Anfall, dann Heilung.*

Fall 5. M. Melinde, am 29. I. 41 im Alter von 8 Monaten mit manifester Tetanie aufgenommen. Seit 21. I. besteht Schlappeheit, gelegentliches Zucken, am 28. und 29. I. tonisch-klonische Krämpfe. Bei der Aufnahme ausgedehnte Kraniotabes, Facialis bds. ++, Peroneus bds. +++; Ca im Serum 7,7 mg%, anorgan. P im Serum 5 mg%. Nach 12stündiger Reisschleimpause (aber ohne sonstige Medikation) erhält Kind abends 15 mg D<sub>2</sub>-Vitamin oral. 18 Stunden später schwere tonisch-klonische Krämpfe von 4 Minuten Dauer, dann rasche Heilung.

*Epikrise: Ein 8 Monate alter Säugling mit manifester Tetanie (Krämpfe) bekommt 18 Stunden nach der D-Vitamingabe nochmals allgemein tonisch-klonische Krämpfe; dann rasche Heilung.*

Endlich Fall VIETHEN: <sup>10</sup>/<sub>12</sub> Jahre alter Säugling mit florider Rachitis (Kraniotabes, Rosenkranz, P im Serum 2,4 mg%) und latenter Spasmophilie (Facialis +, Peroneus +, Ca im Serum 6,4 mg%) sowie mit fieberhafter Bronchitis erhält vormittags 15 mg D<sub>2</sub> oral. Am gleichen Nachmittag Laryngospasmus. Am folgenden Tag entfiebert, mechanische und elektrische Übererregbarkeit vorhanden (KÖZ. 3,4 mA), nachmittags leichte klonische Krämpfe, dann Heilung. Nach 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Jahren nachuntersucht, gesund.

Von den eigenen Beobachtungen ist bei unvoreingenommener Betrachtung mindestens Fall 1, 2, 4 und 5, ebenso der Fall VIETHEN als Spasmophilie gesichert, auch in der Folge blieb keinerlei andere Erklärungsursache (etwa im Sinne der zufälligen Beobachtung JACOBYS eines organischen Cerebralschadens). Die Diskussion dreht sich danach lediglich darum, ob die teils erstmaligen oder teils erneuten manifest-tetanischen Erscheinungen nur „noch trotz“ oder ob sie „infolge“ des D-Vitamin-Stoßes aufgetreten sind. Die obengenannten Ereignisse waren auch bei dem früheren Vorgehen selten, das ist sicher. Ob eine Klärung mit Bestimmung des ionisierten Calciums nach HARNAPP gelingt, scheint bei dem raschen Ablauf der entscheidenden Stoffwechselforgänge fraglich; gegen Modellversuche bleibt aber immer der Einwand, daß sie möglicherweise den Naturvorgang nicht vollständig erfassen.

Für die Möglichkeit eines Kausalzusammenhangs zwischen D-Vitamin-Stoß und wenn auch seltenen Rückfällen oder sogar erstem Manifestwerden der Tetanie in unmittelbarer Folge wäre noch ein weiterer Beobachtungskomplex anzuführen:

*Erneutes Auftreten der tetanischen Übererregbarkeitssymptome oder Verstärkung bisheriger kommt im Anschluß an den D-Vitamin-Stoß, wenn auch selten, vor.*

Erneute elektrische Übererregbarkeit hat SCHIRMER in einem Fall, nochmalige Verlängerung der Systolendauer im Ekg. SCHIRMER und PETER in einem Fall beobachtet.

Aus diesen Gründen haben WINDORFER, DE RUDDER, VIETHEN geraten, mit dem D-Vitamin-Stoß bei der Tetanie eine antitetanische Behandlung in bisherigem Sinne zu verbinden. Solange die Meinungsverschiedenheit nicht durch neue Beobachtungen definitiv im anderen Sinne entschieden ist, besteht meines Erachtens kein Grund, von diesem Rat abzugehen, zumal er nur eine zusätzliche Sicherheit ohne jedes neue Risiko darstellt. Danach wäre das *therapeutische Vorgehen bei latenter und manifester Tetanie heute folgendermaßen: Sofortiger Milchentzug auf mehrere Tage, in dieser Zeit Tee-Reisschleim als Nahrung, hohe Kalk- (oder Ammoniumchlorid-) Gaben in bisher üblicher Dosierung, dann frühestens nach etwa 12 Stunden D-Vitamin-Stoß und weitere Kalkmedikation auf mehrere Tage.*

Der D-Vitamin-Stoß aber ist bei der Tetaniebehandlung deshalb von unbestrittenem Vorteil, weil er die Grundursache, die floride Rachitis, schneller als mit allen anderen Maßnahmen und damit die tetanische Übererregbarkeit so schnell

wie möglich beseitigt. Beim Tetaniker ist aber zum Unterschied vom einfachen Rachitiker wirklich *jede Stunde schnellerer Heilung ein Gewinn*; denn während der Zeit tetanischer Übererregbarkeit besteht fortgesetzte Lebensgefahr; es kann bekanntlich jeden Augenblick zum akuten Herzstillstand (Synkope) mit Todesfolge kommen. Um diesen Vorteil der raschen Wirksamkeit des D-Vitamin-Stoßes durch Vorbehandlung nicht aufzugeben, mag es gerechtfertigt sein, die genannte Vorbehandlung am Morgen der Diagnose zu beginnen und noch am gleichen Tag, etwa abends, den D-Vitamin-Stoß folgen zu lassen.

#### 4. Weitere therapeutische Indikationen des D-Vitamin-Stoßes.

Wie S. 282 bereits angedeutet, mußte der D-Vitamin-Stoß ganz besonders auch in den Fällen sekundärer Rachitis versucht werden, d. h. dort, wo die Rachitissymptome als Folge anderer Leiden entstehen.

Über die *renale Rachitis* sind Erfahrungen bisher nicht mitgeteilt. Jedoch halten es namentlich Autoren der neuesten Zeit (LOESCHKE, STECHELE, PACHE) für sehr wahrscheinlich, daß D-Vitamin namentlich bei intensiver Behandlung hier günstig wirkt.

Wir haben den D-Vitamin-Stoß *in einem lang beobachteten Fall renaler Rachitis mit zwar deutlichem, aber insgesamt gegen sonst doch verzögertem und vorübergehendem Erfolg* versucht, wie nachfolgender knapper Krankenblattauszug zeigt (ausführliche Mitteilung in anderem Zusammenhang evtl. später):

Kind W. Martin, kam im Alter von  $2\frac{1}{12}$  Jahren in unsere Beobachtung und blieb in dieser während der folgenden  $2\frac{1}{2}$  Jahre (von Februar 1938 bis Juli 1940), in welcher Zeit es wiederholt, insgesamt 8 Monate stationär überwacht wurde.

Geboren Oktober 1935 mit 4,5 kg fiel mit 6 Wochen *beiderseitiger Linsenstar* auf, der im späteren Verlauf zu beiderseitigem *Hydrophthalmus* führte. Nach dem ersten Halbjahr nahm Kind fortgesetzt ab, lernte nicht sitzen oder stehen, erhielt mit  $\frac{3}{4}$  Jahren „ein Fläschchen“ Vigantol, dann 22 Höhensonnenbestrahlungen, endlich 3 mal täglich 1 Eßlöffel Lebertran. Mit  $2\frac{1}{2}$  Jahren 70 cm groß, 6,3 kg schwer.

Während der Beobachtung besteht fortgesetzt der Befund einer *interstitiellen Nephritis* mit Albuminurie, reichlich Erythrocyten und hyalinen sowie granulierten Zylindern ohne Blutdruck- oder Rest-N-Steigerung. Leichte Hypophosphatämie (4,6 später 4,1 mg%). Dreimalige Uroselektandarstellung der Harnwege ergibt keinen Anhaltspunkt für Mißbildung. Floride Rachitis (vgl. Abb. 3a bis e).

Erhält 3 mal  $D_3$ -Vitamin oral, und zwar 15, 15, 10 mg im Februar 1938, April 1938, April 1939.

Es zeigt sich ungewöhnlich langsame, von erneuten Verschlechterungen zuweilen unterbrochene, aber im ganzen doch eindeutige Heilungstendenz der Rachitis. Dabei *fehlt vor allem die bei sonstiger schwerer Rachitis so auffallende überstürzte Kalkeinlagerung* (z. B. auf Abb. 3b und d); diese erfolgt vielmehr zögernd und in scharfer Konturierung, das Skelettsystem insgesamt sehr zart verknöchert belassend.

Man muß sich bei der Beurteilung der Behandlungserfolge renaler Rachitis vergegenwärtigen, daß hier der rachitogene Schaden in Form der Nierenerkrankung mit ihren Stoffwechselfolgen unvermindert fortzubestehen pflegt, während wir ihn bei der primären Rachitis in der Regel mit Beginn der Behandlung eliminieren.

Übrigens kann auch anscheinend das Bestehen einer Lipoidnephrose das erneute Auftreten einer unter Stoßbehandlung geheilten Rachitis bedingen, wie eine Beobachtung von TÜRK zeigt.

Über die sehr seltene *Rachitis hepatica* liegen therapeutische Erfahrungen mit dem D-Vitamin-Stoß bis heute nicht vor. Aus der von GESTENBERGER festgestellten Wirkungslosigkeit oraler D-Vitamin-Zufuhr wird man für weitere

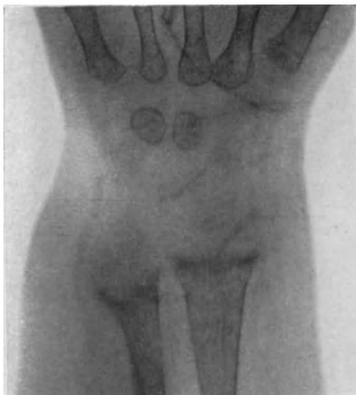


Abb. 3a.



Abb. 3b.



Abb. 3c.

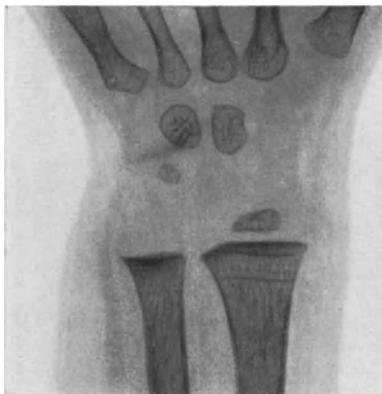


Abb. 3d.

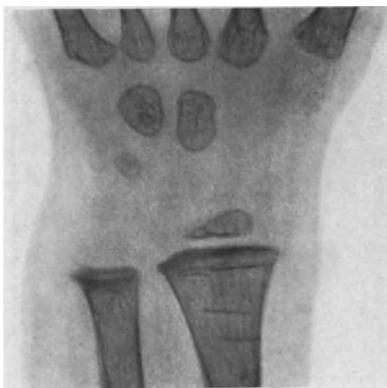


Abb. 3e.

- Abb. 3a bis d. Handwurzelröntgenaufnahmen eines  $2\frac{1}{2}$  Jahre alten Kindes mit *schwerer renaler Rachitis*, Heilungsverlauf nach wiederholtem  $D_3$ -Stoß (Aufnahmen aus einer größeren Serie).
- a) *Vor der Behandlung* (Februar 1938): unscharfe Begrenzung und starke Becherung der Metaphysen.
  - b) Juli 1938, 5 Monate nach  $15\text{ mg } D_3\text{-Vitamin oral}$  und knapp 4 Monate nach nochmals  $15\text{ mg } D_3\text{-Vitamin oral}$ , da auf die erste Dosis nur sehr langsame Heilung einsetzte, insbesondere die sonst übliche schollige Kalkeinlagerung ausblieb; jetzt schmaler, scharfer Kalksaum der Metaphysen als Zeichen der Heilung, ein Handwurzelkern und Radiumepiphysenkern neu aufgetreten. Zarte Knochenstruktur bleibt bestehen.
  - c) April 1939, also 9 Monate nach Aufnahme b: erneute floride Rachitis, mit Unschärfe und neu beginnender Becherung der Metaphyse. Daher jetzt nochmals  $10\text{ mg } D_3\text{ oral}$ .
  - d) Juni 1939, 7 Wochen nach Aufnahme c: wieder Heilung mit scharfer Zeichnung.
  - e) Juni 1940, 1 Jahr nach Aufnahme d, knapp  $1\frac{1}{4}$  Jahr nach dem letzten Stoß: wiederum ganz leichte Unschärfe der Metaphysenenden.

Versuche vermuten, daß — wenn überhaupt — nur eine parenterale Zufuhr therapeutisch in Frage kommt.

Für die im *Gefolge von Cöliakie und Sprue* oder schweren, langdauernden Darmerkrankungen auftretende sekundäre Rachitis („*Coeliac-rickets*“) bzw. Osteomalacie hat sich die ursprüngliche Annahme FANCONIS einer schlechten therapeutischen Beeinflußbarkeit durch die üblichen antirachitischen Maßnahmen in der Folge nicht bestätigt. Bereits PARSONS und GYÖRGY berichteten über gute Erfolge der D-Vitamin-Behandlung, was sich bis in die neueste Zeit bestätigte. Zwar liegen Erfahrungen mit dem eigentlichen D-Vitamin-Stoß bis jetzt noch kaum vor, Erfolge sind aber nach allem Bisherigen durchaus zu erwarten.

Nur NÁDRAI berichtet über einen zweifellos hierher gehörigen Fall eines 4 $\frac{1}{2}$ -jährigen Mädchens, das bis zum Alter von 1 $\frac{1}{2}$  Jahren gesund war, dann nach einer 3 Monate währeren, dysenterieartigen, mit hohem Fieber und blutig-eitrigen Stühlen einhergehenden Erkrankung an *schwerer Spätrachitis* erkrankte. Verlust des Laufens und Knochenverbiegungen waren die Folge. Cöliakiesymptome oder Harnbefund fehlten. Nach *Versagen* von Sonnenbädern, Lebertran (1 Jahr lang täglich 1—2 Kinderlöffel), oraler D-Zufuhr als Viosterol (in Ungarn unserem Vigantol entsprechend) für die Dauer von  $\frac{1}{2}$  Jahr (täglich 2mal 5 Tropfen) erfolgte Heilung durch 25 mg D<sub>3</sub>-Vitamin *intramuskulär*.

Die in ähnlichen Fällen bei *sekundärer Erwachsenenosteomalacie* gegebenen oder empfohlenen Dosen:

BALSER: 190 ccm Vigantol (= 57 mg D<sub>2</sub>) in 3 Monaten,

FROEHNER: täglich 1 ccm Vigantol intramuskulär (64mal),

MEULENGRACHT (nach HUNTER) 12,5 mg D-Faktor 1—2mal wöchentlich,

kann man — ganz abgesehen von der wiederholten Gabe — noch nicht als Stoßdosen bezeichnen, denn der D-Faktor besitzt in seiner Wirksamkeit sicher eine enge Relation zur Körpermasse; diese beträgt aber doch selbst beim abgemagerten Erwachsenen noch das 10—20fache des Säuglings, für den 7,5 oder 15 mg D-Faktor vorwiegend gelten.

Für eine D-Vitamin-Stoßtherapie dieser Osteomalacie- bzw. Rachitisformen sind auf Grund der bisherigen Erfahrungen mit der protrahierten D-Behandlung folgende *für die Wirkung entscheidenden Besonderheiten* zu beachten:

1. Die orale Zufuhr des D-Faktors kann versagen infolge ungenügender Resorptionsfähigkeit der ja ohnedies geschädigten Darmschleimhaut. Das zeigt besonders deutlich der eben genannte Fall von NÁDRAI mit Spätrachitis nach chronischer Ruhr. Infolgedessen ist hier die *parenterale Zufuhr* prinzipiell vorzuziehen, wie sie schon in protrahierter Behandlung von HANSEN und v. STAA geübt wurde.

2. Solange die Frage noch umstritten, ob bei parenteraler Zufuhr der D<sub>3</sub>-Faktor dem D<sub>2</sub>-Faktor überlegen ist (s. dazu S. 304), sollte beim Versagen von D<sub>2</sub>-Zufuhr jedenfalls *ein Versuch mit D<sub>3</sub>* gemacht werden, wenn man sich nicht einstweilen auf den Standpunkt stellen will, in dubio gleich das D<sub>3</sub>-Vitamin anzuwenden.

3. In der *Dosierung* wird man auf die zur Behandlung kommende Körpermasse Rücksicht zu nehmen haben, wenn man auch die Dosis vielleicht nicht gerade dieser proportional wird steigern brauchen. Wahrscheinlich sind einige in Abständen gegebene Stoßdosen einer einzigen „Riesendosis“ vorzuziehen. Als ungefähre Dosierungsrichtlinie für die Stoßdosis wird man etwa 1 mg D-Vitamin pro Kilogramm Körpergewicht rechnen dürfen.

4. Unerlässlich für die Wirkung sind *gleichzeitige große Kalkgaben*. Man braucht sich nur zu vergegenwärtigen, welcher Kalkmengen der Organismus bedarf, um in ein osteomalacisches Knochensystem eines Erwachsenen hinreichend Kalk einzulagern. Aus gleichem Grunde werden ja auch Kalkgaben bei Behandlung besonders schwerer Rachitisfälle des frühen Kindesalters allgemein geraten, während für leichtere Fälle die tägliche automatische Kalkzufuhr in der Nahrung (Milch) völlig ausreicht.



Abb. 4. Dysostosis enchondralis metaphysaria (Typ MURK JANSEN). Linke Schulter vor der D-Stoß-Behandlung. (Nach HÄSSLER.)

So empfiehlt MEULENGRACHT (auf briefliche Mitteilung HUNTERS) bei Erwachsenen-Osteomalacie täglich 15—20 g Calcium lacticum; und HANSEN und VON STAA betonen — was KLOTZ anscheinend übersehen — bei ihrem Versagen parenteraler, protrahierter D<sub>2</sub>-Zufuhr (bei einer 62jährigen Frau mit schwerster Kachexie und Osteomalacie nach Sprue), daß kein Kalk gegeben wurde und daß Kalkgaben „vielleicht noch Erfolg ermöglicht hätten“.

5. Sind bei Osteomalacie des Erwachsenen bereits *osteoarthritische Veränderungen* mit Schmerzen in der Lendenpartie („Morbus Baastrup“) vorhanden, so „kann man nicht erwarten, daß sie durch Zufuhr von Kalk und D-Vitamin vermindert werden“ (MEULENGRACHT).

5. Sind bei Osteomalacie des Erwachsenen bereits *osteoarthritische Veränderungen* mit Schmerzen in der Lendenpartie („Morbus Baastrup“) vorhanden, so „kann man nicht erwarten, daß sie durch Zufuhr von Kalk und D-Vitamin vermindert werden“ (MEULENGRACHT).



Abb. 5. Wie Abb. 4. Distales Ende beider Unterschenkel vor der D-Stoß-Behandlung. (Nach HÄSSLER.)

Für *weitere Indikationen des D-Vitamin-Stoßes* liegen noch vereinzelte Hinweise vor, die der Vollständigkeit halber angeführt sein sollen:

1. *Lückenschädel*. BISCHOFF sah einen Lückenschädel bei einem 10 Tage alten Säugling mit angeborener Meningomyelocele nach oraler Gabe von 10 mg D<sub>2</sub>-Faktor innerhalb 9 Tagen verschwinden. Das Kind hatte vor der D-Gabe 7,8 mg% anorganischen Phosphor im Serum, später 7,7 mg%.

2. *Osteopathyrose* (Typus LOBSTEIN). GLANZMANN empfiehlt in einer Diskussionsbemerkung einen Versuch mit D-Vitamin-Stoß bei dieser erblichen Krankheit, die er von der nicht erblichen *Osteogenesis imperfecta* (Typus VROLIK) unterschieden haben will. Die bisherigen Versuche mit protrahierten D-Vitamin Gaben bei diesen Krankheitsbildern sind bekanntlich in ihrem Ergebnis umstritten.

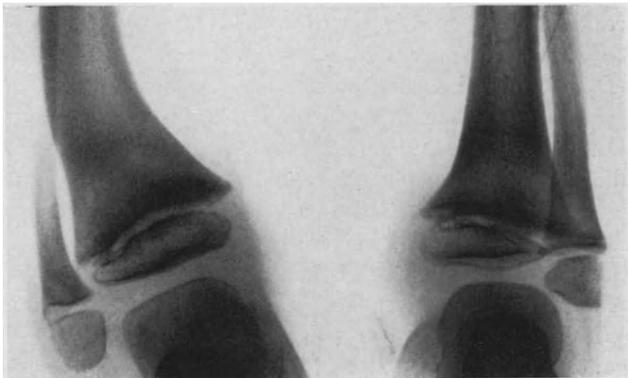


Abb. 6. Wie Abb. 4. Distales Ende beider Unterschenkel nach Heilung durch D-Vitamin-Stoß. (Nach HÄSSLER.)

3. *Dysostosis enchondralis metaphysaria* (Typ MURK JANSEN). Über dieses höchst seltene und in seiner Genese unbekannte Krankheitsbild, bei dem es zur Ausbildung eines Granulationsgewebes in der Metaphysengegend kommt, liegt eine interessante Beobachtung von HÄSSLER vor, wo bei einem 6 $\frac{1}{2}$ -jährigen Mädchen mit normalen P- und Ca-Werten im Serum auf perorale Zufuhr von 7,5 mg D<sub>3</sub>-Vitamin wider Erwarten Heilung eintrat (vgl. die Abb. 4—6 nach HÄSSLER), der die Frage aufwirft, ob es sich hier um eine typische Rachitis handelt.

### III. Der D-Vitamin-Stoß in der Rachitisprophylaxe.

Nach den Erfolgen des D-Vitamin-Stoßes in der Therapie war es naheliegend, das gleiche Verfahren zur Rachitisverhütung zu versuchen. OPITZ hat bereits 1937 das als Ziel klar ausgesprochen. Man konnte sich dazu um so leichter entschließen, als sich bei den therapeutischen Gaben keinerlei Schäden gezeigt hatten (vgl. dazu S. 307) und auch größere D-Gaben (von 15 bzw. 22,5 mg) bei 2 körperlich gesunden, idiotischen Kindern jede Einwirkung auf Ca- und P-Spiegel im Blut oder sonstige Einflüsse vermissen ließen (HARNAPP).

Andererseits drängte gerade die in den letzten Jahren von den verschiedensten Untersuchern und aus den verschiedensten Gegenden festgestellte außerordentliche Rachitishäufigkeit die Dringlichkeit eines möglichst sicher wirkenden Vorbeugungsverfahrens auf.

*Umfangreichere systematische Erhebungen* über die Brauchbarkeit des D-Vitamin-Stoßes zur Rachitisvorbeugung erstrecken sich bisher auf gesunde Säuglinge (BROCKMANN, RIETSCHEL, HORSTER und MISSLBECK, HARTENSTEIN [1940], HARNAPP [1940]), unreif Geborene (WINDORFER) und ausgetragene Neugeborene (GRASER), umfassen also bereits sämtliche praktisch bestehende Möglichkeiten und Notwendigkeiten.

Im einzelnen ergaben sich dabei folgende *allgemeine Erfahrungen*:

1. Alle genannten Untersuchungen konnten die *prinzipielle prophylaktische Wirksamkeit des D-Vitamin-Stoßes* zeigen.

2. Die Wirkung ist in der Regel etwa 3—4 Monate nach Verabfolgung des Stoßes erschöpft (BROCKMANN, GRASER), wobei sich durch 2malige Gabe jeweils kleinerer Dosis (7,5 mg) im Abstände von etwa 3—4 Monaten ein besseres Gesamtergebnis erzielen läßt als durch einmalige große Dosis (etwa von 15 mg).

3. Eine *eindeutige* oder gar *wesentliche Überlegenheit eines der beiden D-Faktoren* ( $D_2$  bzw.  $D_3$ ) hat sich auch hier *nicht ergeben* (vgl. dazu auch S. 304).

Die Indikationen des prophylaktischen D-Vitamin-Stoßes decken sich vollkommen mit den bekannten Indikationen einer Rachitisvorbeugung überhaupt, die hier nicht im einzelnen erörtert zu werden brauchen.

Der große Vorteil des D-Vitamin-Stoßes ist aber auch hier — wie in der Therapie —, daß er bei ambulant betreuten Kindern unabhängig macht von Sorgfalt und Zuverlässigkeit der Angehörigen, die bei anderen prophylaktischen Maßnahmen oft versagen. Vergleichsweise Erhebungen WINDORFERS über die Wirkungssicherheit des D-Vitamin-Stoßes gegenüber der Verordnung von Vigantoltropfen haben das für die Praxis unmittelbar gezeigt. Für die Bewertung des D-Vitamin-Stoßes als Methode zur allgemeinen Rachitisprophylaxe ist dieser Umstand sehr beachtenswert.

Im übrigen ist hier nicht der Ort, organisatorische Einzelheiten der verschiedenen zur Allgemeinprophylaxe in Frage kommenden Verfahren zu erörtern. Für den ausgetragenen zur Welt gekommenen Säugling soll die Rachitisprophylaxe spätestens mit 2 Monaten einsetzen, wenigstens sofern er nicht unter ganz besonderer, laufender ärztlicher Überwachung steht. Da der D-Vitamin-Stoß nur durch geübte Kräfte verabfolgt werden soll (s. S. 301), ist es also nötig, alle Säuglinge um diese Zeit durch Fürsorge oder eine sonstige Organisation zu erfassen. Darin besteht *eine gewisse praktische Schwierigkeit* bzw. die Möglichkeit, daß eine Anzahl Säuglinge, die der Vorbeugung bedürften, durch *organisatorische Lücken* einer Prophylaxe entgehen. So müssen automatisch Versager der Vorbeugung in der Praxis vorkommen.

Ja das Lebensalter von 2 Monaten begünstigt sogar solche Vorkommnisse, da in diesem Alter noch eine gewisse Scheu der Mütter besteht, Kinder ins Freie und somit zu einer vorgeschlagenen (Fürsorge-) Stelle zu bringen; ganz besonders trifft das in der kalten Jahreszeit, also im Spätherbst und Winter zu, wo die Rachitisvorbeugung andererseits ganz besonders dringlich wäre.

Der Prozentanteil der Vorbeugungsversager an der Gesamtzahl der Säuglinge wird wechseln je nach örtlichen oder zeitlichen Umständen, auf Null sinken wird er kaum je<sup>1</sup>.

Es gibt aber einen Zeitpunkt, zu dem praktisch alle Säuglinge leicht zu erfassen sind, nämlich die *Neugeborenenzeit*, wo Hebamme oder Entbindungsanstalt dies automatisch übernehmen können. Aus dieser Überlegung heraus

<sup>1</sup> Um eine auch außerhalb der Klinik möglichst vereinfachte Rachitisdiagnose und -überwachung bei Säuglingen zu erleichtern, wurde von meinem Mitarbeiter BENNHOLDT-THOMSEN in Zusammenarbeit mit Dr. BEUTIN vom Univ.-Röntgeninstitut (Prof. HOLFELDER) das *Röntgenreihenbildverfahren für Handwurzel-aufnahmen* ausgearbeitet. Die Genannten werden demnächst an anderer Stelle (Z. Kinderhkl.) darüber berichten.

hat mein Mitarbeiter GRASER die Frage angegangen, ob sich ein D-Vitamin-Stoß beim *Neugeborenen* in der Praxis als Rachitisvorbeugung bewährt.

Insgesamt 56 ausgetragene *Neugeborene* wurden streng alternierend in Versuch genommen, und zwar erhielt jedes 1. Kind kein D-Vitamin, jedes 2. Kind 10 mg D<sub>2</sub>, jedes 3. Kind 10 mg D<sub>3</sub> dicht vor Entlassung aus der Frauenklinik. Die Kinder wurden dann durch Monate laufend überwacht. Das eindeutige Ergebnis findet sich in Tabelle 1, S. 303 dargestellt.

*Es gelingt also, bereits in der Neugeborenenzeit durch D-Vitamin-Stoß Kinder auf 3—4 Monate vor Ausbruch einer Rachitis zu schützen.* Wahrscheinlich läßt sich die ursprünglich verabfolgte Dosis von 10 mg zwecks Dosisnormierung auch hier noch auf 7,5 mg reduzieren, ohne das Ergebnis nennenswert zu verschlechtern.

Eine Rechtfertigung solchen Vorgehens konnte übrigens GRASER vorher noch dadurch geben, daß er *auslesefrei* „Spätwinterkinder einer Großstadt“ (Frankfurt a. M.) auf floride Rachitis durch Besuch in der Wohnung untersuchte und bei 80,8% entsprechende Zeichen fand. Es ist interessant, daß HARTENSTEIN im gleichen Winter (1938/39) für Kinder in Leipziger Mütterberatungsstellen einen Prozentsatz von 78,8% fand. Daß diese Zeichen vielfach noch leicht waren, ist kein Einwand; denn die Kinder befanden sich bei der Nachuntersuchung noch im 1. Lebenshalbjahr, es war also in keinem Falle vorauszusagen, ob die Rachitis in der Folge einen schwereren Charakter annehmen würde. In einem gewissen Prozentsatz pflegt sie das zu tun (über den ungenau definierten Begriff der „schweren Rachitis“ vgl. im übrigen S. 299).

Als *Richtlinie für eine allgemeine Rachitisprophylaxe im Neugeborenenalter mittels D-Vitamin-Stoßes* würde sich also nach GRASER ergeben:

*Sämtliche ausgetragene (über 2500 g schwere) Neugeborene erhalten durch die die Geburt leitende Hebamme oder durch die Entbindungsanstalt (hier kurz vor der Entlassung) 7,5 mg D-Vitamin oral (nach den S. 301 erörterten praktischen Regeln) zugeführt und werden damit für die ersten 4 Lebensmonate gegen Rachitis geschützt. Um die Zeit des 4. Lebensmonats wird durch Fürsorge oder Hausarzt die gleiche Dosis wiederholt (was zu diesem Zeitpunkt sicherer gelingt als vorher, da um diese Zeit kaum mehr die genannte Scheu seitens der Mütter besteht, Kinder ins Freie zu bringen), oder die Vorbeugung wird durch ein anderes Verfahren (protrahierte Vigantolgaben, automatisch wirkende bestrahlte Milch) fortgesetzt.*

Die Rachitisprophylaxe *im Neugeborenenalter* erfährt noch eine tiefere Begründung durch die interessante Beobachtung GRASERS, daß bereits in diesem Lebensalter gelegentlich röntgenologisch nachweisbare *schlechte Ossifikationszustände an den Unterarmepiphysen* bestehen, die eine erhöhte Rachitisgefährdung anzudeuten scheinen. Als solche Zeichen fand GRASER:

1. *Fehlen der normalen, scharf gezeichneten Verkalkungslinie* an der Ossifikationsgrenze,
2. *strukturlosen, kalkarmen, osteoiden Saum* an der Ossifikationsgrenze,
3. *gelegentliche Sporenbildung an der Epiphyse* (namentlich des Radius).

**Unreif-geborene**, d. h. die meisten unter 2500 g Körpergewicht zur Welt gekommenen Kinder (Frühgeburten, ausgetragene Unreife, Zwillingaskinder) sind erfahrungsgemäß sämtlich rachitisgefährdet, wenn keine vorbeugenden Maßnahmen einsetzen. Unter diesen Umständen mußte hier der D-Vitamin-Stoß ganz besonders interessieren. Mein Mitarbeiter WINDORFER hat zunächst mit Einzelgaben von 6—8 mg, später von 10 mg D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> entsprechende Prophylaxeveruche durchgeführt und die Kinder über Monate hinsichtlich Rachisauftritts überwacht. Dabei ergab sich in der Praxis einwandfrei *die größere Zuverlässigkeit des D-Vit-*

*amin-Stoßes* gegenüber der ambulanten protrahierten Vigantolprophylaxe mit Tropfen, welche letztere eben doch vielfach nicht regelmäßig verabfolgt werden.

Als *Dosis genügt vielfach schon die Menge von 7,5 mg, die hier am besten im Alter von 6 Wochen evtl. kurz vor der Anstaltsentlassung gegeben wird*; es können aber auch noch bei 10 mg, wie es von WINDORFER sowie HARNAPP in letzter Zeit empfohlen wurde, einzelne Versager vorkommen. Offenbar kann der D-Vitamin-Bedarf bei Unreifen erheblicheren Schwankungen unterliegen. *Wahrscheinlich ist auch hier die 2malige Gabe von 7,5 mg im Abstände von etwa 3 Monaten das optimale Vorgehen.*

Von besonderem Interesse erscheint die Beobachtung WINDORFERS, daß *Zwillingskinder eine größere D-Faktor-Menge benötigen als andere Unreife*. Der Grund dafür liegt vielleicht darin, daß Mehrlinge schon mit einem geringeren D-Faktordepot zur Welt kommen als Einlinge, indem sich die jeweils mögliche, doch aus Beständen der Mutter stammende Mitgift an D-Vitamin bei ihnen eben auf mehrere Individuen verteilen muß. Diese Vorstellung wird durch die soeben erwähnten Röntgenbefunde GRASERS an Neugeborenenepiphysen zum mindesten gefördert, nach denen ja selbst beim ausgetragenen Neugeborenen gelegentlich Ossifikationsmängel nachweisbar sind, die anscheinend auf einen D-Mangel hindeuten.

*Als bisherige Richtlinie für alle bei der Geburt unreifen Kinder (unter 2500 g Geburtsgewicht) ergibt sich also: Die Kinder erhalten im Alter von etwa 6 Wochen 7,5 mg (Zwillinge 10—15 mg) D-Faktor in einmaliger Gabe und nochmals eine gleiche Dosis 2—3 Monate nach der ersten Gabe.*

#### IV. Zur Technik des D-Vitamin-Stoßes.

##### 1. Dosierungsfragen.

In der Dosierung des in Form des Stoßes zugeführten D-Vitamins ging das Bestreben von Anfang an dahin, *mit einer möglichst niedrigen Dosis eine möglichst sichere*, d. h. eine durch hinreichend nachhaltige Wirkung für die Mehrzahl der Fälle garantierte *Heilung zu erzielen*. Ein Bestreben möglicher Wirtschaftlichkeit des Verfahrens spielte bei dem damals noch sehr hohen, inzwischen wesentlich gesenkten Preis der D-Vitamin-Konzentrate (vgl. S. 311) zweifellos mit.

Am eindrucksvollsten zeigte sich die Depotwirkung, insbesondere die Abhängigkeit ihrer Dauer von der Größe der Stoßdosis, in den an mehreren hundert Ratten durchgeführten Auswertungsversuchen von KREITMAIR und SIECKMANN im Merckschen Hauptlaboratorium.

Hier wurden in jeder Serie jeweils 20 Ratten während 4 Monaten auf der rachitogenen McCOLLUM-Kost Nr. 3143 gehalten und erhielten nach Entstehung einer Rachitis eine bestimmte einmalige therapeutische D<sub>2</sub>-Dosis.

Wie aus Abb. 7 ersichtlich, ist die *Wirkungsdauer eines D<sub>2</sub>-Stoßes* bei Fortbestand des rachitogenen Schadens *eine um so längere, je größer die Stoßdosis ist*; bis mit steigender Dosis (bei der Ratte 50  $\gamma$  pro Tier) eine *Grenze* erreicht wird, bei der die Wirkung auf Versuchsdauer anhält, also offenbar der D-Bedarf des Körpers auf lange Sicht (hier mindestens 4 Monate) gedeckt ist.

Diese — hinsichtlich erstrebenswerter Wirkungsdauer — optimale Dosis galt es, für die menschliche Rachitis festzulegen.

Es kennzeichnet die Schwierigkeit der Situation, daß bereits die ersten Empfehlungen des Verfahrens in der angeratenen Dosis ziemlich erheblich aus-

einander gingen; während HARNAPP erst einer Dosis von 12–15 mg eine wünschenswerte Sicherheit zusprach, empfehlen SCHIRMER und OPITZ 6 mg als „mittlere therapeutische Dosis“. Begnügte man sich noch mit einem Heilungstempo, wie man es von der protrahierten Vigantolbehandlung gewohnt war, so erschien für die Mehrzahl der Fälle sogar eine Einzeldosis von 3 mg (die bekanntlich 10 ccm des einfachen Vigantols entspricht) noch ausreichend (BRIEGER).

Sieht man von seltenen, besonders gelagerten Fällen einmal ab, so liegen die noch als „hinreichend“ bezeichneten Stoßdosen also immerhin zwischen 3 und 15 mg, d. h. die Extreme verhalten sich wie 1:5.

Da es für die Allgemeinpraxis unangebracht erscheint, das D-Konzentrat etwa in der Apotheke zu dispensieren, da vielmehr eine Ausgabe in fest abgepaßten Dosen viele Vorteile für den Arzt bietet, war es zweckmäßig, sich möglichst auf eine mittlere Dosis, die für die überwiegende Mehrzahl der Verwendungszwecke ausreicht, zu einigen.

Naturgemäß waren die genannten Unterschiede der Dosierungsvorschläge

in der allgemeinen Schwierigkeit begründet, *Rachitisfälle in ihrer Schwere und damit ihrer Heilungstendenz* — im Sinne von Heilungstempo und D-Bedarf — abzuschätzen und miteinander zu vergleichen.

Maßgebend für den Bedarf an D-Faktor sind ja sehr viele Faktoren: Erbeinflüsse, Jahreszeit, Alter und Körpermasse, bestehende Infektionen. In einen Teil dieser Faktoren spielt die Frage herein, ob die Heilung unter Fortbestehen oder nach Ausschaltung eines rachitogenen Schadens erfolgen soll (Anstalts- und Privathausbehandlung werden hier starke Unterschiede aufweisen).

Endlich wird zwar allenthalben von „schwerer“ *Rachitis* gesprochen, kaum je aber dabei bedacht, daß diese Bezeichnung mehrdeutig ist. Der Ausdruck wird gebraucht:

1. für Fälle mit *ungewöhnlich ausgeprägten Zeichen der Floridität*, also besonders ausgedehnter Kraniotabes, tiefer Becherung der Epiphysen, ungewöhnlich niedrigem Phosphat Spiegel, was schon junge Säuglinge betreffen kann,
2. für Fälle *ungewöhnlich lange dauernder rachitischer Stoffwechselstörung* und entsprechend rückständiger statischer Entwicklung, etwa Floriditätszeichen bis ins 3. Lebensjahr und darüber,
3. für floride (und abgeheilte!) Fälle mit *ungewöhnlich hochgradigen Knochen- deformierungen* infolge Muskelzuges oder unzweckmäßiger Belastung.

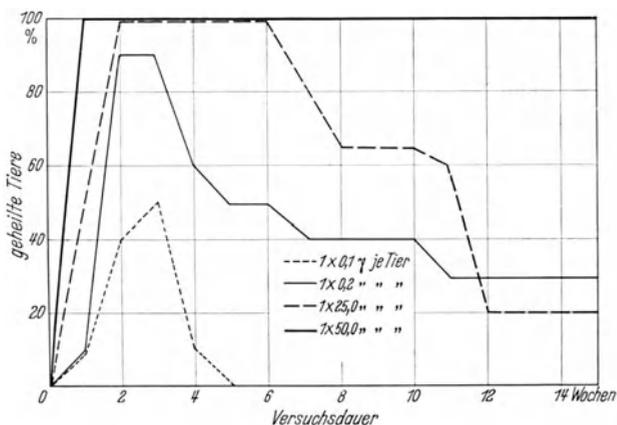


Abb. 7. Prozentsatz der ausheilenden und nach Abklingen der Wirkung wieder auftretenden Rattenrachitis (in Versuchsreihen von je 20 rachitischen Tieren) bei verschiedenen Dosen eines D-Vitamin-Stoßes und Fortdauer des rachitogenen Schadens (McCOLLUM-Kost 3143). Erst mit 50  $\gamma$  D<sub>2</sub> pro Tier wird eine genügend lange Dauerwirkung erreicht. (Nach KREITMAIR und SIECKMANN.)

Selbstverständlich gibt es vielerlei Mischformen dieser unterschiedlichen Formen schwerer Rachitis, aber wir verstehen auf Grund dieser kurzen Überlegungen, daß der D-Faktor-Bedarf für diese verschiedenen Situationen ein erheblich verschiedener sein wird. *So wird man nicht erwarten können, daß sich eine „Einheitsdosis für schwere Rachitis“ aufstellen läßt.* Auch hier wird die Dosis von der Gesamtlage des Falles abhängen.

Aus den bisherigen, schon sehr ausgedehnten Erfahrungen mit dem D-Stoß lassen sich heute etwa *folgende Dosierungsrichtlinien* herauschälen, die sich in der Folge wohl nicht mehr grundsätzlich ändern werden:

1. *Als mittlere therapeutische Dosis* sind 7,5 mg zu betrachten.

Diese Menge kommt in 1 ccm-Röhrchen des Konzentrates unter der Bezeichnung „Vigantol forte“ fertig abgepaßt in den Handel.

Die mittlere Dosis gilt für *unkomplizierte floride Säuglingsrachitis*.

2. *Für Fälle mit Komplikationen wie Spasmophilie, Infektionen* (gehäufte grippale Infekte mit Fieber, Pneumonie, Pertussis) *ist die doppelte Menge, 15 mg* (also 2 Röhrchen des Vigantol „forte“), angezeigt.

3. *Für „schwere“ Rachitis* (in dem erwähnten, unklar definierten Sinne — aber mit Ausschluß nicht mehr florider Fälle) läßt sich etwa folgender Rat geben: Es hat zumeist keinen Zweck, eine erheblich höhere Dosis als etwa 15 mg D-Faktor auf einmal zu geben, es sei denn in den seltenen Fällen einer floriden Rachitis jenseits des Kleinkindesalters, also einer Rachitis tarda oder Osteomalacie, wo die Körpermasse (und damit der D-Bedarf) ein Vielfaches jener der allerersten Lebensjahre darstellt. Man beginnt also hier mit 15 mg D-Faktor, verfolgt röntgenologisch oder blutchemisch den Heilungsverlauf und gibt in Abständen von jeweils 4—6—8 Wochen je nach Bedarf nochmals gleiche Dosen.

4. *Als mittlere prophylaktische Dosis* bewährt sich ebenfalls die Menge von 7,5 mg. *Ihre Wirkung erschöpft sich* — wie S. 296 dargelegt — *nach etwa 3 bis 4 Monaten*, nach welcher Zeit also bei Fortbestand einer Vorbeugungsnotwendigkeit nochmals die gleiche Dosis zu geben ist.

## 2. Art der Darreichung des D-Vitamins.

Prinzipiell besteht durchaus die Möglichkeit einer oralen Verabreichung hoher Dosen des D-Vitamins in Form der als „Vigantol“ handelsüblichen 0,3promill. öligen Lösung (COSTA), wie es schon von VOLLMER, PETÉNYI und GÖTTSCHE mit dem Altvigantol versucht worden war (s. S. 279). Für die ärztliche Praxis kommt indes dieses Vorgehen, wenigstens für Kinder der ersten Lebensjahre, wo die D-Vitamin-Stoßtherapie am häufigsten geübt wird, kaum in Frage (wenn man etwa von Notfällen absieht, wo ein sofortiges Handeln dringlich, eine konzentriertere Form des D-Faktors indes nicht zu beschaffen ist). *Die Nachteile einer oralen Zufuhr größerer* (mehrere Kubikzentimeter betragender) *Vigantolmengen* wären insbesondere:

1. Verluste durch Erbrechen,
2. Gefahr der Öldyspepsien,
3. schlechtere Resorption des wirksamen Stoffes, also insgesamt inkonstante, im Einzelfall ungenügende Wirkung (KLOTZ).

Schon die Umstände bei der Wiederentdeckung des Verfahrens legten die Verwendung möglichst konzentrierter D-Faktor-Lösungen nahe. In der Folge

wurden ölige Lösungen verwendet, die 7,5 mg oder 15 mg in 1 ccm enthielten; eine derartige Lösung von 7,5 mg/ccm kommt neuerdings als Vigantol „forte“ in 1 ccm-Abfüllungen in den Handel.

Die **orale Verabreichung** dieser Konzentrate ist entsprechend der ursprünglichen Empfehlung von HARNAPP und SCHIRMER am gebräuchlichsten. Es herrscht allgemeine Übereinstimmung, daß es *nicht angängig* ist, das D-Konzentrat den Müttern auszuhändigen und diesen die Zufuhr zu überlassen, sondern daß die Zufuhr durch geübte Kräfte (Arzt, Schwester, Fürsorgerin) zu erfolgen hat. LÖPER hat das besonders betont. Andernfalls würden gelegentliche erhebliche Verluste durch unzweckmäßiges Vorgehen unvermeidlich sein.

Am zuverlässigsten scheint dabei die Technik von BRAULKE, das Mittel zwischen einer Mahlzeit zu verabfolgen: Man läßt das Kind etwa die Hälfte einer regulären Mahlzeit (nicht Tee) trinken, gibt dann die kleine Ölmenge oral, und zwar möglichst quantitativ mit kleinem Löffel (oder nach SCHIRMER und PETER aus einer kleinen Spritze ohne Nadel) dem Kinde direkt in die Mundhöhle und läßt die restliche Menge der Mahlzeit nachtrinken.

Unzweckmäßig wäre die Zugabe der D-Vitamin-Lösung zu einer Flaschenmahlzeit (Gefahr ungleichmäßiger Verteilung infolge Aufräumens, unvollständigen Austrinkens u. ä.). Unzweckmäßig wäre auch die Verabfolgung in nüchternem Zustande, da dies die Resorptionsbedingungen verschlechtert (KÜSTER). Bei Zufuhr durch Sonde, die gelegentlich Vorteile bieten kann, muß etwas Nahrung nachgespült werden, um nennenswerte Ölreste in der Sonde und damit Substanzverluste zu vermeiden.

Für die Wirkung entscheidend ist naturgemäß:

1. daß keine Verluste durch nachträgliches Erbrechen erfolgen. Das ist selbstverständlich, kann aber Mißerfolge erklären, wenn ein solches Erbrechen übersehen worden ist (KLOTZ).

Bei Kindern mit besonderer Neigung zum Erbrechen wird man infolgedessen gelegentlich den anderen, gleich zu besprechenden Zufuhrweg wählen.

2. die hinreichende *Resorption* des Mittels durch den Darm (GALLIEN). In der Tat hat KÜSTER durch Modellversuche mit Jodipinöl zeigen können, daß die Resorption öligiger Lösungen sehr wechselnd sein kann, so daß bis zu  $\frac{2}{3}$  Verluste durch mangelnde Resorption eintreten können.

Schon der Milchzusatz begünstigt die Resorptionsverhältnisse. Am vollständigsten (im Mittel über 90%) wird die Resorption, wenn man 1 Teil Öl mit 2 Teilen 0,3proz. Soda-lösung und 2 Teilen Serum emulgiert, jedoch ist dieses Vorgehen zum mindesten für ambulante Verabfolgung etwas umständlich. Vielleicht gelingt es aber industriell, ein möglichst sicher resorbierbares D-Konzentrat in den Handel zu bringen.

Im Prophylaxeversuch fand HARTENSTEIN dann in der Tat eine größere Wirkungssicherheit des Stoßes bei Darreichung mit Milch gegenüber Tee.

Wenn auch die orale Zufuhr des D-Faktors die häufigste Darreichungsform bleiben wird, so kommt für besondere Fälle doch auch die **parenterale Zufuhr** in Form der intramuskulären Injektion des öligen D-Faktor-Konzentrates in Frage. Sie scheint nach den Empfehlungen von KLOTZ, NÁDRAI und TÜRK *indiziert*:

1. bei Kindern, welche zum Erbrechen neigen,
2. bei schluckunfähigen Kindern (Frühgeburten),

3. bei schwerkranken, schlecht trinkenden oder bewußtlosen Kindern (mit Pneumonie, Eklampsia infantum u. ä.),

4. bei möglicherweise gestörten Resorptionsverhältnissen im Darm (Durchfallserkrankungen).

Eine *intravenöse D-Zufuhr* wurde zwar gelegentlich aus besonderen Gründen versucht und als wirksam befunden (SCHERMER und HOFFERBER, SCHWARTZER, BURCHARD), bietet aber keine Vorteile gegenüber der intramuskulären Verabfolgung, so daß sie für die Praxis ausscheiden kann.

### 3. Ist der $D_2$ - oder der $D_3$ -Faktor vorzuziehen?

Der aus bestrahltem Ergosterin chemisch rein und kristallisiert erhaltene Rachitisschutzstoff erhielt bekanntlich die Bezeichnung  $D_2$ -Vitamin, um ihn ausdrücklich von dem ursprünglichen „D-Vitamin“, das sich in der Folge als ein Stoffgemisch erwiesen hatte, schon in der Benennungsweise zu unterscheiden.

Aus der unterschiedlichen Wirksamkeit *verschiedener* D-Vitamin-Konzentrate auf die Hühnerrachitis gegenüber gleicher Wirksamkeit auf Rattenrachitis wurde schon bald nach den ersten WINDAUSSCHEN Entdeckungen auf die Existenz eines weiteren D-Faktors geschlossen, der als  $D_3$ -Faktor chemisch vom  $D_2$ -Faktor unterschieden sein müsse. Aus konstitutionschemischen Gründen vermutete WINDAUS als  $D_3$ -Vitamin einen Abkömmling des 7-Dehydrocholesterins. H. BROCKMANN konnte dann 1936 im WINDAUSSCHEN Laboratorium den Nachweis führen, daß der „Lebertranfaktor“ (allgemein das in Fischölen und noch allgemeiner das im Tierreich spontan vorkommende antirachitische Prinzip) mit diesem  $D_3$ -Vitamin identisch ist. Es ist hier nicht der Ort, auf Einzelheiten dieser interessanten Entdeckungsgeschichte einzugehen.

Für die medizinische Praxis ergab sich mit dieser Feststellung aber die Frage, wie sich der neue  $D_3$ -Faktor in seiner Wirksamkeit auf die menschliche Rachitis verhält.

Die prinzipielle Wirksamkeit des  $D_3$ -Faktors gegen menschliche Rachitis bei oraler Verabreichung war durch die altbewährte Lebertrantherapie längst erwiesen. Für den reinen Faktor wurde sie von WENTZ und vielen weiteren Autoren nochmals bestätigt. Eine *quantitative Auswertung der  $D_3$ -Wirksamkeit gegenüber jener des  $D_2$ -Faktors* beim Menschen hat naturgemäß viele technische Schwierigkeiten, die nur teilweise überwindbar sind. Sie wurde zunächst *in der alten Form der protrahierten (täglichen) therapeutischen Gaben* in Tropfenform von BROCKMANN, dann von FOLBERTH, STEINBRÜCK, MORRIS und STEVENSON versucht. Die Ergebnisse waren bis jetzt widersprechend bzw. sie stimmten nur in der Hinsicht überein, daß der  $D_3$ -Faktor *jedenfalls nicht weniger wirksam sei als der  $D_2$ -Faktor*. Eine *bessere* Wirksamkeit des  $D_3$ -Vitamins, die BROCKMANN ursprünglich vertreten hatte, konnte von den Nachuntersuchern jedenfalls nicht bestätigt werden.

Ganz entsprechend waren die Ergebnisse der vergleichsweisen Prüfung der beiden D-Vitamine auch *im oralen Therapieversuch mittels D-Stoßes*, was nicht ohne weiteres auf Grund der vorgenannten Ergebnisse vorauszusagen war, da ja sehr wohl eine verschiedene Speichermöglichkeit der beiden Faktoren, die für die Wirkung ausschlaggebend ist, möglich wäre. Hier fand sogar BROCKMANN ebenso wie JACOBY, SCHWARTZER, BRIEGER (dieser für die Sommerrachitis) über-

einstimmende Wirkungsstärke, während HARNAPP, HEISLER, HARTENSTEIN sowie BRIEGER (dieser für die Winterrachitis) eine (zum Teil wenig) bessere Wirkung des  $D_3$ -Faktors vertreten.

Obwohl es sich fast ausschließlich um deutsche Autoren handelt, eine Verschiedenheit der Präparate somit ausscheidet, da für ganz Deutschland die entsprechenden Reinpräparate nur durch Merck-Darmstadt und die I. G. Farben AG. in den Handel gebracht werden, lauten *die Ergebnisse bei der therapeutischen Auswertung des  $D_2$ - gegen den  $D_3$ -Faktor am Menschen durch orale Gaben also widersprechend*. Erhebliche Störung der Versuchsbedingungen sind dabei zweifellos wenigstens mitbestimmend — ein gutes Beispiel für die Schwierigkeit quantitativ therapeutischer Bewertung eines Mittels am Krankenbett. Als solche Störungen sind alle Einflüsse zu betrachten, die den *D-Bedarf des Einzelfalles verändern können*:

1. Altersunterschiede der behandelten Säuglinge,
2. verschiedener, im einzelnen kaum quantitativ abschätzbarer „Schweregrad“ und damit „Grad der Heilungstendenz“ einer Rachitis,
3. jahreszeitliche Faktoren, welche den Zustand der Rachitis zu Versuchsbeginn variieren, wobei der Versuchsbeginn fast niemals für alle Kinder gleichzeitig erfolgen kann; welche aber auch — ganz besonders bei ambulanter Therapie — den Heilungsverlauf beeinflussen.

Diese Störungsmöglichkeiten lassen sich im streng alternierenden *Prophylaxeversuch bei Neugeborenen*, wie ihn mein Mitarbeiter GRASER durchführte, weitgehend ausschalten; er bietet die gleichmäßigsten Ausgangs- und Verlaufsbedingungen, die wohl überhaupt am Menschen möglich sind, sobald der Versuchsbeginn (mit Zwischenschaltung entsprechender Kontrollen) für alle Kinder innerhalb gleicher Jahreszeit (z. B. Spätwinter) erfolgt.

GRASER verabfolgte, wie erwähnt, fortlaufend bei 56 ausgetragenen Neugeborenen jedem

1. Kind kein Vitamin,
2. Kind 10 mg  $D_2$ -Vitamin oral,
3. Kind 10 mg  $D_3$ -Vitamin oral.

Sämtliche 56 Kinder wurden dann bis zu 6 Monaten hindurch jeden Monat nachuntersucht. Das Ergebnis zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1. Wirkungsdauer von  $D_2$ - und  $D_3$ -Vitamin bei oraler Gabe im Neugeborenenalter von jeweils 10 mg (nach GRASER).

Von je 18 alternierend vorbehandelten Säuglingen blieben rachitisfrei					
Vorbehandlung	Monate				
	2	3	4	5	6
Ohne Vitaminschutz . . . . .	15	1	1	1	1
Mit 10 mg $D_2$ -Konzentrat . . . . .	18	13	7	4	2
Mit 10 mg $D_3$ -Konzentrat . . . . .	17	15	11	6	3

Es zeigte sich auch hier *bestenfalls eine nur leichte Überlegenheit des  $D_3$ -Faktors im Prophylaxeverfahren*, wobei die Existenz solcher kleiner Wirkungsverschiedenheiten, wie GRASER betont, noch durch größere Versuchsreihen erhärtet werden müßte, um Zufälle ganz auszuschließen.

Diese *leichte Überlegenheit des D<sub>3</sub>-Faktors* fand dann auch HARNAPP sowie HARTENSTEIN in weiteren Prophylaxeversuchen bei Säuglingen. HARNAPP sah mit 5 mg Stoßdosis beim D<sub>2</sub>-Faktor noch einige leichte Versager, während solche beim D<sub>3</sub>-Faktor nicht mehr auftraten. HARTENSTEIN verwendete absichtlich eine möglichst knappe Dosis (4,5 mg), bei der Unterschiede sich am leichtesten zeigen müssen. Von 102 Kindern, die mit D<sub>2</sub> vorbehandelt waren, zeigten nach 3 Monaten 45 leichte und 18 leichteste Rachitis. Von 88 Kindern mit prophylaktischem D<sub>2</sub>-Vitamin-Stoß waren die entsprechenden Zahlen 15 bzw. 8. Schwerere Rachitis trat in keinem Fall auf. Wie gering die Unterschiede jedoch sein müssen, zeigt eine letzte Mitteilung von RIETSCHEL, HORSTER und MISSLBECK über 217 teils mit D<sub>2</sub>, teils mit D<sub>3</sub> in verschiedenen Stoßdosen vorbeugend behandelte Kinder, wo überhaupt *keine nennenswerten Wirkungsunterschiede* zu beobachten waren.

*In der Gesamtfrage des Wirkungsverhältnisses von D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Vitamin am Menschen läßt sich also auf Grund der 3 oralen Auswertungsverfahren (protrahierte Therapie, Stoßtherapie, Stoßprophylaxe, die, wie erwähnt, a priori in ihrem Ergebnis durchaus nicht übereinzustimmen brauchten) bis jetzt jedenfalls folgendes sagen: Eine grundsätzliche oder quantitativ erhebliche Überlegenheit des D<sub>3</sub>-Faktors (der übrigens vorerst nur für klinische Versuche zugänglich war) besteht jedenfalls nicht; andererseits hat er sich jedenfalls in keinem Falle dem D<sub>2</sub>-Faktor unterlegen gezeigt. Auf Grund der hier zu erörternden D-Vitamin-Probleme ergeben sich also jedenfalls keine Notwendigkeiten, von dem bisher handelsüblichen D<sub>2</sub>-Faktor abzugehen. Sollten aber andere Gründe einmal den Ersatz von D<sub>2</sub> durch D<sub>3</sub> wünschenswert erscheinen lassen, so wird die Frage des oralen D-Vitamin-Stoßes davon nicht grundsätzlich berührt werden.*

Eine besondere Erörterung bedarf indes noch die Frage des Wirkungsverhältnisses der beiden D-Faktoren bei **parenteraler Anwendung**. Da Tierversuche hier nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sein können, beschränke ich mich auf die Erfahrungen an letzterem. Schon durch die Wirkungslosigkeit protrahierter oraler D-Gaben bei den 3 Fällen von Rachitis hepatica, über die GERSTENBERGER berichtete, war eine Mitarbeit der Lebertätigkeit bei der D-Wirkung nahegelegt worden. Die eingangs erwähnten Versuche von VOLLMER sowie wiederholte subcutane und intramuskuläre Vigantolinjektionen bei Rachitikern durch LIEBE schienen diese Auffassung zu bestätigen. Als dann NITSCHKE bei der Rachitistherapie intramuskuläre große D<sub>2</sub>-Gaben wirkungslos fand, wogegen intramuskulär gegebener D<sub>3</sub>-Faktor prompt wirksam war, nahm auch er an, daß das D<sub>2</sub>-Vitamin eine Art Vorstufe des D<sub>3</sub>-Vitamins für den menschlichen Körper darstelle, welche erstere nur bei Resorption durch Darm und damit *Leberpassage* wirksam werden könne. Jedoch wurden die Befunde von NITSCHKE in Deutschland (d. h. mit den Merckschen Präparaten) inzwischen nur von BÖHM (je 5 Rachitisfälle mit D<sub>2</sub> bzw. D<sub>3</sub>) bestätigt. Demgegenüber fanden HEISLER sowie TÜRK und THOENES eine *völlig gleich prompte Wirkung beider Faktoren* bei intramuskulärer, SCHWARTZER und BURCHARD bei intravenöser Verabfolgung, wo also keinerlei Darmpassage erfolgen konnte. Auch konnte NÁDRAI wiederholt mitteilen, daß er bei bisher 200 mit intramuskulärem D<sub>2</sub>-Stoß behandelten Rachitikern keine Versager sah. NÁDRAI verwendete allerdings das *ungarische Präparat* (von WANDER).

Eine gesetzmäßige Leberpassage kann nach den eindeutig prompten Erfolgen mehrerer Autoren wohl nicht mehr angenommen werden, so daß KLOTZ mit Recht mehrfach betont, daß diese Angelegenheit bis jetzt ganz verworren liegt. Auch der Hinweis NITSCHKES auf die Untersuchungen von HEYMANN, wonach parenterale D<sub>2</sub>-Gaben aus dem Blut (in je nach dem D-Lösungsmittel wechselnder Menge) durch die Galle in den Darm gelangen, ja sogar bei Verschuß des Gallenganges durch obere Dünndarmabschnitte in den Darm ausgeschieden werden können, kann zur Erklärung der Unstimmigkeit nicht voll überzeugen. Denn von HEISLER, TÜRK und NÁDRAI wurde vollständig identische Wirksamkeit beider Faktoren gefunden, so daß die Annahme eines komplizierteren Ausscheidungs- und Rückresorptionsweges des D<sub>2</sub> zur Erklärung der Wirkung gar nicht mehr nötig erscheint.

Auch bei der Osteomalacie der Kühe haben sich übrigens bereits 1930 große intravenöse D<sub>2</sub>-Gaben (30 mg), über welche SCHERMER und HOFFERBER berichten, als prompt wirksam erwiesen.

Daß auch bei der „sekundären Rachitis“ nach Sprue (s. S. 293) Unstimmigkeiten in der parenteralen D<sub>2</sub>-Wirksamkeit bestünden (HANSEN und v. STAA kontra FROEHNER), trifft entgegen der Meinung von KLOTZ doch nicht ganz zu, da in dem Falle HANSEN und v. STAA, wo es sich um eine schwerste Kachexie bei einer 62jährigen Frau handelte, kein Kalk gegeben wurde, der Kalkbedarf bei der Ausheilung einer schwersten Erwachsenenosteomalacie aber zweifellos ein enorm großer ist (vgl. S. 294). HANSEN und v. STAA sehen denn auch selbst in den fehlenden Kalkgaben einen möglichen Grund für das Versagen des D<sub>2</sub> und empfehlen daher D-Injektionen im Verein mit Kalkgaben auch weiterhin.

*In der ganzen Frage also, ob bei parenteraler Zufuhr ein Wirkungsunterschied zwischen D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Faktor besteht, muß man wohl erst weitere Ergebnisse abwarten.* Vorerst hat es auch hier den Anschein, daß ein grundsätzlicher und somit konstanter Unterschied dieser Art nicht besteht. Immerhin wäre es bis zur Klärung berechtigt, im Falle eines Versagens parenteraler (und dann wohl meist auch oraler) D<sub>2</sub>-Zufuhr bei einem Kranken noch einen Versuch mit intramuskulärer D<sub>3</sub>-Zufuhr zu machen.

## V. Resorption und Speicherung der D-Vitamins.

Das erste Erfordernis einer Wirksamkeit des D-Vitamin-Stoßes ist bei der meist geübten peroralen Darreichungsform eine möglichst weitgehende Resorption des Stoffes durch die Darmschleimhaut. WINDORFER hat in Zusammenarbeit mit dem Merckschen Hauptlaboratorium das Ausmaß der Resorption bei 4 rachitischen Säuglingen und 2 Frühgeburten quantitativ untersucht. Die ersteren hatten je 15 mg, die letzteren je 6 mg D-Vitamin peroral erhalten. In sämtlichen in den nächsten Tagen nach dem Stoß entleerten Stuhlportionen wurde nach geeigneter Extraktion das nichtresorbierte D-Vitamin quantitativ bestimmt. Die Verluste lagen bei den Rachitikern zwischen 4,8 und 14%, bei den Frühgeburten betragen sie nur 3,2 und 3,5% der eingeführten Menge. 3 Tage nach der D-Faktor-Zufuhr waren höchstens noch Spuren des Vitamins nachweisbar. Im Mittel betrug somit die resorbierte und damit im Körper zur Wirkung kommende D-Menge 93% der Einfuhr, war also eine durchweg befriedigende.

Es ist bereits in anderem Zusammenhange erwähnt, daß im übrigen das Ausmaß der Resorption ölgiger Lösungen nachweislich beeinflußt wird

a) durch äußere Bedingungen bei der Zufuhr (s. S. 301),

b) durch Erkrankungen des Darmes, die unter Umständen sogar völliges Versagen der oralen Darreichungsform bedingen können und zu parenteraler Verabfolgung zwingen (s. S. 293).

Die schon mit Entdeckung des D-Faktors aufgetauchte Frage nach dem Ort einer Speicherung des Stoffes mußte naturgemäß im Hinblick auf das Stoßverfahren ganz besonders interessieren, da bei diesem Vorgehen ja eine Speicherung im Körper auf lange Sicht stattfinden muß. Nach unseren bisherigen Kenntnissen vom D-Faktor würde man ganz besonders eine Speicherung in Haut und Leber erwarten. Aus technischen Gründen liegen bisher nur Untersuchungen an 2 Kindern vor, welche an interkurrenten Erkrankungen kurz nach dem D-Vitamin-Stoß starben. Der 1. Fall ist von WINDORFER, der 2. von VOLLMER mitgeteilt, die erhobenen Befunde sind in Tabelle 2 gegenübergestellt, aus der ersichtlich, daß sie bis jetzt nur teilweise übereinstimmen.

*Fall WINDORFER:* Ein Kleinkind mit florider Rachitis und Pneumonie, das 14 Tage vor dem Tode 15 mg D<sub>2</sub> erhalten hatte. Die Untersuchung der einzelnen Organe erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Merckschen Hauptlaboratorium teils colorimetrisch, teils im biologischen Testverfahren. D-Faktor fand sich nur in *Niere* (3,3% der verabfolgten Menge), *Gehirn* (4% der verabfolgten Menge) sowie in *Magen-Darmwand* (in quantitativ nicht bestimmbarer Menge).

*Fall VOLLMER:* Ein 4jähriger Negerjunge von 11,3 kg Gewicht, der 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Tage vor dem Tode 600000 Einheiten (= 15 mg), 36 Stunden vor dem Tode 1000000 Einheiten (= 25 mg) D-Faktor erhalten hatte. Die Untersuchung der Organe geschah im biologischen Versuch (line-test) und ergab nennenswerte Mengen von D-Faktor nur in *Haut* und *Leber* (in letzterer aber inkonstant, d. h. von 7 Versuchen blieben 4 negativ).

Tabelle 2. Bisherige Befunde über Organspeicherung des D-Faktors beim Menschen nach Zufuhr großer Dosen.

Organ	Autor			
	WINDORFER		VOLLMER	
	Befund	Methode	Befund	Methode
Lunge . . . . .	Ø	} colorimetrisch	Ø	} biologisch
Herz . . . . .	Ø		?	
Magen-Darmwand . . . . .	+	} biologisch	?	} biologisch
Leber . . . . .	Ø			
Milz . . . . .	Ø	}	Ø	} biologisch
Niere . . . . .	+			
Blase . . . . .	Ø	} colorimetrisch	?	} nicht untersucht
Hoden . . . . .	Ø			
Thymus . . . . .	Ø	}	?	} nicht untersucht
Gehirn . . . . .	+			
Haut . . . . .	?	}	++	} biologisch
Fettgewebe . . . . .	?			
Knochen . . . . .	?	} nicht untersucht	?	} biologisch
Muskel . . . . .	?			

Ein abschließendes Urteil über Verteilung und Speicherung des in Stoßform gegebenen D-Vitamins ist somit bis heute noch nicht möglich.

## VI. Bewertung des D-Vitamin-Stoßes.

### 1. Sind mit dem D-Vitamin-Stoß Schäden oder Gefahren verbunden?

In der Frage nach Schadensmöglichkeiten oder Gefahren, die dem D-Vitamin-Stoß innewohnen könnten, sind zwei *Fragenkomplexe* zu scheiden:

1. *Gibt es Schadensmöglichkeiten und Gefahren, die dem D-Faktor „an sich“ anhaften?*

2. *Liegen solche Möglichkeiten in der einmaligen hohen Dosis?*

ad 1. Zunächst wird man sich der vor Jahren festgestellten „*Vigantolschäden*“ erinnern, die den Ruf des damals neuen Mittels seinerzeit nicht unwesentlich belasteten. *Die zu dieser Angelegenheit bis zum Jahre 1932 vorliegenden Untersuchungen bzw. bis zu diesem Jahre bekanntgewordenen Schäden*, welche SCHALLOCK nochmals kurz zusammenstellt, *müssen heute als überholt gelten*, wie eingangs schon erwähnt. Wir wissen heute, daß diese, insbesondere die damals festgestellten Kalkeinlagerungen in Gefäße und Niere, auf Beimengungen anderer Ergosterinbestrahlungsprodukte zum eigentlichen D-Faktor beruhten. *Seit Einführung des chemisch reinen D-Vitamins unter Beibehaltung der längst eingebürgerten Bezeichnung „Vigantol“ mit dem Jahre 1932 sind Schäden dieser Art beim Menschen niemals mehr bekanntgeworden*, obwohl inzwischen wirklich Millionen Kinder in der ganzen Welt mit D-Faktor behandelt sind, und das sicherlich, was Dosierung betrifft, durchaus nicht immer kunstgerecht.

Man vergegenwärtige sich nur die beiden nicht ganz seltenen „*Kunstfehler*“ dieser Art, daß nämlich Kinder — oft ohne jeden ärztlichen Rat — durch Monate flaschenweise Vigantol erhalten haben, nicht nur als Vorbeugungsmittel gegen Rachitis, sondern geradezu als eine Art von Stärkungsmittel; oder endlich, daß Kinder mit rachitischen Zeichen am Körper, aber längst abgeheiltem rachitischem Krankheitsprozeß, ärztlich nochmals intensiv mit Vigantol behandelt wurden. *So erfolgen seit Jahren fortgesetzte „Überdosierungen“ von D-Faktor bei Gesunden und gewesenen Rachitikern*. Die „*therapeutische Breite*“ des reinen D-Faktors ist aber nach allen vorliegenden Versuchen so groß, daß erst bei mehrtausendfacher Überdosierung Schäden zu erwarten sein würden.

Ich meine, *bei der Allgemeinheit der D-Faktor-Zufuhr müßten die Pathologen aller Länder seit Jahren geradezu mit Erstaunen ein neues oder eine bisher ungekannte Häufung eines bekannten Krankheitsbildes gelegentlich von Obduktionen (mit histologischen Untersuchungen) feststellen, wenn der D-Faktor in üblicher Dosierung auch nur irgendwelche nennenswerte Gefahren in sich bergen würde*.

Die von DOXIADIS und UHSE 1933 mitgeteilten feinen *Veränderungen im Ekg.* könnten zeitlich noch dem Altvigantol zur Last gelegt werden. Die später von UHSE nochmals nach selbst kleinsten Vigantoldosen von täglich 4 Tropfen berichteten Veränderungen der T-Zacke (Aufsplitterung) und ST-Strecke (Knotung u. ä.), welche nach eigener Angabe des Autors den bekannten durchweg vorübergehenden postinfektiösen Myokardschäden ähneln, sind bisher von keiner Seite bestätigt worden. Ausdrückliche Nachprüfungen von KIELHORN und RÜBENHAGEN an protrahiert vigantolbehandelten Kindern unserer Klinik sowie an Kindern des Frankfurter Böttgerheimes, die unter Prof. SCHEER selbst bis zu 6 Jahren (!) bestrahlte Milch erhalten hatten, ergaben *nicht die geringsten Veränderungen am Ekg.*

So wird man insgesamt *das Vorkommen von Schäden durch den D-Faktor „an sich“ selbst innerhalb der in der Praxis vorkommenden nicht unerheblichen Überdosierungen heute endgültig ablehnen können.*

ad 2. Die Berechtigung der zweiten, eingangs genannten Frage, ob die einmalige, verhältnismäßig große Dosis beim D-Vitamin-Stoß ihrerseits Gefahren bergen könnte, wird durch diese allgemeinen Feststellungen schon recht unwahrscheinlich. Immerhin ist es durchaus *zweckmäßig, ihr nochmals unmittelbar nachzugehen* und sie nicht einfach aus irgendwelchen mehr theoretischen Gründen (d. h. Extrapolation anderer Erfahrungen mit dem D-Faktor) zu verneinen.

In diesem Sinne enthielten denn auch die ersten Mitteilungen von HARNAPP und SCHIRMER die ausdrückliche Aufforderung, vor Einführung des D-Vitamin-Stoßes in die Praxis die mitgeteilten Erfolge klinisch eingehend nachzuprüfen und auf Schäden zu achten, ja zunächst die Anwendung bei Nichtrachitikern zu widerraten (HARNAPP).

Man hat hier also zu unterscheiden zwischen

a) der *Verträglichkeit des D-Vitamin-Stoßes für Rachitiker oder Spasmophile*, die sozusagen die Zeichen von D-Verarmung unmittelbar darbieten, und

b) der *Verträglichkeit hoher D-Dosen für Gesunde* (d. h. nichtrachitische Kinder), welche den Stoß etwa aus prophylaktischen Gründen (oder auch unbegründet bei bereits abgeheilter Rachitis) erhalten, und welche sich sehr wohl hinsichtlich des D-Faktors anders verhalten könnten als D-Verarmte.

Das Fehlen von Schäden während oder unmittelbar nach der *Behandlung* ist klinisch von allen Autoren festgestellt worden, wie im vorstehenden Abschnitt schon zum Ausdruck kam. Auch die dort erwähnte, gelegentlich für Wochen nachweisbare „*Phosphatstauung*“ *scheint ohne jede nachteilige Folge für den Körper* zu sein; sie liegt anscheinend vollständig innerhalb der physiologischen Regulationsbreite des Organismus. HARNAPP, SCHIRMER und PETER sowie GALLIEN haben bei den mit  $D_2$ -Stoß behandelten Rachitikern ausdrücklich auch auf *Veränderungen im Ekg.* geachtet und niemals solche feststellen können. Auch die klinische *Nachuntersuchung nach Jahresfrist* und länger hat keinerlei auch nur irgendwie verdächtige Schadenssymptome gezeigt (HARNAPP, eigene Erfahrungen). Das Ekg. solcher Kinder blieb völlig normal.

TÜRK berichtet zwar über 3 Fälle von *kurzdauernder Albuminurie* (2 davon mit Zylindrurie) nach oralem D-Stoß, hält es aber *selbst für fraglich*, ob es sich dabei um D-Folgen handelt, da diese Kinder an hochfieberhaften Komplikationen (Bronchopneumonie, Otitis) litten. Das nicht seltene Vorkommen solcher Symptome bei schweren fieberhaften Erkrankungen ist zu bekannt, als daß man hier D-Faktor-Schäden annehmen könnte.

SCHALLOCK hat dann 10 an interkurrenten Krankheiten gestorbene Säuglinge, welche 2—58 Tage vor dem Tode den D-Vitamin-Stoß erhalten hatten (je einmal 7,5 und 12 mg, die übrigen 15 mg  $D_2$ , eines 15 mg  $D_3$ ), *pathologisch-anatomisch* untersucht. Es wurden „*keinerlei pathologische Veränderungen gefunden, die den beschriebenen als Vigantolschäden anzusprechenden Organveränderungen gleichen*“. Insbesondere wurden „*in keinen der untersuchten Organe auch nur geringste Spuren von Kalk gefunden*“.

*Histologisch untersucht* wurden bei den 10 Säuglingen jeweils Herzmuskel, Lunge, Leber, Niere, Milz, Pankreas, Schilddrüse, Gehirn (in einigen der 10 Fälle wegen Verweigerung der Hirnsektion unterblieben), Aorta, Beckenarterien, Art. femoralis (letztere in 9 Fällen).

*So haben wir bisher nicht den mindesten Anhaltspunkt eines Schadens durch die D-Stoß-Behandlung der Rachitis.*

Vor allen prophylaktischen einmaligen hochdosierten D-Gaben (also bei gesunden Kindern) wurde von HARNAPP 2 idiotischen Kindern je 15 mg und 2 weiteren je 22,5 mg D<sub>2</sub> gegeben. Hier zeigten sich weder klinische noch blutchemische Einflüsse, wie die Kontrolle des anorganischen P-Spiegels und des Ca-Spiegels im Serum ergab. Diese Feststellung scheint dafür zu sprechen, daß der D-Faktor dort, wo er nicht unmittelbar benötigt ist, zwar gespeichert wird — wie die Prophylaxeerfolge dartun —, aber zunächst nicht nachweisbar in das Körpergeschehen eingreift, insbesondere auch keine Phosphatstauung hervorruft.

Inzwischen ist *auch bei den* (heute allein in Deutschland längst nach Tausenden zählenden) *Prophylaxeversuchen nicht das mindeste eines Schadens bekannt geworden.*

Jede therapeutische oder prophylaktische Methode hat *Versager*, auch der D-Vitamin-Stoß macht von dieser Regel keine Ausnahme. In dieser Möglichkeit liegt aber hier keine „Gefahr“, sondern allenfalls ein „Nachteil“ der Methode, sofern sich zeigt, daß solche Versager beim Stoßverfahren in besonderen, diesem eigenen Umständen ihren Grund haben. Im folgenden Abschnitt wird darüber noch zu sprechen sein.

## 2. Vorteile und Nachteile des D-Vitamin-Stoßes.

Ein unbedingter Vorteil des neuen Verfahrens liegt, wie SCHIRMER schon in seiner ersten Mitteilung erkannte, darin, „das therapeutische Handeln ganz in die Hand des Arztes zu legen und von der Unzuverlässigkeit weiter Volkskreise zu befreien“.

Wer die durchaus nicht seltenen Versager bisheriger antirachitischer Maßnahmen auf der Basis von Unachtsamkeit, von falschen Ratschlägen und irrtümlichen Auslegungen körperlicher, fälschlich dem Vigantol zugeschriebener Symptome kennt, wird diesen *Vorteil größerer Wirkungssicherheit* des D-Vitamin-Stoßes richtig einschätzen.

Diese *eindeutige Überlegenheit* des D-Vitamin-Stoßes in der Praxis haben die Beobachtungen WINDORFERS bei der ambulanten Rachitisprophylaxe Unreifegeborener — also dort, wo das Auftreten von Rachitis bei Versagen der Vorbeugung mit Sicherheit zu erwarten ist — denn auch unmittelbar ergeben, wovon oben schon die Rede war.

Dieser Vorteil macht sich sowohl bei Therapie unkomplizierter Rachitis als auch bei der Prophylaxe geltend.

Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit einer *Steigerung der Wirkungsintensität*. Diese wirkt sich nach zweierlei Richtungen aus:

1. Es gelingt durch den D-Vitamin-Stoß noch Heilungsvorgänge zu erzwingen, wo solche mit den übrigen Verfahren nicht oder doch kaum zu erreichen sind. Dieser größere *Heilungsimpuls* kann sich, wie S. 286 angeführt, entscheidend auswirken bei Rachitisfällen, die durch gehäufte fieberhafte Infekte oder durch Pneumonien, besonders bei Pertussis, kompliziert sind. Aber auch bei der S. 291 behandelten „sekundären Rachitis“ scheint der D-Vitamin-Stoß eindeutig in dieser Hinsicht überlegen und geradezu neue Heilungsmöglichkeiten zu bieten.

2. Weiterhin beschleunigt der D-Vitamin-Stoß das *Heilungstempo*. Schon die Beobachtung am Krankenbett zeigt das sehr eindrucksvoll. In den S. 299 schon erwähnten umfangreichen und sehr sorgfältigen Auswertungsversuchen

an rachitischen Ratten von KREITMAIR und SIECKMANN zeigte sich, daß einmalige Gabe einer bestimmten D-Faktor-Dosis raschere Heilung erzielt als die gleich große, aber protrahiert verabfolgte Menge, sobald man eine gewisse Mindestdosis überschritten hat.

Wie BRIEGER durch Versuche mit verschiedenen großen Einzelgaben (3,0—7,5—10 mg) des D-Faktors fand, hängt das Heilungstempo beim Menschen sehr deutlich von der Stoßdosis ab.

Wenn die röntgenologisch an Knochenmetaphysen verfolgbaren Heilungsvorgänge dabei auch zuweilen eine gewisse Überstürzung erkennen lassen, so wäre es falsch, daraus einfach auf „*Unbiologisches*“ in der Stoßbehandlung schließen zu wollen, denn man kann doch wohl nicht allgemein die Ansicht vertreten, daß eine gemächliche Heilung eines pathologischen Geschehens für den Körper „*biologischer*“ sei als eine möglichst rasche. Man würde ja sonst zu vertreten haben, daß es ganz allgemein besser sei, eine Krankheit noch etwas länger mit sich zu tragen, als sie schnell zu beenden. Der Körper hat zweifellos nach Abheilung des pathologisch veränderten Stoffwechsels genügend Zeit, um durch Umbau im Knochensystem allmählich völlig normale, der sich neu ergebenden Statik entsprechende Strukturverhältnisse zu schaffen, wie er es in klassischer Weise bei der Knochenbruchheilung tut.

*Ganz besondere Vorteile bringt*, wie erwähnt, *die größere Schnelligkeit der Rachitisheilung dort, wo es sich um unmittelbare oder mittelbare Lebensbedrohung durch die Rachitis handelt*, wie sie bei der rachitogenen Tetanie und bei durch Rachitis komplizierten Pneumonien oder Infekten vorliegt. Hier kann jeder am Heilungsverlauf gewonnene Tag einen lebensrettenden Gewinn bedeuten.

Etwas anders zu bewerten sind diese Verhältnisse vielleicht bei der D-Stoß-Propylaxe. Man könnte zugeben, daß eine protrahierte orale Vitaminzufuhr für den Körper „*physiologischer*“ ist als eine einmalige große Gabe mit Speicherung. Aber solange Schadensmöglichkeiten des neuen Verfahrens nicht bestehen — und wie S. 307 dargetan, haben sich solche bislang in keiner Hinsicht gezeigt —, wird dieser mehr theoretische Vorwurf nicht allzu ernst zu nehmen sein, wenn man auf der anderen Seite die genannte größere Wirkungssicherheit eintauscht. Im übrigen weist HARNAPP mit Recht darauf hin, daß eine Speicherung schon normalerweise aus den ultraviolettreichen Sommermonaten für den Winter angenommen werden muß, also an sich doch nicht unphysiologisch sein könne.

Ein weiterer Vorteil ist die erstaunlich *gute Verträglichkeit* des D-Vitamin-Stoßes und der damit verbundenen Ölzufuhr (von 1 ccm) selbst bei Unreifen, die sonst bei der üblichen Vigantoltropfenprophylaxe nicht ganz selten schon auf 5 Tropfen im Tag leichte Öldyspepsien bekommen, die sogar ein Aussetzen der Zufuhr notwendig machen können.

In der Frage nach *Nachteilen* des D-Vitamin-Stoßes — nicht zu verwechseln mit der S. 307 behandelten und verneinten Frage nach „*Gefahren*“ — wird man in erster Linie auf die *Möglichkeiten von Versagern* achten. Daß Versager dort vorkommen *können*, wo auch die anderen antirachitischen Maßnahmen versagen — etwa bei fiebernden Rachitikern —, ist kein Nachteil der neuen Methode. Diese bietet ja im Gegenteil, wie erörtert, noch mehr Wirkungschance als die übrigen Methoden, eine 100proz. Wirksamkeit kann in der Medizin von keinem Verfahren gefordert werden.

Ein gewisser Nachteil beim D-Vitamin-Stoß besteht dagegen in dem Umstand, daß Vorbeugung und Heilung abhängig werden von unmittelbar nach der einmaligen Gabe bestehenden Begleitumständen, die durch ihr mehr zufälliges Eintreten, Vorhandensein oder Fehlen den Erfolg in Frage stellen können.

Umstände dieser Art sind, wie schon in anderem Zusammenhang erwähnt,

1. *Erbrechen* der mit dem D-Faktor zugeführten Mahlzeit,
2. *ungünstige Resorptionsverhältnisse*, etwa bei Dyspepsie.

Man kann — wie ebenfalls bereits ausgeführt — diese Möglichkeiten durch *parenterale Zufuhr* dort umgehen, wo man nach Lage des Falles von vornherein mit ihnen rechnen kann. Für die Mehrzahl solcher Fälle wird diese Ausweichmöglichkeit Versager dieser Art vermeiden lassen. Bei einfachen Dyspepsien und zeitlich aufschiebbarem antirachitischem Vorgehen wird man selbstverständlich die Ausheilung der Dyspepsie abwarten.

Es wäre aber *unangebracht*, wegen der Existenz solcher Vorkommnisse etwa *prinzipiell eine parenterale Zufuhr* des D-Faktors zu befürworten, die GORTER vorschlägt; es würden damit technische, psychische und manch andere Hemmnisse eingetauscht, die einer umfangreicheren Anwendung des D-Vitamin-Stoßes dann besonders bei ambulanter Vornahme wieder entgegenstehen würden. Wenn orale und parenterale Zufuhr eines Stoffes an sich gleiche Wirksamkeit erwarten lassen, ist der oralen Zufuhr aus physiologischen und psychologischen Gründen stets der Vorzug zu geben.

Der nach Ausscheiden vorgenannter Möglichkeiten bleibende Rest von Versagern ist — nach unseren eigenen Erfahrungen an Hunderten von Fällen — sehr klein. Jeder Arzt wird für diese nach Lage des Falles das nunmehr richtige Vorgehen leicht finden, Möglichkeiten stehen ihm ja in selten großer Auswahl zur Verfügung (Vigantoltropfen, bestrahlte Milch, Höhensonnenbestrahlung, Lebertran).

Ein weiteres Moment in der Abwägung der Vorteile und Nachteile des D-Vitamin-Stoßes gegenüber sonstigen antirachitischen Maßnahmen ist endlich die *Preisfrage*. Sie spielt eine besondere Rolle, da es sich doch um ein Verfahren großen Anwendungsbereiches handelt, bei dem insbesondere auch öffentliche Kostenträger weitgehend herangezogen werden. In Tabelle 3 sind zunächst einige dafür interessierende Vergleichszahlen für Vigantol zusammengestellt.

Tabelle 3. Preise von Vigantol und Vigantol „forte“ für 1941.

Vigantol	Für 1 mg D-Vitamin	Für eine mittlere Vigantolkur von 3 mg (=10 ccm) in 20 Tagen	Für einen D-Vitamin-Stoß von 7,5 mg
Aus 50 ccm Großpackung . . . . .	0,34 RM.	1,03 RM.	—
„ 10 „ Klinikpackung . . . . .	0,36 „	1,09 „	—
„ 10 „ Apothekenpackung . . . . .	0,49 „	1,46 „	—
„ 5 „ Apothekenpackung . . . . .	0,57 „	1,68 „	—
1 ccm = 7,5 mg aus Großpackung „forte“ . .	0,27 „	—	2,01 RM.
Aus Apothekeneinzelpackung „forte“ . . . .	0,37 „	—	2,80 „

Es zeigt sich somit — nach der erheblichen Preissenkung für das D-Vitamin-Konzentrat Vigantol „forte“, das pro Kubikzentimeter 7,5 mg D<sub>2</sub>-Faktor enthält — *auch eine hinreichende Wirtschaftlichkeit des D-Vitamin-Stoßes gegen-*

über der protrahierten Darreichung. Bei Prophylaxe und bei Behandlung unkomplizierter Rachitis verlangt dieser bei einer Wirkungsdauer von rund 3 Monaten etwa den gleichen Kostenaufwand wie eine 2 mal 20 tägige (= 2 mal 10 ccm) Vigantoltropfenbehandlung.

Der von manchen Autoren geäußerte Wunsch, den D<sub>2</sub>-Faktor durch den D<sub>3</sub>-Faktor zu ersetzen, wird bei den praktisch geringen Wirkungsunterschieden, die einen nennenswerten Mehraufwand für das D<sub>3</sub>-Vitamin nicht rechtfertigen, ganz erheblich davon abhängen, ob der D<sub>3</sub>-Faktor eines Tages noch billiger als der D<sub>2</sub>-Faktor in den Handel gebracht werden kann.

Ein Vergleich des Verfahrens mit anderen D-Vitamin-haltigen Spezialpräparaten erübrigt sich, da diese durchweg teurer sind, spezielle Indikationen aufweisen oder für breite Anwendung weniger in Frage kommen.

Die Wirtschaftlichkeit ist für die Bewertung des D-Vitamin-Stoßes zur allgemeinen Rachitisprophylaxe zweifellos sehr wichtig, da dort die Kostenfrage ganz besonders mitentscheidend ist. Ob dem neuen Verfahren *insgesamt* der Vorzug gegenüber bisheriger protrahierter Vigantolprophylaxe zu geben ist, hängt aber von abzuwartenden Ergebnissen der Praxis ab (vgl. dazu S. 295).

Ein Vergleich mit anderen antirachitischen Maßnahmen führte hier zu weit, er interessiert auch deshalb weniger, weil für die Auswahl solcher Verfahren weniger die Preisfrage als andere Umstände maßgebend sind. Das gilt insbesondere auch für das Verfahren der Großprophylaxe mit bestrahlter Milch, das zunächst den großen Vorteil der automatischen Erfassung eines Großteiles aller Säuglinge für sich hat. Die ganze Frage antirachitischer Allgemeinprophylaxe ist gegenwärtig so im Fluß und das Endergebnis so sehr von der — niemals ganz voraussehbaren — praktischen Bewährung abhängig, daß hier erst weitere Erfahrungen abgewartet werden müssen.

Auf einen *volkswirtschaftlichen Vorteil* des Stoßverfahrens, den HARNAPP betont, muß indes noch hingewiesen werden. Das bisher einzig brauchbare Lösungsmittel für den reinen D-Faktor ist Sesamöl, das vom Ausland bezogen werden muß. Da beim einfachen Vigantol eine 25fach größere Menge Sesamöl gegenüber dem derzeitigen Konzentrat verbraucht wird, bedeutete der Übergang zum Stoßverfahren in dieser Hinsicht eine nicht unwesentliche Ersparnis.

*Für den D-Vitamin-Stoß selbst überwiegen nach allem Gesagten die Vorteile ganz zweifelsfrei die wenigen Nachteile*, so daß ihm für das antirachitische Vorgehen ganz allgemein auch nach dieser Hinsicht größte Bedeutung zukommt.

## VII. Zusammenfassender Überblick über das Verfahren.

Der D-Vitamin-Stoß, d. h. die auf einmal erfolgende Zufuhr einer größeren Menge D-Vitamin, hat sich *als ausgezeichnete Methode der Rachitisbekämpfung erwiesen*. Er bewährte sich sowohl als Mittel der Therapie als auch der Prophylaxe.

Ein entscheidender Vorteil des D-Vitamin-Stoßes gegenüber der protrahierten, über Wochen erfolgenden D-Vitamin-Zufuhr liegt darin, daß das Handeln ganz in die Hand des Arztes gelegt und damit die in der Praxis oft störende Unzuverlässigkeit des Laien ausgeschaltet wird.

Dieser Umstand reiht den D-Vitamin-Stoß ein in die Zahl von Verfahren, die sich *auch für eine Allgemeinprophylaxe der Rachitis* eignen.

Weitere Vorteile liegen in der größeren Wirkungsintensität: sie ermöglicht es, Wirkungen noch dort zu *erzwingen*, wo hemmende Einflüsse (z. B. Fieberperioden) vorhanden sind; sie ermöglicht es weiterhin, Heilungsvorgänge zeitlich zu *beschleunigen* und damit gewisse Gefahrenperioden für den Rachitiker abzukürzen.

Diesen Vorteilen stehen praktisch kaum Nachteile gegenüber, wenn man sich an gewisse technische Regeln bei der Zufuhr hält (Gabe während einer Mahlzeit, Beachten von Erbrechen, parenterale Zufuhr bei voraussichtlicher enteraler Resorptionsbehinderung u. ä.).

Insbesondere sind bis heute trotz bereits weitgehender Erprobung des Verfahrens *keinerlei Schäden beobachtet oder auch nur zu erwarten*.

Das *therapeutische Indikationsgebiet* des D-Vitamin-Stoßes deckt sich völlig mit demjenigen der D-Vitamin-Zufuhr überhaupt; *besonders indiziert* ist die Stoßtherapie bei *mittelschwerer bis schwerer Rachitis*, bei *Rachitiskomplikationen* (rachitogene Tetanie, Pneumonie, Pertussis, gehäufte Infekte) und endlich bei *sekundären Rachitisformen* als Folge bestimmter Organerkrankungen (Nieren-, Leber-, Darmleiden). Die der Rachitis analogen, nur anders benannten Erwachsenenleiden (*Osteomalacie*) fallen naturgemäß ebenfalls in den Indikationsbereich des D-Vitamin-Stoßes.

Überall dort, wo für die Ausheilungsvorgänge am Skelet größere Kalkmengen benötigt werden, ist dem durch Zugabe von *Kalk* — am einfachsten und billigsten in Form des Calcium lacticum — Rechnung zu tragen.

Bei der Stoßbehandlung der rachitogenen Tetanie soll auf die *bisher übliche antitetanische Therapie nicht verzichtet* werden.

Als *mittlere Stoßdosis* hat sich 7,5 mg D<sub>2</sub>-Faktor bewährt, wie sie nunmehr als Vigantol „forte“ in konzentrierter Form im Handel ist.

Dem D<sub>3</sub>-Faktor scheint zwar eine leichte Wirkungsüberlegenheit gegenüber dem D<sub>2</sub>-Faktor zuzukommen, jedoch ist diese so gering, daß sie allein keinen Grund bildet, prinzipiell und unter allen Umständen die Einführung des D<sub>3</sub>-Faktors für den D-Vitamin-Stoß zu fordern.

Die mittlere Dosis von 7,5 mg D<sub>2</sub>-Faktor gilt für Therapie sowohl wie für Prophylaxe; sie ist bei schwerer oder (im eben genannten Sinne) komplizierter Rachitis zu verdoppeln, bei der Prophylaxe evtl. nach 4 Monaten zu wiederholen.

Als *spätester Zeitpunkt der Stoßprophylaxe* kann — von besonderen Umständen abgesehen — das Ende des 2. Lebensmonats angesetzt werden. Aus organisatorisch-technischen Gründen ist die Verabfolgung der Stoßdosis bereits im Neugeborenenalter empfehlenswert.

Ganz besonders dringlich ist die *Stoßprophylaxe bei allen Unreifgeborenen* (unter 2500 g Geburtsgewicht), wo sie zweckmäßig im Alter von 6 Wochen mit Einheitsdosis von 7,5 mg durchgeführt wird. *Zwillinge* brauchen nach bisherigen Erfahrungen etwa das 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—2fache der Einheitsdosis.

# VI. Die Beriberi des Menschen<sup>1</sup>.

Von

A. SCHRETZENMAYR-Gotenhafen.

Mit 14 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	315
I. Einleitung . . . . .	320
II. Die Beriberi der Reisländer . . . . .	321
1. Geschichte und geographische Verbreitung . . . . .	321
2. Alter, Geschlecht, Rasse, Klima und Soziales . . . . .	324
3. Klinik der Beriberi . . . . .	325
a) Allgemeiner Verlauf . . . . .	325
b) Spezieller Teil:	
Kreislauf . . . . .	327
Atemorgane . . . . .	336
Abdominalorgane . . . . .	336
Blut und Knochenmark . . . . .	338
Innere Sekretion . . . . .	338
Nieren und Wasserhaushalt . . . . .	339
Stoffwechsel . . . . .	340
Nervensystem . . . . .	343
c) Kombination mit anderen Erkrankungen . . . . .	347
d) Besondere Formen:	
Säuglings-Beriberi . . . . .	348
Segelschiff-Beriberi . . . . .	349
Epidemic dropsy . . . . .	349
Experimentelle menschliche Beriberi . . . . .	350
4. Pathologische Anatomie . . . . .	350
5. Pathologische Physiologie . . . . .	351
6. Diagnose und Differentialdiagnose . . . . .	358
7. Prognose . . . . .	359
8. Therapie und Prophylaxe . . . . .	360
III. Die Beriberi im gemäßigten Klima . . . . .	362
1. „Einheimische“ Beriberi, „béri béri nostras“ . . . . .	362
2. „Alcoholic beri beri“ und verwandte Zustände . . . . .	363
3. Die B <sub>1</sub> -Hypovitaminose . . . . .	364

<sup>1</sup> Aus der Medizinischen Klinik des Stadtkrankenhauses Gotenhafen (Direktor: Prof. Dr. SCHRETZENMAYR).

## Literatur.

- AALSMER: Blutdruck und Gefäßton bei Beriberi. Wien. Arch. inn. Med. **21**, 1 (1931).
- Über den Einfluß der Lugollösung auf den Adrenalineffekt bei Basedow und Beriberi. Klin. Wschr. **1932**, 2111.
- Über den Einfluß des Adrenalins auf den diastolischen Blutdruck bei Aorteninsuffizienz und Morbus Basedow in Analogie zur Beriberi. Klin. Wschr. **1932**, 362.
- u. WENCKEBACH: Herz und Kreislauf bei der Beriberi-Krankheit. Urban & Schwarzenberg 1929.
- ABDERHALDEN: Weitere Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung. XXI. Mitt. Pflügers Arch. **197**, 105 (1922).
- Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse über die Funktion des Vitamin B<sub>1</sub>. Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1141.
- Die physiologischen Funktionen von Vitamin B<sub>1</sub> (Aneurin, Thiamin). Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1938**, 319.
- u. WERTHEIMER: Weitere Beobachtungen über Beziehungen des Vitamin B-Komplexes (insbesondere des Vitamin B<sub>1</sub>) zum KH.-Haushalt. Pflügers Arch. **235**, 53 (1935).
- AMMON u. DIRSCHERL: Fermente, Hormone und Vitamine. Leipzig: Thieme 1938.
- ANDERSAG u. WESTPHAL: Zur Synthese des antineuritischen Vitamins. Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 2035 (1937).
- ANDRÉ: zit. nach NOCHT: Arch. Méd. nav. **1933**, 508.
- BÄLZ: Über das Verhältnis der multipl. Neurit. zur Beriberi. Z. klin. Med. **4**, 616.
- BASLER: Über die Ernährung und die wichtigsten Nahrungsmittel in China. Kanton: Verlag der Sun-Yatsen-Universität 1932.
- BAUCKE: Über die Brauchbarkeit des Thiochromverfahrens für die Untersuchung des B<sub>1</sub>-Haushaltes. Klin. Wschr. **1939**, 1128.
- BESSAU: Neue Grundsätze der Ernährung. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 11.
- Vitamine und Ernährungsstörungen des Säuglings. Med. Welt **10**, 993 (1937).
- BLANCARDI et WEISS: Petite épidémie de beri beri liée à un régime alimentaire monotome et légèrement carencée. Maroc Médical **1939**, 202; ref. Z. Vitaminforsch. **9**, 372 (1939).
- VAN BOGAERT: Beri beri alcoolique. Arch. Mal. Cœur **12**, 1195 (1938).
- BOMSKOV: Methodik der Vitaminforschung. Leipzig: Thieme 1935.
- BRAUCHLE u. STAEBELIN: Ein schwerer Fall einheimischer Beriberi. Med. Welt **1933**, 340, 341, 826.
- BRIEM: zit. nach WACHOLDER.
- BRÖDER: Bemerkungen zu den neurohistologischen Grundlagen der Avitaminosen. Klin. Wschr. **1938**, 461.
- u. ENGEL: Einheimische Beriberi. Münch. med. Wschr. **1938**, 88.
- CANNON: The pathology of beri beri. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **29**, 262 (1929/30).
- Some observations on beri beri. Brit. med. J. Nr **3592**, 852 (1930).
- CASTELLANI: Die sanitäre Organisation und die Gesundheit der Truppen im abessinischen Feldzug. Münch. med. Wschr. **1937**, 201.
- Pellagroid beri beri (Dermo beri beri). J. trop. Med. **41**, 294 (1938).
- CHIBA: Short-timed peroxidase reaction of blood leucocytes of B-avitaminotic pigeous. Tohoku J. exper. Med. **19**, 486 (1932).
- COWGILL: Vitamin B requirement of man. New Haven: Yale, Univ. Press 1934.
- Vitamin B, clinical aspects. Internat. Clin. **4**, Ser. **44**, 54 (1934).
- DEMOLE: Démence précoce, Hypoglycémie, Insuline, Vitamin B<sub>1</sub>. Arch. Suisses Neurolog. Psychiatr. **39**, 44 (1937).
- v. DRIGALSKI: Zerstörung von parenteral zugeführtem Vitamin B<sub>1</sub>, zugleich ein Beitrag zur Frage einer Vitamin B<sub>1</sub>-Belastung. Klin. Wschr. **1939**, 99.
- DÜRCK: Untersuchungen über die pathologische Anatomie der Beriberi. Jena: Fischer 1908.
- DUTT: Beriberi und Senfö. Sci. a. Cult. **3**, 255 (1937).
- ELJEMAN: Eine Beriberi-ähnliche Krankheit der Hühner. Virchows Arch. **148**, 523.
- ELSON and SAMPLE: Macrocytic anaemia in pregnant women with vitamin B deficiency. J. clin. Invest. **16**, 463 (1937).
- v. EULER: Die Bedeutung der Wirkstoffe (Ergone), Enzyme und Hilfsstoffe im Zellenleben. Erg. d. Vitamin- u. Hormonforsch. **1**, 159 (1938).

- v. EULER u. HÖHBERG: Zur Kenntnis der Vitamin B<sub>1</sub>-Wirkungen. Hoppe-Seylers Z. **263**, 49 (1940).
- FRASER and STANTON: The prevention and cure of beri beri. Lancet **182**, Nr 4650, 1005.
- FUNK: On the chemical nature of the substance which cures Polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. J. of Physiol. **43**, 395 (1914).
- GAEHTGENS: Der Aneurinhaushalt in der Schwangerschaft und im Wochenbett. Leipzig: Thieme 1939.
- GEIGER u. ROSENBERG: Methylglyoxal im Harn und in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Ernährungsstörungen. Klin. Wschr. **1933**, 1258.
- GIGANTÉ u. SCHROEDER: Experimentelle und klinische Beobachtungen zur Frage der diuretischen Wirkung des B<sub>1</sub>-Vitamins. Klin. Wschr. **1940**, 654.
- GLANZMANN: Die wichtigsten Vitaminprobleme beim Kind. Erg. d. Vitamin- u. Hormonforsch. **1**, 1 (1938).
- GOTO: zit. nach SHIMANZONE.
- GREWE: Das Aneurin. Erg. Physiol. **39**, 252 (1937).
- GRIJNS: Beiträge zur Geschichte der Erkennung der Beriberi als Avitaminose. Fortschritte der naturwissenschaftlichen Forschung. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1927.
- GUGGISBURG: Vitamine und Fortpflanzung. Erg. d. Vitamin- u. Hormonforsch. **1**, 263 (1938).
- GUILLERM: Les troubles du métabolisme dans le béri béri. Bull. Soc. Path. exot. Paris **22**, 970 (1930).
- HASHIMOTO: Acute pernicious form of beri beri and its treatment by intravenous administration of vitamin B<sub>1</sub>. Amer. Heart **13**, 580 (1937).
- HAWES: The treatment of acute fulminating cardiac beri beri (SHÔSHIN). Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **31**, 474 (1938).
- HAYASAKI: Über die Störung der Milchsäuresynthese bei Beriberi. Tohoku J. exper. Med. **14**, 283 (1929).
- and INAWASHIRO: Studies on the effect of muscular exercise in beri beri. Tohoku J. exper. Med. **12**, 29 (1929).
- HILDEBRANDT: Zur Frage der Vitamin B<sub>1</sub>-Belastung beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. **1939**, 639.
- HUG: Zur Symptomatologie und Ätiologie der Ischias und ihrer Behandlung. Schweiz. med. Wschr. **1940**, 419.
- INADA: Symptomatologie der Beriberi. Verh. pathol. Ges. in Japan **1912**.
- INAWASHIRO: Studien über den Gasstoffwechsel bei Beriberi. Tohoku J. exper. Med. **12**, 529, 538, 555; **13**, 65 (1929).
- and HAYASAKI: Studies on the effect of muscular exercise in beri beri. Tohoku J. exper. Med. **12**, 1 (1929).
- INDEN: Über das Knochenmarksbild bei Beriberi. Acta haematolog. jap. **2**, 479 (1938).
- IWASAKI u. SHIBA: Röntgenkymographische Untersuchungen der Herztätigkeit. Fortschr. Röntgenstr. **58**, 484 (1938).
- JANSEN: Aneurin. Klin. Wschr. **1937**, 113.
- u. DONATH: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **66**, 573 (1926).
- JOLFFE: Klinische Bedeutung des Vitamin B<sub>1</sub>. Dtsch. med. Wschr. **1937**, 1144.
- and GOODHARDT: Beri beri in alcohol addicts. J. amer. med. Assoc. **111**, 380 (1938).
- JONES u. BARNETT: The rôle of vitamin B<sub>1</sub> in cardiovascular diseases. J. Labor. a. clin. Med. **22**, 991 (1937).
- KASAHARA u. MORI: Aneurin im Liquor. Klin. Wschr. **1940**, 631.
- KEEFER: The beri beri heart. Arch. int. Med. **45**, 1 (1930).
- KIHN: Pathologische Anatomie der Beriberi in STEPP u. GYÖRGY: Avitaminosen und verwandte Zustände. Berlin 1937.
- KÜHNAU: Vitamin B<sub>1</sub>. E. Mercks Jahresber. **49**, 49 (1935).
- u. SCHIERING: Neue Untersuchungen über den Purinstoffwechsel bei Gicht und seine Beeinflussung durch Vitamin B<sub>1</sub>. Klin. Wschr. **1940**, 705.
- KUHN, WIELAND u. HÜBSCHMANN: Zur Frage der chemischen Vermittler im Nerven; Acetylneurin. Hoppe-Seylers Z. **259**, 48 (1939).
- KUO: Cardiovascular manifestations of beri beri. Chin. med. J. **55**, 427 (1939).
- DE LANGEN: Beri beri. Gravenhage: G. Naeff 1931.

- LANGERON: Note sur la possibilité et l'importance d'une avitaminose B<sub>1</sub> (béri béri nostras) dans nos conditions actuelles d'existence. Bull. Acad. Méd. Paris **121**, 421 (1939).
- VAN LEENT: zit. nach NOCHT.
- LEHMANN u. NIELSON: Ein Fall von Beriberi (mit nachfolgender Pellagra) diagnostiziert und die Heilung beobachtet an Hand von B<sub>1</sub>-Analysen im Blut. Nord. Med. (Stockh.) **1**, 289.
- LOEWENSTEIN u. NEUMANN: Untersuchungen über B<sub>1</sub>-Hypovitaminose bei chronischer Colitis. Klin. Wschr. **1940**, 327.
- LOHMANN: Untersuchungen über die Co-Carboxylase. Biochem. Z. **294**, 188 (1937).
- LU: Studies on the metabolism of pyruvic acid in normal and vitamin B<sub>1</sub> deficient states I. Biochemic. J. **33**, 249, 779 (1939).
- and NEEDHAM: Studies on the metabolism of pyruvic acid in normal and vitamin B<sub>1</sub> deficient states. VI. The fate of injected pyruvate in the normal rabbit. Biochemic. J. **33**, 1544 (1939).
- and PLATT: Studies on the metabolism of pyruvic acid in normal and vitamin B<sub>1</sub> deficient states. V. The effect of exercise on blood pyruvic in vitamin B<sub>1</sub> deficiency in man. Biochemic. J. **33**, 1538 (1939).
- LUCKNER: Über die gemeinsame Ursache des Hungerödems und des Ödems bei Beriberi. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1938**, 355.
- u. SCRIBA: Die Pathologie des Ernährungsödems während der Erkrankung, ihre Entstehung und Heilung. Z. exper. Med. **163**, 55 (1937).
- LUND: Die Vitamine in unseren Nahrungsmitteln und ihre Erhaltung bei der Konservierung. Z. Vitaminforsch. (Bern) **8**, 97 (1938/39).
- LUNGWITZ: Zur Therapie und Indikation des Vitamin B<sub>1</sub>. Fortschr. Ther. **3**, 144 (1938).
- McKENZIE: Deficiency of vitamin B<sub>1</sub> in Hookworm Aneemia. Lancet **1939 I**, 1143.
- MAGYAR: Belastungsversuche mit Vitamin B<sub>1</sub>. Klin. Wschr. **1939**, 1157.
- Vitamin B<sub>1</sub> determinations. Z. Vitaminforsch. (Bern) **10**, 32 (1940).
- MARBURG: Hypophysenveränderungen bei an Beriberi Verstorbenen. Wien. Arch. inn. Med. **29**, 1 (1936).
- MEBIUS: Ödemtheorie der Beriberi und physiologische Wirkung des Vitamin B. Virchows Arch. **271**, 432 (1929).
- Medical and Sanitary reports from British Colonies, protectorats and dependencies for the Year 1936.
- MEGAW: Epidemic dropsy. Trans. far east. Assoc. trop. Med. **3**, 349 (1929).
- Further observations on the epidemic dropsy from beri beri. Indian med. Gaz. **63**, 417 (1929).
- MEYERS: Klinische Untersuchungen zu den Problemen der Beriberi. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië **1938**, 1537.
- MINZ: Sur la libération de la vitamin B<sub>1</sub> par le tronç isolé du nerf pneumogastrique soumis à l'excitation électrique. C. r. Soc. Biol. Paris **127**, 1251 (1938).
- Vitamin B<sub>1</sub> und Acetylcholin. Klin. Wschr. **1938**, 1375.
- u. AGID: Der Einfluß von Vitamin B<sub>1</sub> auf die Wirksamkeit von Acetylcholin. C. r. Acad. Sci. Paris **205**, 576 (1937).
- MIURA: Beri beri in Supplement zu Nothnagels Spezielle Pathologie u. Therapie **1913**.
- MOHR: Über die in den Jahren 1914—1937 beobachteten Fälle von Beriberi und Segelschiff-Beriberi am Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg. Festschrift NOCHT **1937**, 337.
- MØLLER: Ist die Avitaminosis B<sub>1</sub> eine Intoxikation mit Methylglyoxal? Biochem. Z. **233**, 248 (1933).
- MOLNAR: Verhalten des Aneurins und des pyrophosphorsäuren Aneurins (Co-Carboxylase) im Blut bei der B<sub>1</sub>-Belastung. Klin. Wschr. **1940**, 1165.
- u. HORÁNYI: Belastungsversuche mit B<sub>1</sub>-Vitamin. Klin. Wschr. **1940**, 204.
- MOZAI, TANINO, TAKIMOTO u. AKIYA: Über die diuretische Wirkung der Kleie. Jap. J. med. Sci., Trans. **1**, Nr 3 (1927).
- MÜLLER: Die Wirkung der Vitamine auf die Morphologie des Blutes. Z. klin. Med. **135**, 665 (1932).
- NAKAZAWA, SEKI u. INAWASHIRO: Kolloidosmotischer Druck des Blutes bei Beriberi. Tohoku J. exper. Med. **15**, 177 (1928).

- NEUWEILER: Über den Gehalt der Frauenmilch an Vitamin B<sub>1</sub> und seine Beeinflußbarkeit durch die Ernährung. *Klin. Wschr.* **1938**, 296.
- NIEUWENHUIZEN u. WESLY: Sogenannte einheimische Beriberi. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1939**, 996.
- NOCHT: Beriberi. *Handbuch der Tropenkrankheiten*. 3. Aufl. Bd. II (1923).  
— Über Segelschiff-Beriberi. In STEPP u. GYÖRGY: Avitaminosen und verwandte Zustände. Berlin: Julius Springer 1928.  
— Behandlung der Beriberi (Kakke). Im *Handbuch der gesamten Therapie*. Jena: Gustav Fischer 1927.
- NYLIN, v. EULER u. HÖGBERG: Einfluß von Aneurin und Insulin auf den Zucker- und Brenztraubensäuregehalt des Blutes. *Klin. Wschr.* **1940**, 433.
- OCHOA and PETERS: Vitamin B<sub>1</sub> and Cocarboxylase in animal tissues. *Biochemic. J.* **32**, 1501 (1938).
- OGATA: Referat über Reiserkrankung des Geflügels. *Verh. d. jap. pathol. Ges.* **10**, 75 (1920).
- OKADA, SAKAI, IBUTI and KABESHINA: Basal metabolisme in Vitamin B starvation. *Arch. int. Med.* **38** (1926).
- OTAJIMA: Contribution to the prevention of Kakke. Sonderdruck Naval Medical School, Tokyo 1938.
- OTHA: Zur Klinik der Säuglings-Beriberi. *Jb. Kinderheilk.* **128**, 1 (1930).
- PETERS: Contribution of Vitamin B<sub>1</sub> to the chemistry of brain. *Acta néerl. Physiol.* **7**, 55 (1937).  
— Physiologie des Vitamin B<sub>1</sub>. *Dtsch. med. Wschr.* **1937**, 1144.  
— and THOMPSON: Brain respiration, a chain of reactions, as revealed by experiments upon the catatorulin effect. *Biochemic. J.* **29**, 53 (1935).
- PETTE: Über den heutigen Stand der Neuritisfrage. *Dtsch. med. Wschr.* **1939**, 487.
- PLATT: Biochemical changes, especially of pyruvic acid in relation to some clinical features in beri beri. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **31**, 493 (1938).  
— and LU: Intermediate carbohydrate metabolisme in vitamin B<sub>1</sub> deficiency in man. *Proc. Chinese Physiol.* **3**. General conference, Chinese Med. Assoc. **1935**, 16.  
— — Chemical and clinical findings in beri beri with special reference to vitamin B<sub>1</sub> deficiency. *Quart. J. Med.* **5**, 355 (1936).  
— — Studies on the metabolisme of pyruvic acid in normal and vitamin B<sub>1</sub> deficient states. IV. The accumulation of pyruvic acid and other carbonyl compounds in beri beri and the effect of vitamin B<sub>1</sub>. *Biochemic. J.* **33**, 1525 (1939).
- PRICE: Alcoholic beri beri. *Lancet* **1938 I**, 831.
- RITSERT: Über die Ausscheidung von peroral und parenteral zugeführtem Aneurin. *Klin. Wschr.* **40**, 1397 (1938).  
— Über eine einfache Methode der quantitativen Bestimmung der Co-Carboxylase in Blut und Geweben nach dem Thiochromverfahren. *Klin. Wschr.* **1939**, 1370.  
— Vereinfachte Bestimmung des Aneurins im Harn nach der Thiochrommethode. *Klin. Wschr.* **1940**, 446.
- SAMBUC: Anatomie pathologique du béri béri jugée par des autopsies faites en Cochinchine. *Rev. Méd. trop.* **29**, 129, 207 (1937).
- SANG: Les troubles du métabolisme dans le béri béri. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **22**, 972 (1929).
- SCHALTENBRAND: Diskussionsvortrag zum Vitamin B<sub>1</sub>-Problem. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1938**, 350.
- SCHITTENHELM: Unterernährung und Überernährung. In STEPP: *Ernährungslehre*. Berlin: Julius Springer 1939.
- SCHRETZENMAYR: Beobachtungen an 1200 Beriberi-Patienten. *Med. Welt* **1938**, 454.  
— Röntgenologische und elektrokardiographische Studien am Beriberi-Herzen. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **43**, 427 (1939).  
— Die Klinik der B<sub>1</sub>-Avitaminose. *Klin. Wschr.* **1937**, 1737.  
— Beriberi-Probleme und das chinesische Heer. *Dtsch. Mil.arzt* **1938**, 416.  
— Symptomatische Vitamin B<sub>1</sub>-Behandlung in China. *Der Kwangtung Militärarzt* **1938**, 13.
- SCHROEDER: Die klinische Bedeutung von Vitamin B<sub>1</sub>. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1938**, 339.  
— Untersuchungen über den Stoffwechsel des B<sub>1</sub>-Vitamins am Gesunden und Kranken. *Klin. Wschr.* **1939**, 148.

- SCHROEDER: Grundsätzliches zur Frage unseres Vitaminbedarfs. Münch. med. Wschr. **1939**, 133.
- Gibt es eine enterogene Beriberi? Med. Klin. **1939**, 245.
- Über eine nachweislich enterogen entstandene Erkrankung an Beriberi. Verh. Ges. Verdgskrkh. **1939**, 423.
- u. LIEBICH: Experimentelle Untersuchungen über die Resorption des Vitamin B<sub>1</sub> durch Dünn- und Dickdarm. Dtsch. Z. Verdgs- usw. Krkh. **1**, 201 (1939).
- u. WITTMANN: Über den Gehalt verschiedener Kostformen an wichtigen Vitaminen. Münch. med. Wschr. **1935**, 988.
- SCHÜFFNER: Beriberi. In STEPP: Ernährungslehre. Berlin: Julius Springer 1939.
- SCICLONOFF: La teneur des urines en aneurine (vitamine B<sub>1</sub>) chez l'homme et sa variation sous l'influence d'une surcharge per os. C. r. Soc. Biol. Paris **130**, 980 (1939).
- et BAUER: L'élimination de la vitamin B<sub>1</sub> (Aneurine) dans certains états pathologiques. Schweiz. med. Wschr. **1939**, 477.
- SEYDERHELM: Die Hypovitaminosen. Leipzig: Joh. Ambr. Barth 1938.
- SHIMANZONO: Über die Veränderungen des Rückenmarks und der Medulla oblongata bei Beriberi. Mitt. d. Med. Fakult. d. Kaiserl. Univ. Tokyo **9**, H. 2, 207 (1910).
- Über das Verhalten des Magensaftes bei Beriberi. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Ther. d. Ernährungsstörungen **4**, 30 (1912).
- Die Vergleichung der B-Avitaminose mit der Beriberi. Kyoto igakkai Zassi **21**, 7. Juli (1924).
- On the Etiology of beri beri. Trans. far east. Assoc. trop. Med. **1**, 1 (1935).
- Beriberi. In STEPP u. GYÖRGY: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: Julius Springer 1927.
- B-Avitaminosis und Beriberi. Erg. inn. Med. **39**, 1 (1931).
- SHINDO: Die Bisulfat-bindenden Substanzen im Menschenblut bei Beriberi. Hoppe-Seylers Z. **247**, III (1937).
- SHIRAIISHI u. SHINDO: Blutbild bei Säuglings-Beriberi. Tohoku J. exper. Med. **32**, 470 (1938).
- STEPP, KÜHNAU u. SCHROEDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart: Enke 1938.
- u. Mitarbeiter: Ernährungslehre. Berlin: Julius Springer 1939.
- u. SCHROEDER: Beriberi-Erkrankung beim Menschen, hervorgerufen durch übermäßigen Zuckergenuß. Münch. med. Wschr. **83**, 763 (1936).
- TAYLOR, WEISS und WILKINS: The bisulphite binding power of the blood in health and in disease, with special reference to vitamin B<sub>1</sub> deficiency. J. clin. Invest. **16**, 833 (1937).
- THOMSON and JOHNSON: Blood pyruvate in vitamin B<sub>1</sub> deficiency. Biochemic. J. **29**, 694 (1935).
- VEDDER: Beriberi. New York: Wm. Wood 1913.
- WACHOLDER: Zur Frage der therapeutischen Anwendbarkeit des Vitamin B<sub>1</sub>. Dtsch. med. Wschr. **1939**, 1299.
- WEISS and WILKINS: The nature of the cardiovascular disturbances in vitamin B deficiency. Trans. Assoc. amer. Physicians **51**, 341 (1936).
- — The nature of the cardiovascular disturbances in nutritional deficiency states (beri beri). Arch. int. Med. **11**, 104 (1937).
- WENCKEBACH: Das Beriberi-Herz. Berlin: Julius Springer 1934.
- WESTENBRINK u. GOUDSMIT: Eine chemische Methode zur Bestimmung des Aneurins (Vitamin B<sub>1</sub>). Nederl. Tijdschr. Geneesk. **81**, 2632 (1937).
- — Über den Zusammenhang zwischen Aufnahme und Ausscheidung von Aneurin beim gesunden Menschen. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **81**, 4056 (1937).
- WIDENBAUER, KUHN u. DISSELHOFF: Über den B<sub>1</sub>-Gehalt des Bluteserums. Zbl. inn. Med. **1939**, 113.
- HUHN u. ELLINGER: Über die B<sub>1</sub>-Bestimmung im Harn. Z. exper. Med. **105**, 138 (1939).
- WILLIAMS: Chemistry of Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin). Erg. d. Vitamin- u. Hormonforsch. **1**, 213 (1938).
- YAMAGUCHI: Studien über den Flüssigkeitsaustausch. VII. Intermediärer Flüssigkeitsaustausch bei Beriberi und experimenteller menschlicher B-Avitaminose. Tohoku J. exper. Med. **10**, 435 (1927).

YANG: Beriberi in China. Chin. Med. J. **20** (1934).

YUDKIN: A case of beri beri occurring in London. Lancet **1938 II**, 1347.

YOUNG: Adult scurvy associated with vitamin B<sub>1</sub>-deficiency. Lancet **1938 I**, 1385.

ZOLL and WEISS: Electrocardiographic changes in rats deficient in Vitamin B<sub>1</sub>. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **35**, 259 (1936).

## I. Einleitung.

Wer immer sich mit den Ergebnissen und Erfolgen der kolonialen Arbeit beschäftigt, wird nicht zuletzt auf die Leistungen der abendländischen Medizin bei der Kolonisierung fremder Länder hinweisen. Aber wohl allein dem Arzt, der selbst als Sendbote unserer Heilkunde in fremden tropischen Ländern tätig sein durfte, kommt voll zu Bewußtsein, daß er und seine Kunst nicht nur die Gebenden sind: So wie er selbst reich an Erfahrungen und Anregungen für sein Fach zurückkehrt, so ist im großen die abendländische Medizin bei ihrem erfolgreichen Einsatz in den tropischen Gebieten tausendfältig durch neue Erkenntnisse nicht allein in der Tropenmedizin, sondern gerade auch in der einheimischen Heilkunde entlohnt worden.

Eines der hervorstechendsten Beispiele für diesen gegenseitigen Nutzen ist die Beriberi. Das für die Beriberi-Forschung entscheidende Jahr 1889, in dem der holländische Arzt ELJKMAN seine Beobachtungen an Beriberi-kranken Hühnern anstellte, ist zugleich das Geburtsjahr der gesamten modernen Vitaminforschung, deren überragende Bedeutung für die einheimische Heilkunde uns fast völlig vergessen läßt, daß der Ursprung unserer Kenntnisse von den Vitaminen zurückgeht auf das Zusammentreffen zwischen abendländischer Medizin und fernöstlichen Seuchenproblemen.

Kehren wir in das Jahr 1889 zurück und fragen uns, wie es europäischen Ärzten in so kurzer Zeit gelingen konnte, das Beriberi-Problem zu lösen, nachdem die hochstehende und mit der Krankheit seit Jahrhunderten vertraute ostasiatische Heilkunst ihrer nicht Herr werden konnte, so lautet die Antwort: den Ausschlag gab einer der charakteristischen Grundpfeiler unserer Heilkunst, der Tierversuch.

Der klassische Versuch ELJKMANS, der zum erstenmal einwandfrei zeigte, daß ausschließliche Fütterung mit poliertem Reis bei Hühnern Beriberi hervorruft, dagegen Fütterung mit unpoliertem Reis Beriberi verhütet bzw. heilt, gab den Schlüssel zur Lösung der ätiologischen Frage der Beriberi und lieferte zugleich den zuverlässigen Test für alle therapeutischen Versuche. Auch in der Folge war es fast immer der Großeinsatz des Tierversuches und die sich anschließende chemische Forschung, mit deren Hilfe die richtunggebenden Meilensteine der Erkenntnis gesetzt wurden. Aus ELJKMANS Beobachtungen ergab sich die Lehre vom „Partialhunger“, der sich die Prägung des Namens und des Begriffs „Vitamin“ anschloß (FUNK). Die Auswertung spezifischer Testreaktionen am Tier ermöglichte dem Chemiker die Anreicherung und Darstellung des Wirkstoffes (JANSEN und DONATH) und die Erkennung seiner Zusammensetzung (WINDAUS, WILLIAMS), ein Erfolg, der 4 Jahre später durch die synthetische Darstellung des Vitamin B<sub>1</sub> (Aneurin, Thiamin) gekrönt wurde (ANDERSAG und WESTPHAL). Wiederum lieferte das Beriberi-kranke Versuchstier das Ausgangsmaterial zu den Versuchen von PETERS und Mitarbeitern, in denen gezeigt

wurde, daß im Gehirnbrei der Beriberi-Taube der KH-Abbau infolge des B<sub>1</sub>-Mangels empfindlich gestört ist, daß im intermediären Stoffwechsel die Brenztraubensäure ohne Aneurin nicht weiter veratmet wird. Ergänzt durch die Entdeckung von LOHMANN und SCHUSTER, daß die Co-Carboxylase der Pyrophosphatester des Aneurins ist, ergaben diese Versuche die grundlegende, weit über den Rahmen der Beriberi- und Vitaminforschung hinausgehende Erkenntnis, daß das Vitamin B<sub>1</sub> als Glied im KH-Abbau in eine bestimmte Phase des intermediären Stoffwechsels eingreift und für dessen normalen Ablauf unentbehrlich ist.

Der ergebnisreiche Umweg, den die Beriberi-Forschung über den Tierversuch genommen hat und auf dessen einzelnen Stationen immer wieder die Klinik, die Prophylaxe und Therapie der Beriberi-Krankheit fruchtbringend beeinflußt wurde, strebt nun nach der Erkenntnis der allgemeinen Bedeutung des Vitamin B<sub>1</sub> mit aller Macht zurück in die Klinik nicht nur der Beriberi, sondern aller direkten und indirekten Stoffwechselstörungen. Es gibt heute wohl wenige Krankheitsgruppen, bei denen die Rolle dieser aus dem Tierversuch gewonnenen Befunde über das B<sub>1</sub>-Vitamin nicht diskutiert worden wäre.

Allerdings gewinnt man beim Studium dieser Schlußfolgerungen den Eindruck, als ob man bei dem Zurücksuchen und Zurückfinden zur menschlichen Pathologie vielfach unter Überwertung der tiereperimentellen Ergebnisse den Ausgangspunkt des gesamten Fragenkomplexes, den Beriberi-Kranken der Reisländer, ganz aus der Sicht verloren hat; er ist nicht nur räumlich um Hunderte von Meilen von den europäischen und amerikanischen Laboratorien entfernt, auch im Geiste scheinen manchmal die Gedankengänge der Experimentalmedizin die Leiden und Klagen jenes Kranken vergessen zu haben. Um nur ein Beispiel zu nennen: Weil der Hund und andere Versuchstiere bei B<sub>1</sub>-armer Kost als erstes und auffälligstes Symptom Appetitlosigkeit zeigen, wurde auch für den Menschen die Anorexie als das Kardinalzeichen des B<sub>1</sub>-Mangels angesehen, was sicherlich den Erfahrungen bei der menschlichen Beriberi widerspricht. Ausgangspunkt aller Bestrebungen aber, die klinischen Auswirkungen des B<sub>1</sub>-Mangels in der menschlichen Pathologie zu diskutieren, kann nicht das Tierexperiment, sondern muß das große Experiment des Lebens, die Beriberi der Reisländer sein.

„Die Vitaminforschung hat ihre Anregungen aus der Praxis erhalten. Es waren Leiden von Menschen, die Forscher auf den Plan riefen“ (ABDERHALDEN). Möge die folgende Darstellung der Beriberi des Menschen, die sich neben den Literaturangaben auf eigene Beobachtungen in dem großen Beriberi-Gebiet des Perflußdeltas 1936–1939 stützt, diese Anregungen aus der Praxis vermitteln helfen, indem sie dem experimentellen Forscher wie dem Kliniker die Orientierung über eine im gemäßigten Klima kaum bekannte Krankheit erleichtern und in der aktuellen Frage nach der Rolle des B<sub>1</sub>-Vitamins bei einheimischen Erkrankungen ein Wegweiser sein möge.

## II. Die Beriberi der Reisländer.

### 1. Geschichte und geographische Verbreitung der Beriberi.

Die Beriberi ist in China seit vielen Jahrhunderten als charakteristische Krankheit bekannt, die erste klinische Abhandlung soll sich nach VEDDER bereits im Neiching (Buch der inneren Medizin) finden, einem der ältesten medizinischen Bücher der Welt, als dessen geistiger Urheber der Kaiser Hwang Ti

(2698—2599 v. Chr.) genannt wird. Nach japanischen Geschichtsforschungen wird die Krankheit in einem im 7. Jahrhundert n. Chr. erschienenen chinesischen Handbuch der Medizin genau beschrieben. Sie trägt in China entsprechend der primären und stärksten Lokalisation der Beschwerden in den Beinen den Namen Keôk heu pêng (Kwangtung-Dialekt), d. h. „Bein“-„Luft“-„Krankheit“. Der Bezeichnung liegt offenbar die Vorstellung zugrunde, daß Luft (oder ein gasförmiger Giftstoff?) in die Beine eingedrungen ist. Dem „Keôk heu“ im Chinesischen entspricht im Japanischen „Kakke“, unter welchem Namen die Krankheit nach MIURA im 9. Jahrhundert in den medizinischen Schriften Japans erwähnt wird. In Europa wurde die Beriberi zuerst unter diesem Namen durch einen Bericht des holländischen Generalgouverneurs von Niederländisch-Indien OLIEVER BOTH (1611) bekannt und in BONTIUS' Werken (*De medicina indorum*) näher beschrieben. Etwa zur selben Zeit wurde das Vorkommen von Beriberi aus Brasilien von PISO (1636) gemeldet, der die Krankheit als Reisebegleiter des niederländischen Gouverneurs dort kennenlernte. Die Beriberi rückte jedoch erst in dem Moment in den Kreis des allgemeinen und medizinischen Interesses, als die „Seuche“ bei der kolonialen Erschließung der Reisländer so großen Umfang annahm, daß der Ausfall der Arbeitskräfte die Durchführung wirtschaftlicher Unternehmungen ernsthaft gefährdete. Die Ursache dieser seuchenhaften Ausbreitung im 19. Jahrhundert in Niederländisch-Indien, den Malay-Staaten, Britisch-Indien und Japan war die mit der wirtschaftlichen Erschließung einhergehende Zentralisierung der Ernährung. Große Arbeitermassen, speziell die Gruben- und Plantagenarbeiter, wurden mit dem billigsten, haltbarsten und zugleich beliebtesten Nahrungsmittel des Ostasiaten, dem maschinell polierten Reis als Grundkost, ernährt, dessen Vitaminarmut durch die geringe Zusatzkost nicht kompensiert werden konnte. In noch schlimmerem Maße wurden alle Kasernierten befallen, so daß z. B. Gefängnisinsassen, die zu einer Haftstrafe von länger als 3 Monaten verurteilt waren, fast regelmäßig an Beriberi erkrankten. Bei der Truppe führten die Massenerkrankungen an Beriberi zu alarmierenden Störungen des Dienstes. In Niederländisch-Indien wurden die europäischen und eingeborenen Angehörigen des Heeres in gleicher Weise ergriffen. In der japanischen Marine waren von 1877—1883 drei Viertel aller Ausfälle durch Beriberi bedingt.

Nunmehr setzt eine intensive Bearbeitung des Beriberi-Problems durch Ärzte aller an der kolonialen Erschließung interessierten Länder ein. Von den deutschen Autoren verdienen besonders die Arbeiten von BÄLZ in Tokio und SCHEUBE in Kyoto hervorgehoben zu werden, die zum erstenmal die pathologisch-anatomische Natur der Beriberi als einer „panneuritischen“ Krankheit klar erkannt und definiert haben. Während die bis dahin gültigen Theorien der infektiösen, klimatischen oder miasmatischen Entstehung der Beriberi keine Handhabe zu einer wirksamen Bekämpfung der „Seuche“ ergeben hatten, gelang es fast gleichzeitig an 2 Stellen im Fernen Osten, unabhängig voneinander, die ersten prophylaktischen Erfolge zu erzielen. Schon 1874 hatte der holländische Marinearzt VAN LEENT, ausgehend von der Beobachtung des Unterschiedes im Beriberi-Befall zwischen europäischer und malayischer Schiffsbesatzung, die Morbidität der eingeborenen Matrosen durch Verabreichung europäischer Kost von 60% auf 7% drücken können. Den ersten Massenerfolg erzielte jedoch TAKATI 1884

in der japanischen Marine. Seiner Ansicht nach war die Ursache der Beriberi durch ein Mißverhältnis von Eiweiß und Kohlehydraten in der Nahrung bedingt und nach Umstellung der Schiffskost auf vermehrte Fleisch- und Gemüsezufuhr unter gleichzeitiger Beschränkung der Reirration sank die Erkrankungsziffer auf weniger als 1% der Mannschaft, sogar unter ungünstigen hygienischen Kriegsbedingungen. Aber erst die ELJKMANSchen Versuche (1889), die zeigten, daß Hühner bei Fütterung mit geschliffenem Reis an Beriberi erkrankten, bei Fütterung mit ungeschältem Reis jedoch frei blieben bzw. geheilt werden konnten, lieferte die Grundlage für die moderne Beriberi-Bekämpfung. Eine Sammelstatistik VORDERMANNs 1896 über den unterschiedlichen Beriberi-Befall in javanischen Gefängnissen, je nach Darreichung von überschliffenem oder handgemahlenem Reis, bestätigten am Menschen die experimentellen Befunde. Die auf Grund dieser Erkenntnisse gesammelten Erfahrungen brachten bereits in den folgenden Jahren einen bisher nie erzielten therapeutischen Erfolg: Die Mortalität an Beriberi konnte in den niederländisch-indischen Gefängnissen in der Zeit von 1897—1900 durch Verabreichung einer Zusatzkost von 23,5% auf 0 gedrückt werden. 1909 berichten FRASER und STANTON in den Malay-Staaten über ähnliche Erfolge, die schließlich aus allen ostasiatischen Ländern ihre Bestätigung fanden. Es setzte nunmehr in fast allen Reisländern eine auf den ELJKMANSchen Versuchen aufgebaute Prophylaxe ein, die teils in der Darreichung von halbpoliertem Reis oder einer vitaminreicheren Zusatzkost, teils in der Verteilung von Reiskleie- oder Hefeextrakten an die eingeborene Bevölkerung bestand. Ein kolossaler Rückgang der Beriberi-Erkrankungsziffer speziell in den bisher am meisten ergriffenen Großbetrieben, Gefängnissen und Kasernen war der Erfolg dieser großen kolonial-medizinischen Maßnahmen zu Beginn dieses Jahrhunderts. Das Beriberi-Problem war im Prinzip bereits gelöst, als die in der Einleitung erwähnten Erkenntnisse über die chemische Natur des Vitamin B<sub>1</sub> und seine Bedeutung für den Gesamtstoffwechsel des Menschen erneut die Beriberi in den Mittelpunkt des medizinischen Interesses stellten.

Die derzeitige geographische Verbreitung der Beriberi ist durch den Ausbau der prophylaktischen Maßnahmen insofern geändert worden, als sie heute in bestimmten Gebieten mit früher sehr hohem Befall nicht mehr die Rolle einer Massenerkrankung spielt. In Ostasien, seit jeher die Hauptdomäne der Beriberi, ist die Krankheit besonders in Japan, aber auch den Philippinen, in Niederländisch-Indien, Britisch-Indien, den Malay-Staaten, Indochina zwar immer noch anzutreffen, aber gegenüber den großen Epidemien von früher doch stark zurückgegangen.

So zählte die Beriberi in den Kliniken und Krankenhäusern Indochinas während meines dortigen Aufenthaltes 1938 zu den weniger häufigen Erkrankungen. Von der Krankheit werden heute im wesentlichen diejenigen ärmeren Bevölkerungskreise befallen, die sich selbst verpflegen und nicht genügend Geld haben, um sich außer dem billigen polierten Reis ausreichend Zusatzkost zu kaufen. In China dagegen spielt die Beriberi mangels systematischer Prophylaxe noch eine große Rolle, weniger im Norden, da dort die Reismahlzeit gegenüber anderen Kostformen stark zurücktritt, als besonders in Südchina, wo ich beim chinesischen Heer noch „seuchenhaftes“ Auftreten der Beriberi beobachten konnte. In der mir unterstellten Medizinischen Klinik der Militärärztlichen Akademie

Kanton, in der vorwiegend nur die Schwerkranken konzentriert wurden, betrug die Zahl der Beriberi-Fälle über 1200 pro Jahr, d. h. mehr als ein Drittel aller Zugänge der Medizinischen Klinik. Der Prozentsatz war in den weiter im Inneren gelegenen Lazaretten, die ich gelegentlich besuchte, so z. B. in dem 500-Betten-Lazarett von Siu Kwan, noch weit höher. In der Südsee, wo die Beriberi bei den eingewanderten Chinesen und Japanern vorkam, aber mit dem Fortschreiten der Prosperität dieser Kaufleute wieder verschwand, sah ich die Beriberi bei Eingeborenen, die in den Goldminen arbeiteten und zum Teil mit poliertem Reis entlohnt wurden. Unter denselben Bedingungen entstanden neuerdings Beriberi-Herde in Afrika. Überblickt man den Hygienebericht von 1936 für die britischen Kolonien in Afrika, so werden praktisch aus jedem Gebietsteil Beriberi-Erkrankungen aufgezählt, so aus Nigeria 26 Fälle, Sierra Leone 10 Fälle, Tanganjika 4 Todesfälle, Südafrika 66 Erkrankungen. Zum Teil wird als Ursache nicht ausschließlicher Genuß von Reis, sondern Genuß von altem und verdorbenem Getreide aus dem Vorjahr angegeben. Auch in Französisch-Nordafrika kommt Beriberi vor; BLANCARDI und WEISS berichten von einer kleinen Epidemie bei Eingeborenentruppen in Marokko, CASTELLANI hat im Abessinischen Krieg Fälle bei arabischen Truppen beobachtet. Von den südamerikanischen Staaten ist besonders Brasilien befallen. Außer in den Reisländern wurden aber Beriberi-Erkrankungen auch dort beobachtet, wo andere „polierte“ Zerealien als ausschließliche Nahrung genommen wurden; eine Zusammenstellung dieser Beobachtungen von Beriberi bei reisfreier Kost wurde von NOCHT gegeben. ANDREWS beobachtete sie bei den Eingeborenen von Labrador, deren Hauptnahrung aus Weißbrot besteht. Auch bei Sagoessern tritt sie auf, ferner bei den Negern von Bokala am Kassai, bei denen, wie VAN BRANDEN und DUBOIS berichten, Maniok die Grundnahrung bildet. Auf das Vorkommen der Beriberi in Europa und Nordamerika werden wir später in anderem Zusammenhang zurückkommen.

## 2. Alter, Geschlecht, Rasse, Klima und Soziales.

Aus allen Berichten über die Beriberi der Reisländer und besonders auch aus den japanischen Statistiken (MIURA) geht hervor, daß die Beriberi-Anfälligkeit im Säuglingsalter sehr hoch ist, jedoch nach dem 8. Monat bereits sehr stark abnimmt und einer sehr niedrigen Erkrankungsziffer im Kindesalter Platz macht. Erst nach Abschluß der Pubertät erreicht sie wieder hohe Werte, das 3. und 4. Lebensjahrzehnt stellt das Hauptkontingent der Erkrankungen. Das weibliche Geschlecht wird weit seltener ergriffen; während der Schwangerschaft und Lactation wird Beriberi auch bei der Frau häufiger beobachtet. Rassenunterschiede in der Beriberi-Anfälligkeit bestehen nicht. Beriberi wurde praktisch in jedem Klima beobachtet und beschrieben. Auf den bedeutenden indirekten Einfluß bestimmter Klimafaktoren auf die Beriberi-Entstehung soll in einem anderen Zusammenhang eingegangen werden.

Die Beriberi stellt in Südchina und in den meisten Reisländern eine ausgesprochen soziale Krankheit dar: Der hochpolierte Reis ist nicht nur das beliebteste und haltbarste, sondern auch das billigste Nahrungsmittel der Reisländer. Während aber der Reiche, der den polierten Reis mit ebensolcher Vorliebe genießt, durch die reichliche Zukost der berühmten chinesischen Küche genügend B<sub>1</sub>-Vit-

amin aufnimmt und Beriberi-frei bleibt, kann sich der arme Reisesser nur wenig und minderwertige Zukost leisten. Das Hauptkontingent der Beriberi-Erkrankungen stellt deshalb das Militär — die ärmste Schicht in China —, die Kulis, kleinen Handwerker und Händler. Auch die Beriberi-Häufigkeit in der chinesischen Armee hat einen finanziellen Hintergrund. Vielfach erhält der Soldat lediglich den hochpolierten Reis gestellt und bekommt für die Zukost eine bestimmte Geldsumme ausbezahlt, die er meist anderweitig verwendet. Andererseits erkranken die Bettler und Landstreicher, die vom Tisch des Reichen leben, selten an Beriberi und werden von ihr erst befallen, wenn sie in die Armee eintreten.

### 3. Klinik der Beriberi.

#### a) Allgemeiner Verlauf.

Hat man die Gelegenheit bei einem großen Beriberi-Material Tag für Tag die Anamnese dieser Kranken in der Eingeborensprache zu erheben, so konstatiert man bei der überwiegenden Mehrzahl dieser Kranken immer wieder die große Eintönigkeit der Beschwerden bei Beginn der Erkrankung, eine Eintönigkeit, die so charakteristisch ist, daß die Wahrscheinlichkeitsdiagnose schon nach einigen Worten gegeben ist. Der Kranke erzählt, daß seine Krankheit mit „Ma pei“ (südhinesisch = Lähmungsgefühl) in den Beinen begonnen habe, und häufig umgreift er, um den Sitz der Störungen zu demonstrieren, mit je einer Hand seine Wadenmuskulatur. Als einziges objektives Zeichen wird man in solchen Fällen finden, daß die Wadenmuskulatur sich hart und infiltriert anfühlt, daß sie auf leichten Druck ziemlich schmerzhaft ist, und daß die Patellarsehnenreflexe verschwunden sind. Ein zweites Charakteristikum, das sich bei der Erhebung der Anamnese oft herausstellt, ist die Angabe, daß der Beginn der Erkrankung im Anschluß an eine fieberhafte Erkrankung oder eine Ruhr aufgetreten sei. Ich darf zur Illustration dieser Tatsache kurz einige Beispiele von selbsterhobenen Krankengeschichten anführen, die die subjektiven Beschwerden sehr viel anschaulicher zu vermitteln imstande sind, als dies die bloße Aufzählung der Symptomatologie vermag.

1. Soldat, 24 Jahre. Früher nie krank, nie subjektive Beriberi-Symptome. 6 Tage vor der Krankenhausaufnahme Fieberanfall mit Schüttelfrost; am Tage darauf Wadenschmerz, Lähmungsgefühl in den Beinen, ödematöse Schwellung der Knöchelgegend. Nach dem 2. Schüttelfrost verstärkt sich die Lähmung, so daß das Gehen erschwert ist. Keine Magensymptome, seit 3 Tagen Stuhlverstopfung. Befund: Neuritische Form der Beriberi mit Parese der Beine und Arme (Steppergang und Areflexie) und leichter Parese der Rumpfmuskulatur. Malaria tertiana.

2. Soldat, 26 Jahre. Vor 1 Jahr Beriberi mit Ödemen, nach Behandlung völlig ausgeheilt, war bisher ohne Beschwerden. 8 Tage vor der Aufnahme Schüttelfrost, am Tage darauf Schwäche und Lähmungsgefühl („Ma pei“) in den Beinen; Schmerzen in den Waden und in der Oberschenkelmuskulatur. 2—3 Tage später dieselben Beschwerden in den Oberextremitäten, besonders in den Händen. Vom 5. Krankheitstag ab konnte Patient nicht mehr gehen, schließlich konnte er sich nur mit Mühe im Bett aufrichten. Keine Ödeme bei der derzeitigen Erkrankung. Kein Herzklopfen, etwas Retrosternaldruck, keine Magenbeschwerden, Appetit sehr gut, keine Verstopfung. Befund: Wie Fall 1, nur stärkere Paresen, ferner Herabsetzung der Berührungsempfindung in den Extremitäten. Malaria tropica.

3. Soldat, 21 Jahre. Seit Anfang Januar 1937 blutig-schleimige Durchfälle. Nach etwa 2monatiger Dauer Auftreten von Lähmungsgefühl in den Beinen („Ma pei“) und schließlich im ganzen Körper; 1 Woche nach Auftreten der ersten Beriberi-Symptome Parese sämt-

licher Muskeln, so daß Patient sich nicht mehr bewegen konnte. Seit Beginn der Beriberi besteht Herzklopfen. Völlegefühl, Appetitlosigkeit und Magenbeschwerden datieren seit Beginn der Ruhr. Befund: Neuritische Form wie oben bei chronischer Amöbenruhr.

4. Soldat, 26 Jahre. Seit 2 Jahren immer etwas subjektive Beriberi-Symptome in Form von Lähmungsgefühl in den Beinen. Im Dezember 1936 Erkältung mit Fieber, so daß er sich zu Bett legen mußte. Konnte am 3. Tag nicht mehr aufstehen, da die Lähmung und Schwäche in den Beinen erheblich zugenommen hat. Nach Krankenhausbehandlung gebessert zum Militärdienst entlassen, hatte aber noch immer etwas „Ma pei“. 10 Tage vor der erneuten Aufnahme Erkältung mit Fieber, Husten, Schnupfen, Auswurf und seit dieser Zeit wieder mehr Schwäche in den Beinen. Ferner trat Ödem an den Unterschenkeln und den Augenlidern auf. Mattigkeit, Herzklopfen und Atemnot. Befund: Schwere neuritische, hydropische und kardiale Beriberi.

Verfolgen wir bei den Patienten, die uns als erste Beschwerden das Lähmungsgefühl in den Beinen angegeben haben, den Krankheitsverlauf weiter, so erfahren wir, daß in den nächsten Tagen die Störung von der Peripherie gegen den Oberschenkel ansteigend zugenommen habe; die Beine seien steifer und der Gang schwerer geworden. Klagen über Herzklopfen und Retrosternalschmerz werden gleichfalls frühzeitig geäußert. Diesem meist im Lauf weniger Tage sich abspielenden Prozeß folgen beim Fortschreiten der Krankheit schwere Symptome, teils indem sich die Beschwerden in den Beinen zu ausgesprochenen Gehstörungen, ja bis zur völligen Abasie verstärken, teils indem weitere Gebiete ergriffen werden: Peripher aufsteigend wie an den Beinen werden nun auch die Hände und Unterarme von „Ma Pei“ befallen, schließlich folgt als 3. Etappe der Rumpf; immer mehr tritt zur Gehstörung eine allgemeine Hilflosigkeit hinzu, die die systematisch und immer nach einer konstanten Reihenfolge einhergehende Ausbreitung auf fast das gesamte periphere Nervensystem anzeigt. Das Körpergewicht und oft auch das Allgemeinbefinden bleiben unbeeinflusst, Temperatursteigerung fehlt. Mit der längeren Dauer der Krankheit treten nun aber auch Atrophien der Muskulatur und andere sekundäre Erscheinungen in den Vordergrund, die beim chronisch Beriberi-Kranken das klinische Bild beherrschen können.

Dies ist der Verlauf, der bei zunächst flüchtiger Betrachtung dem Beobachter bei der Mehrzahl der Patienten auffällt, der aber teils von Beginn, teils später durch das Hinzutreten von Störungen des Kreislaufs und des Wasserhaushaltes modifiziert werden kann. Es ist daher zweckmäßig, die eben geschilderten Manifestierungen unter dem Namen des „neuritischen“ *Symptomenkomplexes* zusammenzufassen und diesem den *hydropischen* und den *kardiovaskulären* zur Seite zu stellen. Keineswegs soll diese in der Klinik notwendige und bewährte Schematisierung bedeuten, daß es sich um selbständige Krankheitsbilder handelt — eine Vorstellung, die fälschlicherweise durch die Bezeichnung feuchte Beriberi, trockene Beriberi erweckt wird. Im Gegenteil, bei fast allen Beriberi-Fällen findet man, wenn man genügend nachforscht, neben dem neuritischen Komplex, der die Grundlage der klinischen Manifestierung darstellt, sowohl hydropische wie kardiovaskuläre Zeichen in stärkerer oder geringerer Ausprägung, und erst aus der Mischung dieser 3 Erscheinungsformen ergibt sich das Vollbild der Beriberi, wobei dann allerdings durch das stärkere Hervortreten des einen oder anderen Formenkreises die klinische Manifestierung so akzentuiert werden kann, daß wir am Krankenbett von einer neuritischen, einer hydropischen, einer kardialen, einer „trocken-atrophischen“ Beriberi usw. sprechen, ohne aber die Unvollständigkeit und Ungenauigkeit der Ausdrucksweise zu vergessen.

So finden wir an *hydropischen Zeichen* bei der zuerst geschilderten neuritischen Verlaufsform oft nur die pralle Infiltration der Wadenmuskulatur oder ein leichtes, meist flüchtiges Ödem am Fußrücken; in anderen, weniger zahlreichen Fällen ist der Verlauf von vornherein durch die starke Neigung zur Bildung von Ödemen und Hydrops charakterisiert, die Störung des Wasserhaushaltes steht so im Vordergrund, daß man in dieser „hydropischen“ Beriberi ein ganz anderes Leiden als die eben geschilderte neuritische Form vor sich zu haben glaubt. Schwillt das Ödem ab, so wird man oft durch eine ausgedehnte Atrophie der Waden und evtl. anderer Muskelgruppen überrascht, die sich gleichzeitig mit dem Ödem, aber dem Auge verborgen, auf Grund des neuritischen Prozesses ausgebildet hat.

Daß *Störungen des Kreislaufs* sich frühzeitig einschalten, zeigt schon die häufige Klage der leichten und beginnenden Fälle über Herzklopfen. Von hier aus bis zum Bilde des ausgesprochenen Beriberi-Herzens führen zahlreiche Zwischenstufen, die sich mit und neben dem neuritischen bzw. hydropischen Symptomenkomplex ausbilden. Andererseits sieht man Patienten, bei denen die kardiovasculären Symptome das klinische Bild völlig beherrschen, und ganz besonders eindrucksvoll sind jene Fälle — meist junge, kräftige, bis dahin gesunde Männer —, die ganz plötzlich unter den schwersten Herz- und Kreislauferscheinungen erkranken und in wenigen Tagen, ja Stunden ad exitum kommen können. Auch bei diesem als perniziöse Form, foudroyante, fulminante Beriberi oder Shôshin bezeichneten Verlauf lassen sich die Zeichen der neuritischen Beteiligung und meist sehr ausgeprägte hydropische Symptome nachweisen.

Im Gegensatz zu dieser dramatisch und aufregend verlaufenden „fulminanten“ Form kann man bei länger dauernden Infektionskrankheiten, speziell beim Typhus, eine Manifestierung der Beriberi beobachten, die wir als „stille“ Form bezeichnen möchten insofern, als der schwerkranke und bettlägerige Patient spontan nicht über subjektive Beriberi-Symptome klagt. Dem kundigen Auge ergibt sich die Diagnose der „stillen“ Beriberi bei einem Typhuskranken schon beim Aufdecken aus der Spitzfußstellung der Beine. Areflexie, Atrophie der Muskulatur, Hypästhesie usw. ergänzen das Bild dieser Beriberi-Form, die dem schwerkranken Thyphuspatienten meist erst in dem Moment zum Bewußtsein kommt, in dem er versucht, zum erstenmal das Bett zu verlassen.

So verschiedenartig das einzelne Krankheitsbild und der Ablauf des Krankheitsgeschehens sein mag, eine genauere Untersuchung und Analyse ergibt immer wieder als Grundzüge der Symptomatologie den Aufbau des Krankheitsbildes aus den 3 Formenkreisen, dem neuritischen, hydropischen und kardiovasculären — eine Tatsache, die von jeher, selbst in der ältesten chinesischen Literatur dazu geführt hat, diese klinisch oft so verschiedenartigen Bilder als Krankheitseinheit aufzufassen.

#### b) Spezielle Symptomatologie.

**Herz und Kreislauf.** Der ins einzelne gehenden Darstellung der Kreislaufveränderungen der Beriberi möchte ich einen wichtigen Satz voranstellen, der sich an das im vorhergehenden Abschnitt Gesagte anschließt: Es gibt keine „kardiale Beriberi“, ohne daß neuritische Zeichen bestehen. Diese grundlegende Tatsache geht aus allen von Kennern der tropischen Beriberi gegebenen Schilderungen hervor und wird zum Teil, so von AALSMEER, besonders hervorgehoben.

Auch bei der ganz akut verlaufenden perniziösen Form (Shôshin), bei der vielleicht am 1. Tag noch keine objektiven Reflexstörungen vorhanden sein mögen, findet sich schon am nächsten Tag eine Abschwächung oder Aufhebung der Achilles- und Patellarsehnenreflexe.

Die subjektiven Klagen der beginnenden Fälle über Herzklopfen sowie retrosternalen Druck und Schmerz, besonders bei Anstrengungen, können bei schweren Fällen, die infolge ihrer Lähmungen bettlägerig sind, trotz ausgesprochener Herzbefunde völlig fehlen. Bei der akuten Herzform dagegen stehen diese Beschwerden gerade im Vordergrund: Der Patient klagt mehr mit Gesten als mit Worten über unausstehliches retrosternales Unwohl- und Schmerzgefühl, Oppression und Atembeklemmung, die ihn nicht zur Ruhe kommen lassen, so daß er — ganz im Gegenteil zum schweren Angina pectoris-Anfall — sich im Bett hin und her wälzt (AALSMEER) und dauernd seine Lage und Stellung ändern muß.

Objektiv ist bei leichten Fällen oft nur eine Erhöhung der Herzfrequenz in der Ruhe sowie eine starke Labilität des Pulses bei Bewegungen oder körperlicher Anstrengung festzustellen. Nur das gleichzeitige Vorhandensein neuritischer Störungen klärt die Genese dieser an sich uncharakteristischen Symptome. Der Puls ist im weiteren Verlauf ein guter Gradmesser, indem die Pulsfrequenz zunimmt, je schwerer die kardiale Beteiligung ist, sie kann beim Shôshin 130 und mehr betragen. Der Puls bleibt jedoch bei den schwersten Fällen bis nahe zum Ende regelmäßig und gut gefüllt; er kann für den tastenden Finger und das Sphygmogramm (MIURA) bei Auftreten der später zu besprechenden Änderungen der Pulsdruckamplitude die Form des Pulsus altus annehmen. Irregularität des Pulses gehört nicht zum Bilde der Beriberi.

Die physikalische Untersuchung ergibt bei der Inspektion der Herzgegend bei den leichten oder beginnenden Fällen höchstens die Zeichen einer vermehrten Aktion, bei schweren Herzveränderungen aber tritt ein charakteristisches Bild auf, das WENCKEBACH treffend als Wühlen und wogende Pulsation bezeichnet hat; es ist nicht nur in der Gegend des Spitzenstoßes, sondern besonders im Bereich des rechten Ventrikels, manchmal fast über dem ganzen Herzen sichtbar und fühlbar. Perkutorisch ergibt sich bei Größenzunahme des Herzens eine Dämpfungsfigur, die sowohl nach links wie nach oben und rechts Verbreiterung anzeigt, also der sog. Mitralform entspricht; die Verbreiterung kann so groß sein, daß fast die gesamte vordere Thoraxfläche von der Dämpfungsfigur eingenommen wird, unter gleichzeitiger Vergrößerung der absoluten Herzdämpfung. Auskultatorisch können bei sonst negativem Befund Betonung oder Dumpfheit des 1. Tones an der Spitze sowie Akzentuation des 2. Pulmonaltones Zeichen einer kardialen Beteiligung sein (MIURA), die Vieldeutigkeit dieser auskultatorischen Phänomene verbietet es aber, große diagnostische Schlüsse daraus zu ziehen. Wesentlich wichtiger ist beim Auftreten — bzw. bei Besserung — das Verschwinden eines systolischen Geräusches über der Spitze, das bei schweren Fällen fast nie vermißt wird. Bei starker Dilatation findet man häufiger auch ein diastolisches Geräusch meist über der Spitze, das mit der Rückbildung des Herzens wieder verschwindet. Es liegt nahe, diese Geräusche bei der starken Erweiterung auf eine relative Insuffizienz zu beziehen, jedoch ist ihre auskultatorische Lokalisation wegen des starken Wechsels der Geräusche schwierig.

WENCKEBACH denkt an eine muskuläre Tricuspidalinsuffizienz als Ursache des systolischen Geräusches und eine relative Insuffizienz der Pulmonalklappen für das diastolische Geräusch. Palpatorisch zeigt sich ein dem sichtbaren Wühlen entsprechender Tastbefund; der Spitzenstoß mag bei starker Tachykardie den Charakter eines erschütternden Ictus annehmen, niemals aber konnte ich einen hebenden Spitzenstoß feststellen. Eben- sowenig wie Irregularität des Pulses gehört der hebende Spitzenstoß zum Bild des Beriberi-Herzens. Es ist dies insofern wichtig, als die Abwesenheit des hebenden Spitzenstoßes oft das einzige klinische Unterscheidungs- merkmal gegenüber der Mitralinsuf- fizienz ist, die natürlich in einer Beriberi-Gegend immer wieder kom- biniert mit Beriberi auftreten und differentialdiagnostisch große Schwie- rigkeiten machen kann. Das palpable Wühlen des erweiterten Beriberi-Her- zens sowie die gute Tastbarkeit seines Spitzenstoßes spricht im übrigen ge- gen das Vorhandensein eines grö- ßeren Perikardialergusses, wenn auch nach dem Sektionsbefund die Menge der im Perikard enthaltenen Flüssigkeit immer vermehrt ist.

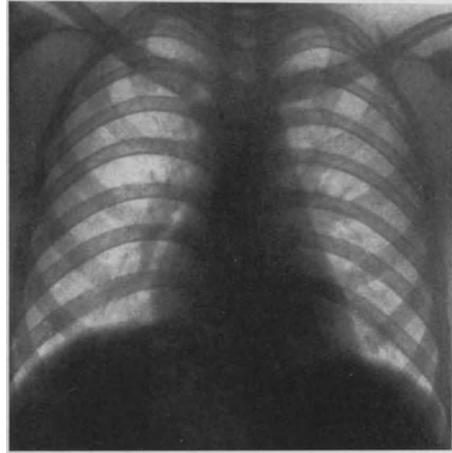


Abb. 1a. Neuritische, hydropische und kardiale Beriberi bei Otitis media. Exitus durch Komplikation der Otitis media. Röntgenaufnahme zeigt mäßige Verbreiterung nach rechts und links sowie steilen linken Herzrand.

Die Röntgenuntersuchung des Herzens, die bei Beriberi schon frühzeitig

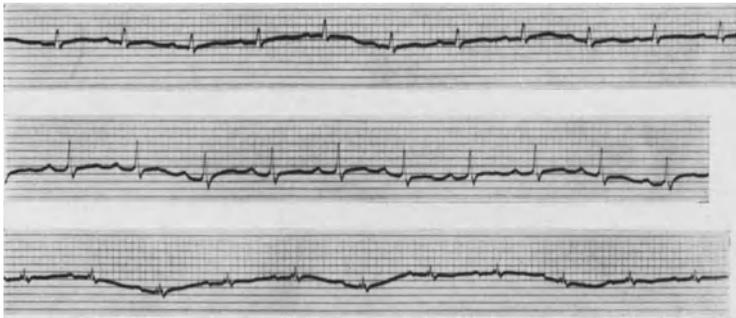


Abb. 1b. Ekg. zu obenstehender Röntgenaufnahme: Elevation des ST-Segmentes und Abflachung des T in Abl. II sowie in geringerem Umfang auch in Abl. I.

von den Japanern angewandt (INADA, MIURA) und später von ALSMEER, KEEFER, SCHRETZENMAYR, IWASAKI und SHIBA u. a. ausgebaut wurde, ergibt Veränderungen, die röntgenologisch allerdings nur zum Teil für die Beriberi spezifisch sind. Aus praktischen Gründen haben wir sie in mehrere Gruppen eingeordnet: Das Herz kann zunächst röntgenologisch einen völlig normalen Befund darbieten, auch wenn eine schwere neuritische Beriberi vorliegt, der Patient über ausgesprochene subjektive Herzbeschwerden klagt, Tachykardie,

Labilität des Pulses, systolische Geräusche oder gar elektrokardiographische Befunde nachweisbar sind. Röntgenologische Veränderungen leichter Art sind solche, die in einer Vorwölbung des mittleren linken Herzbogens oder Ausfüllung der Herztaille bestehen, so daß der linke Herzrand steiler erscheint (Abb. 1a). Eine sichere Unterscheidung gegenüber dem beim Südasiaten häufigen Steil-

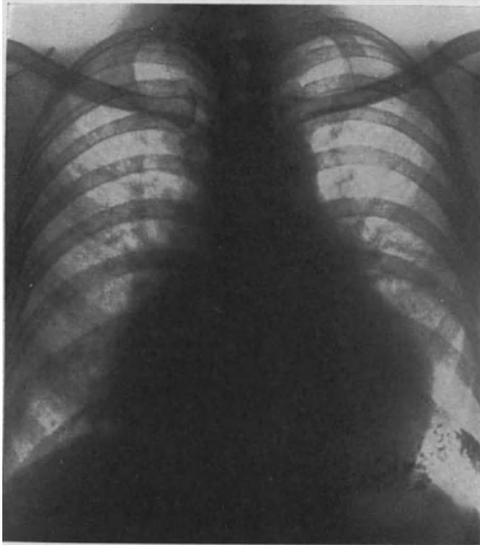


Abb. 2a. Neuritische, hydropische und kardiale Beriberi. Einlieferung im Shōshimzustand. Röntgenaufnahme vor der Behandlung: Beriberi-Form des Herzens.

herz ist aber meist nur möglich durch den Vergleich vor und nach der Behandlung. Zu den leichten Veränderungen zählen wir auch geringe uncharakteristische Verbreiterungen der Herzsilhouette nach links und rechts, die sehr häufig sind, aber ebenfalls auch oft erst durch Vergleichsuntersuchungen erkennbar werden. Ein Beispiel für diese röntgenologisch wenig typische Erscheinungsform ist die Abb. 3a der Röntgenserie 2—4. Schreitet die Herzverbreiterung fort, so kommen nunmehr sehr typische Röntgenbilder zustande, von denen in der Literatur eine größere Anzahl veröffentlicht ist. Das Herz ist allseitig verbreitert, wir möchten seine Konfiguration als plump bezeichnen — plump deshalb, weil die feineren Unterabteilungen der Herzfigur nicht mehr so gut ab-

grenzbar sind wie beim gesunden Herzen oder wie z. B. bei den meisten Herzfehlern (Abb. 2a und 5). Der rechte untere Herzrand ist ziemlich stark vorgewölbt, so

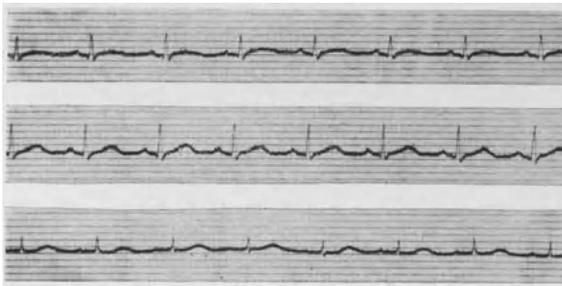


Abb. 2b. Ekg. zu obenstehender Röntgenaufnahme: Elevation von ST<sub>1</sub>.

daß der rechte Herzzwerchfellwinkel deutlich hervortritt, am linken Herzrand ist die Herztaille oft ausgefüllt; in zwei von WENCKEBACH veröffentlichten Röntgenogrammen ist die Gegend der Herztaille stark vorgewölbt, und WENCKEBACH nimmt an, daß diese Vorwölbung als der stark erweiterte Conus arteriosus zu deuten ist, der,

wie bei der hochgradigen Mitralstenose, randbildend wird und das linke Herzohr abdrängt. Bei den Herzen ohne diese Vorwölbung des Conus ist die Ähnlichkeit mancher dieser Herzen mit einem Hydroperikard groß, und sie wird noch ausgesprochener bei der Durchleuchtung, wo man beim stark erweiterten Beriberi-Hezen eine Abnahme, ja fast völlige Aufhebung der pulsatorischen Ausschläge beobachten kann. Das plumpe Herz liegt wie tot im

Brustkorb, oder man gewinnt wie bei Inspektion den Eindruck eines oberflächlichen Wühlens. Ich habe mich bei einem solchen Befund, besonders wenn auch sonst hydropische Zeichen ausgeprägt waren, zur Punktion des Herzbeutels verleiten lassen, habe aber keine größeren Flüssigkeitsmengen aspirieren können. Dieses plumpe, verbreiterte Beriberi-Herz bietet also im Röntgenbild einen ziemlich charakteristischen Anblick, so daß wir von einer Beriberi-Form des Herzens sprechen können insofern, als diese Form erlaubt, auch ohne Kenntnis des klinischen Befundes zum mindesten den starken Verdacht auf das Vorliegen einer B<sub>1</sub>-Avitaminose röntgenologisch zu äußern. Dieses Vollstadium des Beriberi-Herzens ist, wenn jetzt die Therapie einsetzt, reversibel, und es entstehen bei Kontrollen instructive Serien, von denen 2 in den Abb. 2—4 sowie 5—6 wiedergegeben sind. *Ohne* Therapie gelangt das Beriberi-Herz dann in einen Zustand, der therapeutisch nicht mehr zugänglich ist, röntgenologisch gekennzeichnet als formloses Cor bovinum, dessen Transversaldurchmesser manchmal den Thoraxdurchmesser erreichen kann.

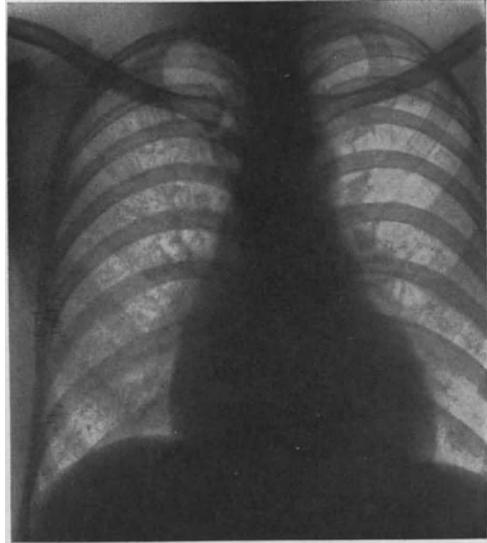


Abb. 3a. Röntgenaufnahme desselben Falles nach 11-tägiger Behandlung mit je 1 mg Betaxin: Rückbildung des TD von 18,3 cm auf 15,1 cm.

Obwohl eine Typisierung dieser Befunde wegen der sukzessiven Entwicklung noch weniger am Platz erscheint als bei anderen Krankheitsmanifestierungen,



Abb. 3b. Ekg. zu obenstehender Röntgenaufnahme: Negatives T<sub>1</sub>.

hat sich im praktischen Röntgenbetrieb bei der Plattenbeschreibung, aber auch am Krankenbett *bei der Beurteilung der Schwere der Kreislaufschädigung folgende Einteilung* bewährt: *Stadium I*: mehr oder weniger uncharakteristische Formänderungen des Herzens wie Ausfüllung der Herztaile, geringe Verbreiterung nach rechts und links (Beispiel Abb. 1 a und 3 a). *Stadium II*: Beriberi-Form des Herzens (verbreitertes plumpe Herz; Beispiel Abb. 2 a und 5). *Stadium III*: Cor bovinum.

Die Einteilung gründet sich also lediglich auf Form- und Größenordnungen der Herzsilhouette, und dies scheint beim Beriberi-Herz insofern berechtigt, als der Mechanismus der Schädigung des Herzens, der in einem Nachgeben der erschlafften Herzmuskelfasern gegenüber dem intrakardialen Druck besteht, in erster Linie in einer Formänderung des Herzens zum Ausdruck kommen muß.

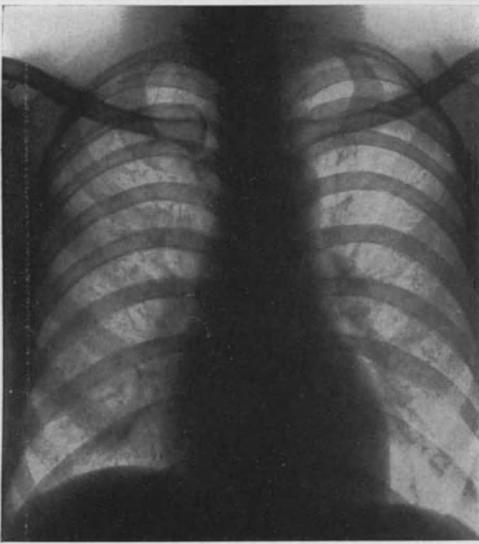


Abb. 4a. Röntgenaufnahme desselben Falles nach weiterer 1stägiger Behandlung mit je 1 mg Betaxin: Rückbildung des TD auf 12,8 cm.

Der erwähnte Durchleuchtungsbefund (Abnahme der sichtbaren Pulsation der Herzränder) veranlaßte die japanischen Autoren IWASAKI und SHIBA, das Phänomen im *Kymogramm* eingehender zu studieren. Im leichten Frühstadium (entspricht dem Stadium I) nehmen konform mit der Zunahme des Querdurchmessers am rechten 2. und linken 2., 3. und 4. Bogen die Amplituden an diesen Teilen zu. Der Bewegungsflächenraum des Gefäßbandes und Ventrikels nehmen jeder leichtgradig zu. Diese Veränderungen gegenüber der Norm lassen an die anfängliche pathologische Steigerung der Herzaktion denken.

Für das mittelschwere Stadium (Beriberi-Form des Herzens) ist das Auftreten der runden Form am linken 4. Bogen charakteristisch. Am 2. rechten Bogen sieht man ebenfalls die runde Form oder die zweihöckrige mit einer einzigen runden Welle. Diese Abrundung, die im caudalen Teil des linken

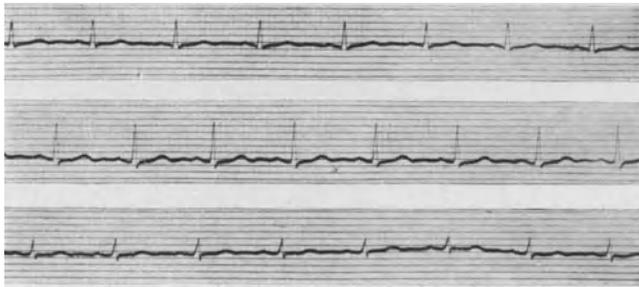


Abb. 4b. Ekg. zu obenstehender Röntgenaufnahme: Normalisierung von T<sub>1</sub>.

4. Bogens am ausgeprägtesten ist, breitet sich mit dem Fortschreiten der Krankheit kardialwärts aus, die Amplitude nimmt bis zum äußersten Grad ab, und im schwersten Zustand (Stadium III) vermindert sich die Amplitude des ganzen Herzrandes mehr und mehr bis zu 1,0–0,5 mm und darunter, die Wellenform ist schließlich mit dem Auge nicht mehr genau faßbar. Wichtig ist, daß die ersten Zeichen dieses krankhaften Zustandes im *Kymogramm*, also die runde Form, manchmal schon zu einem frühen Zeitpunkt erkannt werden kann, in dem der Kranke selbst noch über keine ausgeprägten Beschwerden klagt.

4. Bogens am ausgeprägtesten ist, breitet sich mit dem Fortschreiten der Krankheit kardialwärts aus, die Amplitude nimmt bis zum äußersten Grad ab, und im schwersten Zustand (Stadium III) vermindert sich die Amplitude des ganzen

Über das *Elektrokardiogramm* bei Beriberi liegen relativ wenige Beobachtungen vor. AALSMEER und WENCKEBACH, die als erste Gelegenheit hatten, Elektrokardiogramme von Beriberi-Kranken zu sehen und zu studieren, kamen zu dem Ergebnis, daß beim Beriberi-Herzen ein in jeder Hinsicht normales Ekg. mit sogar sehr großen Ausschlägen besteht. „Bei tödlicher Herzschwäche und extremer Erweiterung kam uns ein normales Ekg. sehr ungewöhnlich vor“, schreibt WENCKEBACH später in seiner Monographie, und er korrigierte seine Befunde nach nochmaliger Prüfung dahin, daß nicht selten das Vorhofkammerintervall ( $PQ$ ) beträchtlich verkürzt, sonst aber keine Schädigung des Myokards nachweisbar sei. Weitere Beobachtungen (KEEFER, SCOTT und HERMAN, SCHRETZENMAYR, HASHIMOTO) haben aber dann doch, besonders bei fortlaufenden elektrokardiographischen Untersuchungen, ganz charakteristische Verhältnisse aufgedeckt, deren Ablauf an Hand der zur Röntgenserie der Abb. 2a—4a gehörigen Elektrokardiogramme (Abb. 2b—4b) kurz erörtert sei:

Es handelt sich um eine frische, neuritische, hydropische und kardiale Beriberi mit systolischem und diastolischem Geräusch und stärkster Dyspnoe. Einlieferung im „Shôshinzustand“. Die Röntgenuntersuchung am 15. 3. 38 ergibt ein typisches plumpes und stark erweitertes Beriberi-Herz mit einem Transversaldurchmesser von 18,3 cm (Abb. 2a). Als wir das am selben Tag hergestellte Ekg. sahen, war unser Erstaunen über den negativen Befund ebensogroß wie das von WENCKEBACH in ähnlichen Fällen. Das Ekg. (Abb. 2b) zeigt tatsächlich nur eine leichte Elevation von  $ST_1$ , ein Befund, den man sicherlich ohne Kenntnis des klinischen Bildes nicht zu hoch bewerten würde. Wir sahen in diesem Befund zu-

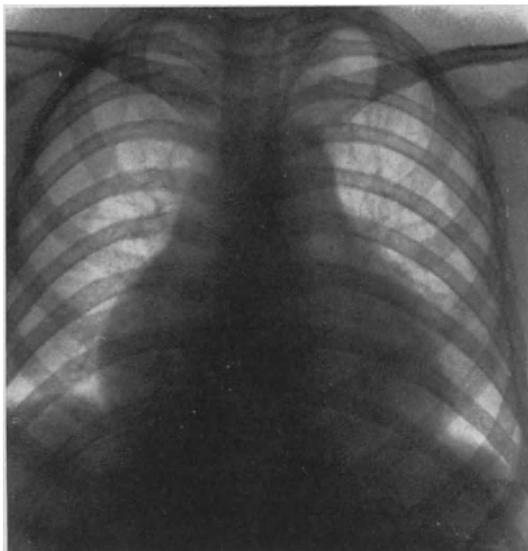


Abb. 5. Shôshinzustand bei neuritischer, hydropischer und kardialer Beriberi. Röntgenaufnahme vor der Behandlung: Beriberi-Form des Herzens.

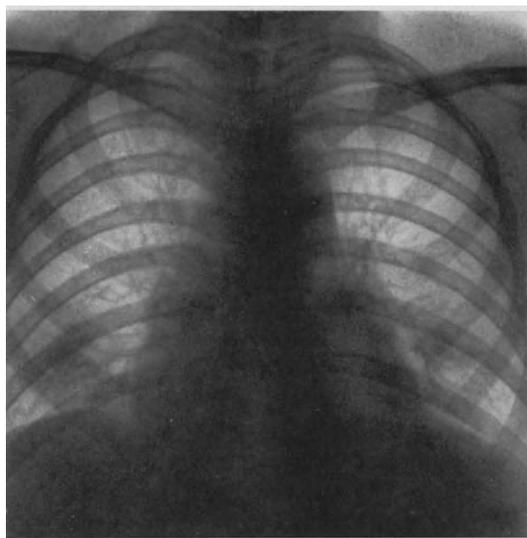


Abb. 6. Röntgenaufnahme desselben Falles nach 10-tägiger Behandlung mit insgesamt 12 mg Betaxin: Weitgehende Rückbildung der Herzverbreiterung, Herzform gleicht der der Abb. 3a.

nächst eine Bestätigung der WENCKEBACH-AALSMEERSchen Beobachtungen. Als wir aber 11 Tage später das zweite Röntgeno- und Elektrokardiogramm anfertigten (Abb. 3a und 3b), kam die zweite Überraschung: Der Patient hatte inzwischen 11 Ampullen Betaxin à 1 mg B<sub>1</sub> intravenös und intramuskulär sowie B<sub>1</sub>-reiche Diät (roter Reis) erhalten; Dyspnoe, diastolisches Geräusch und Ödeme waren verschwunden (Gewichtssturz von 130 auf 122 engl. Pfund). Die Herzfernaufnahme ergibt eine Abnahme des  $Td$  von 18,3 auf 15,1 cm. Im Gegensatz zu diesen klinischen und röntgenologischen Befunden einer Besserung zeigt das Ekg. jetzt ausgesprochen pathologische Veränderungen:  $T_1$  ist negativ geworden,  $T_2$  ist deutlich flacher als bei der ersten Aufnahme. Nach weiteren 18 Tagen und weiteren 18 Ampullen Betaxin hat sich das Ekg. (Abb. 4b) wieder grundsätzlich, und zwar im Sinne der Normalisierung geändert; die zu diesem Ekg. gehörige Röntgenaufnahme (Abb. 4a) zeigt einen weiteren Rückgang des Transversaldurchmessers um 2,3 cm auf das Normalmaß von 12,8 cm.

Aus dem bisher vorliegenden Material ergibt sich *folgendes Bild*: Die Beriberi manifestiert sich *elektrokardiographisch* durch *Veränderungen an der Nachschwankung*, und zwar ausschließlich an dieser. Reizleitungs- und Reizbildungsstörungen werden (abgesehen von der Agone) niemals durch die Beriberi hervorgerufen. Dies muß besonders im Hinblick auf die Beobachtungen amerikanischer Autoren festgestellt werden, die bei Alkoholikern praktisch für alle im Ekg. bekannten Abweichungen eine durch „unbalanced diet“ bedingte B<sub>1</sub>-Avitaminose anschuldigen ((SOMA, WEISS und Mitarbeiter). Die Verkürzung des  $PQ$ -Intervalles ist unspezifisch und nur durch die Frequenzsteigerung bedingt. Die Veränderungen an der Nachschwankung treten im allgemeinen nur bei mittelschweren und schweren Beriberi-Fällen auf, oft auch dann, wenn keine wesentlichen klinischen Symptome einer kardialen Beteiligung gefunden werden. Sie bestehen außer einer seltenen und vor allem am Beginn auftretenden geringen Elevation des  $S-T$ -Segments vor allem in einer durch B<sub>1</sub>-Zufuhr reversiblen Senkung der  $T$ -Welle, und zwar erstreckt sich die Beeinflussung der Nachschwankung entweder auf alle 3 Ableitungen oder nur auf Ableitung 1 und 2. Ein der Rechtscorenarinsuffizienz entsprechendes Bild oder ein Rechtsüberwiegen wurde nie beobachtet.

Auffällig ist es, daß bis zur Ausbildung dieser elektrokardiographischen Veränderungen offenbar eine gewisse Zeitspanne notwendig ist, so daß speziell bei ganz frischen akuten Fällen trotz hochgradiger Erweiterung ein normales oder fast normales Ekg. gefunden werden kann, das erst nach Verlauf einiger Tage die hochgradige Myokardschädigung erkennen läßt. Eine wesentliche diagnostische Bedeutung kommt somit dem Ekg. bei der akuten Verlaufsform nicht zu. Andererseits aber deckt das Ekg. bei den chronischen Beriberi-Fällen, besonders auch bei den atrophischen Formen, bei denen bisher gerade das Fehlen kardialer Symptome betont wurde, des öfteren eine Erkrankung des Myokards auf und warnt davor, den Patienten einer forcierten Übungs- und Bewegungstherapie zu unterziehen.

Nicht nur das Herz, auch *der periphere Kreislauf* wird bei der Beriberi in bestimmter Weise ergriffen. Allerdings nach dem *Verhalten des systolischen Blutdrucks* würde man kaum auf den Gedanken krankhafter Störungen des peripheren Kreislaufs kommen; denn der systolische Druck bleibt nach den übereinstimmenden Befunden aller Untersucher (KUSUMOTO und KARIYA, INADA, SHIMANZONO, AALSMEER u. a.) selbst bei den schwersten Fällen bis kurz vor dem Tode unverändert. Während der spezifischen Behandlung hydropischer Fälle kann der systolische Druck im Stadium der Diurese sogar bis auf 160 mm Hg ansteigen,

um mit der Heilung wieder Normalwerte zu erreichen. *Der diastolische Druck* dagegen zeigt oft schon frühzeitig eine Neigung zum Absinken, so daß meist niedrigere Minimalwerte und eine hohe Blutdruckamplitude gefunden wird, die auch im Pulsus altus zum Ausdruck kommt. Ausnahmen, bei denen der diastolische Druck selbst im schwersten kardialen Zustand noch normal ist, kommen vor (AALSMEER, eigene Beobachtungen).

In enger Beziehung mit dem niederen diastolischen Druck steht das *Auftreten von Gefäßtönen über den großen Arterien*. Meist sind diese „pistol shot sounds“ nur mit dem Stetoskop zu hören, MIURA und SHIMANZONO berichten von Shôshinzfällen, in denen sogar die Töne auf einige Entfernung hörbar waren. AALSMEER hat dieses den Japanern wohlbekannte Symptom einer eingehenden Studie unterzogen und kommt zu folgendem Ergebnis: Das Auftreten eines spontanen Gefäßtones kommt sowohl bei Gesunden wie auch bei Kranken vor, besonders regelmäßig wird es bei der Beriberi beobachtet. In leichten Beriberi-Fällen hört man allein einen Ton bei der Auskultation der Arteria cruralis. Mit Fortschreiten der Krankheit erfolgt eine Senkung des diastolischen Druckes und eine Ausbreitung des Gefäßtones auf andere große Arterien (Brachialton), bis schließlich beim Shôshinzustand auch Arterien kleineren Kalibers, namentlich die Arteria dorsalis pedis und temporalis, zu „tönen“ beginnen, wobei die Höhe des diastolischen Druckes (gemessen nach der auskultatorischen Methode von KOROTKOW) nicht mehr bestimmbar wird. Bei Besserung des Allgemeinzustandes bilden sich diese Symptome in der umgekehrten Reihenfolge ihres Auftretens wieder zurück.

Zu diesen unter dem Namen „Gefäßsyndrom“ zusammengefaßten Erscheinungen gehört auch der sog. AALSMEERSche *Adrenalinversuch*, durch den sich die Erscheinungen des Tönens der Arterien bei leichtkranken Beriberi-Patienten oder Rekonvaleszenten gleichsam auf Wunsch reproduzieren lassen. Spritzt man 1 ccm einer 1proz. Adrenalinlösung bei Beriberi-Patienten, deren Herz sich unter der Therapie bereits beruhigt hat, bei denen aber der diastolische Druck noch niedrig und über der Arteria cruralis ein Gefäßton hörbar ist, so beobachtet man nach AALSMEER eine ganz akute Acerbation der Kreislaufsymptome, die mit dem Bild des Shôshinzustandes eine große Ähnlichkeit aufweisen. Der bei der Blutdruckmessung hörbare, die Höhe des diastolischen Druckes anzeigende Gefäßton an der Arteria brachialis wird lauter und schließlich auch ohne Manschettendruck wahrnehmbar, d. h. der diastolische Druck sinkt auf „Null“. Auch an anderen großen Arterien ergibt die Auskultation nunmehr die pistol shot sounds, das Herz wird unruhiger, und der Patient fühlt ähnliche Beschwerden wie im akuten Shôshinzustand. Im Verlauf von 1–2 Stunden bilden sich die Symptome wieder zurück. Dieser Adrenalineffekt, besonders in bezug auf das Verhalten des diastolischen Druckes und das Auftreten von Gefäßtönen, ist allerdings nicht für Beriberi spezifisch, sondern kann auch bei Aorteninsuffizienz, Basedow und anderen Störungen beobachtet werden (AALSMEER).

Dem arteriellen Gefäßsyndrom zur Seite stehen *Erscheinungen von seiten des Venensystems*. Einer der auffälligsten Inspektionsbefunde im schwersten Zustande des Beriberi-Herzens ist die starke Überfüllung der Halsvenen, die oft auch einen positiven Venenpuls erkennen lassen. Allerdings bildet sich die

Venenstauung, die bei der Aufnahme des nach Luft ringenden Patienten sehr deutlich ist, oft schon einige Stunden nach intravenöser B<sub>1</sub>-Zufuhr und Ruhelagerung zurück, obwohl das Röntgenbild noch ein maximal dilatiertes Herz zeigt. Aderlässe haben, wenn überhaupt, nur einen vorübergehenden Einfluß auf die Stauung. Venendruckmessungen nach MORITZ-TABORA, die von WENCKEBACH u. a. durchgeführt wurden, haben, der sichtbaren Dehnung der Halsvenen entsprechend, eine zum Teil beträchtliche Erhöhung des Venendrucks auf 8—10—12 cm Wasser ergeben, im schwersten Shôshinzustand kann der Druck Werte bis zu 33 cm erreichen. Beim Adrenalinversuch steigt im selben Maße, in dem der diastolische Druck sinkt, der Venendruck an, häufig auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes.

**Atemorgane.** Wenn wir bei der Beriberi an den *Atemorganen*, *speziell* an der *Lunge*, nach charakteristischen Veränderungen suchen, so liegen diese gewissermaßen im Negativen. Schon den ersten japanischen Klinikern ist es aufgefallen, daß keine Zeichen eines Stauungskatarrhs oder einer Stauungslunge vorhanden sind. Lungenödem tritt, wenn überhaupt, erst einige Stunden ante mortem auf. WENCKEBACH glaubt sogar aus Röntgenaufnahmen Beriberi-Kranker eine gewisse Blutleere der Lungengefäße ablesen zu können. Im allgemeinen aber ist doch die Lungenzeichnung bei den schweren Fällen mäßig vermehrt, und man erkennt dann bei Serienaufnahmen im Laufe der Behandlung, daß sich die Lungenzeichnung mit der Verkleinerung der Herzsilhouette aufhellt (vgl. Abb. 2—4). Die Atmung ist in den Fällen mit stärkerer Tachykardie besonders bei Anstrengung beschleunigt und wird im Shôshinzustand ausgesprochen dyspnoisch. Man hört jedoch selten subjektive Klagen über Atemnot, ja selbst der nach Luft ringende Patient mit stark dilatiertem Herzen scheint sich oft seiner Dyspnoe wenig bewußt und stellt mehr seinen Präkordialschmerz in den Vordergrund. In den Pleurahöhlen kommt klinisch und röntgenologisch Flüssigkeitsansammlung bei stärkerer Ausprägung der hydropischen Zeichen häufig vor, erreicht aber fast nie eine so starke Ausprägung, daß Verdrängungserscheinungen auftreten. Auch dann, wenn mit den gewöhnlichen Untersuchungsmethoden ein Transsudat nicht feststellbar ist, läßt sich nach japanischen Untersuchungen (SHIMANZONO) der vermehrte Flüssigkeitsgehalt der Pleurahöhlen bei fast jeder Beriberi durch Punktion im Pleurasinus nachweisen: Während die Punktion beim Normalen nur 1—2 ccm einer klaren Flüssigkeit ergibt, lassen sich beim Beriberi-Kranken bis zu 10 und 15 ccm abpunktieren. Das Punktat besitzt die Eigenschaften des Transsudates.

Bei schwerer neuritischer Beriberi findet sich am Respirationstrakt recht oft eine *doppelseitige Recurrenslähmung*. Die daraus resultierende hohe und tonlose Fistelstimme ist so charakteristisch, daß die Diagnose meist schon klar ist, wenn der Patient ein Wort spricht. Die Fistelstimme schlägt bereits wenige Tage nach Behandlung mit Vitamin B<sub>1</sub> in die Normalstimme um. Lähmung der Atemmuskulatur und des Zwerchfells kommen bei extrem schweren neuritischen Fällen vor, ausgesprochene Störungen gehören aber zu den größten Seltenheiten.

**Abdominalorgane.** Während alle Schilderungen der Beriberi von einer neuritischen, hydropischen oder kardialen Form sprechen, um zum Ausdruck zu bringen, daß einer dieser Symptomenkomplexe im Vordergrund der klinischen

Manifestierung steht, ist eine solche Betonung intestinaler Erscheinungen bei der tropischen Beriberi nie vorgenommen worden. Und dies entspricht auch den Tatsachen. Störungen von seiten des Magen-Darm-Traktes kommen, wie bei jeder Krankheit, auch bei der Beriberi vor, niemals modifizieren oder gar beherrschen sie die subjektiven Beschwerden oder den objektiven Befund, niemals führen sie beim Menschen zur Gewichtsabnahme. Am häufigsten sind, wenn wir zunächst vom Shôshinzustand absehen, bei den beginnenden Fällen Klagen über Druck im Epigastrium unabhängig von der Nahrungsaufnahme, den man viel eher mit dem retrosternalen oder präkordialen Druckgefühl dieser Patienten denn mit dem Magen in Verbindung bringen könnte. Ulcus- oder Gastritis-ähnliche Beschwerden, Sodbrennen, saures Aufstoßen usw. gehören nicht zum Bild der Beriberi. „Der Appetit kann auch etwas darniederliegen“ (SHIMANZONO 1927). Diese dyspeptischen Beschwerden sind aber durchaus unregelmäßig, manchmal nur kurze Zeit vorhanden und werden oft erst auf spezielles Fragen angegeben. SCHEUBE konstatierte solche Beschwerden in 26% seiner Fälle, MIURA in  $\frac{1}{3}$ — $\frac{2}{5}$  und SHIMANZONO, der die Kranken ausfragen ließ, ob diese Beschwerden zu irgendeiner Zeit vom Beginn der Krankheit an vorhanden gewesen seien, kam auf 50%. Ich habe im Hinblick auf die neuere europäische und amerikanische Literatur über Zusammenhänge zwischen Anorexie und B<sub>1</sub>-Mangel dem Symptom der Appetitlosigkeit besondere Beachtung gewidmet und muß sagen, daß der Appetit der meisten von mir beobachteten Beriberi-Patienten ein ausgezeichneter war. Wenn eine — meist auch nur geringe und vorübergehende — Abnahme der Eßlust häufiger zu beobachten ist, so ist es am Anfang der Krankheit, und es ist auffällig, daß im Gegensatz zum Versuchstier, dessen Anorexie mit steigender B<sub>1</sub>-Verarmung zunimmt, die Eßlust des Beriberi-Kranken bei stärkerer Ausprägung der spezifischen Symptomatologie meist nicht mehr gestört ist. Man brauchte nur zur Zeit der 1. Hauptmahlzeit um 10 Uhr vormittags durch Beriberi-Säle des Militärkrankenhauses Kanton zu gehen, um sich von dem Appetit sowohl der leichten wie der schweren, der behandelten wie der noch unbehandelten Patienten zu überzeugen. Statt einer Anorexie ist vielmehr geradezu ein Heißhunger auf weißen (d. h. polierten) Reis festzustellen, was uns veranlaßte, eine Konzentrierung der Beriberi-Kranken auf speziellen Stationen vorzunehmen, um dem Beriberi-Kranken nur „roten“ (vitaminhaltigen) Reis, nicht aber den weißen Reis der übrigen Patienten zugänglich zu machen — eine Absicht, die trotz aller Vorsichtsmaßregeln noch oft genug durchbrochen wurde.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß eine große Rolle in der Genese von Magenbeschwerden, zum mindesten in ostasiatischen Ländern, die *Wurm-Infektion* spielt; vor allem die Ankylostomiasis ist unter den Beriberi-Kranken weitverbreitet (siehe Statistik auf S. 347). Wenn wir vom Patienten hören, daß seinen typischen Beriberi-Beschwerden „Magenbeschwerden“ vorangingen, und wenn dann der Befund einen starken Wurmbefall ergibt, ist anzunehmen, daß die „Magenbeschwerden“ der Ausdruck einer erneuten Wurminfektion war, die ihrerseits zur auslösenden Ursache der Beriberi (siehe später) wird. Dasselbe gilt für die nicht seltenen Fälle, wo die Beriberi-Symptome im Anschluß an Durchfälle auftraten, die nicht Folge, sondern — cum grano salis — Ursache der Beriberi darstellen. Klagen über Stuhlverstopfung, auftretend mit Beginn

des „Lähmungsgefühls“ in den Beinen, werden häufiger geäußert, sicher spielt dabei die erzwungene Ruhe eine Hauptrolle. Erbrechen fehlt bei der gewöhnlichen Beriberi; wenn im Shôshinzustand der Patient erbricht, die Nahrung verweigert und auch sonstige Magen-Darm-Symptome zeigt, so ist dies die Folge der Kreislaufstörung.

In Übereinstimmung mit den Literaturangaben über die tropische Beriberi müssen wir also feststellen, daß die *subjektiven Beschwerden von seiten des Magen-Darmkanals* — soweit sie überhaupt mit der B<sub>1</sub>-Avitaminose in Verbindung gebracht werden können — beim Menschen *weder das Krankheitsbild beherrschen noch in der Mehrzahl der Fälle nachweisbar* sind.

Auch der *objektive Befund am Abdomen* ist bei den „reinen“ Fällen *negativ*. Bei einer großen Zahl von Beriberi-Patienten fand sich in Südchina eine Milzvergrößerung als Ausdruck der gleichzeitigen chronischen Malariainfektion. Die Magenausheberung nach Probefrühstück bei mehr als 50 leichten und schweren Fällen hatte ein Ergebnis, das sicherlich keine Parallele zu der am PAWLOWSCHEN Hund beobachteten Abnahme der Magensaftproduktion bei der B<sub>1</sub>-Avitaminose darstellt. In der Mehrzahl der Fälle waren die Säurewerte norm- oder hyperacid, nur in 2 Fällen bestand eine Anacidität. Bei der Röntgenuntersuchung des Intestinaltraktes fielen mir keine Abweichungen im Tonus oder in der Motilität auf; man muß dabei berücksichtigen, daß bei dem meist asthenischen Südostasiaten der atonisch-ptotische Langmagen recht häufig ist.

Im Shôshinzustand wird, wie WENCKEBACH ausführt, die Leber tastbar und größer, meist findet sich dann eine Druckschmerzhaftigkeit in der Lebergegend als Ausdruck der Kapselspannung.

**Blutbild und Knochenmark.** Nach übereinstimmenden Angaben aller Untersucher wird das rote und weiße Blutbild bei der Beriberi nicht beeinflusst. Soweit bei Beriberi-Kranken Veränderungen gefunden werden, beruhen diese auf der häufigen Kombination der Beriberi mit Malaria, Wurmkrankheiten, Dysenterie usw. Dementsprechend wurde auch im Knochenmark das erythropoetische und leukopoetische System normal befunden. Dagegen wird von mehreren Forschern angegeben, daß im Blut die Thrombocytenzahl erhöht ist (DE LANGEN) und daß im Knochenmark eine Vermehrung der Megakariocyten nachweisbar ist, unter denen sich viele junge und pathologische Formen befinden (INDEN). Auch bei der Säuglings-Beriberi ist nach SHIRAIISHI und SHINDO die hohe Thrombocytenzahl charakteristisch.

**Innere Sekretion.** Die im Tierversuch gemachten Beobachtungen über Gewichtsveränderungen und mikroskopische Befunde der inneren Drüsen bei der experimentellen B<sub>1</sub>-Avitaminose gaben Veranlassung, bei der menschlichen Beriberi nach Störungen dieser Art zu suchen. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang der Adrenalinversuch (AALSMEER) und Pitressinversuch (WENCKEBACH), die zeigen, daß bei der kardialen Beriberi auf Adrenalin der diastolische Druck stark absinkt unter Akzentuierung der Kreislaufsymptome, während Pitressin dies Phänomen wieder zum Schwinden bringt. WENCKEBACH und AALSMEER sehen darin ein hypophysäres Symptom, dessen anatomische Grundlage nach Untersuchungen von MARBURG an den Hypophysen Beriberi-Kranker Degeneration und Schwund der basophilen Elemente der Hypophyse sein soll. Auf die Ähnlichkeit des Ausfalles des Adrenalinversuches bei Basedow und Beriberi

hat AALSMEER hingewiesen. Stoffwechseluntersuchungen und Blutzuckerbestimmungen gaben wenig Fingerzeige in der Richtung einer innersekretorischen Störung. Vitamin B<sub>1</sub> reduziert die Frequenz und Dauer der durch Insulin hervorgerufenen hypoglykämischen Krämpfe (DEMOLE). Pathologisch-anatomische Befunde an den inneren Drüsen beim Menschen sind im Gegensatz zum Tierversuch inkonstant und uneinheitlich (DÜRCK, CANNON, SAMBUC). Man wird annehmen dürfen, daß die wenigen Veränderungen, die auf die innere Sekretion bezogen werden, sekundärer Natur sind und daß eine Störung der inneren Sekretion für die Beriberi-Entstehung und -Symptomatologie eine untergeordnete Rolle spielt.

**Nieren und Wasserhaushalt.** Die Störung des Wasserhaushalts bei der Beriberi ist bei einem Teil der Fälle so ausgesprochen, daß das Ödem im Vordergrund des Krankheitsbildes steht (Abb. 7); wir sprechen dann von einer hydropischen Beriberi. Es kommt nicht nur zu ausgedehntem Anasarca der Extremitäten und des Gesichtes, sondern auch zu größeren Ergüssen in der Bauchhöhle, der Pleura und dem Perikard. In einem anderen Teil treten wiederum nur geringe ödematöse Erscheinungen auf, sie beschränken sich auf den Fußrücken, die Tibiakanten, die Augenlider oder die Plica ary-epiglottica und ventricularis des Kehlkopfes (MIURA). Hierher gehört auch die schon erwähnte ödematöse Infiltration der Wadenmuskulatur bei Beginn der Erkrankung sowie die seltener zu beobachtende Infiltration der Masseteren, die zunächst den Eindruck einer Parotitis epidemica erwecken kann. Diese leichteren ödematösen Erscheinungen sind im allgemeinen



Abb. 7. Ödem bei hydropischer Beriberi.

flüchtig, sie treten mit Vorliebe bei Beginn der Erkrankung auf und können verschwinden, obwohl die neuritischen Symptome fortschreiten. In dem restlichen Teil der Fälle scheinen objektiv und anamnestisch nie Ödeme bestanden zu haben, es ist aber anzunehmen, daß die leichten Schwellungen bei Beginn der Erkrankung von den indolenten Patienten oft übersehen werden. Ich habe Fälle gesehen, die früher eine „hydropische“ Beriberi durchgemacht haben und später unter den gleichen äußeren Bedingungen an einer „neuritischen“ Beriberi mit nur wenig oder keinen hydropischen Zeichen erkrankten. Nach der Verteilung des Ödems und der Beschaffenheit der Haut hat das Beriberi-Ödem nichts mit dem kardialen Ödem gemein, sondern gleicht in vielem dem nephrotischen. Gegenüber dem letzteren bestehen nur insofern Unterschiede, als das Beriberi-Ödem nie die enormen Ausmaße annimmt, die wir bei der Nephrose oft sehen, und daß die feineren Gesichtszüge nicht so deformiert werden wie beim nephrotischen Ödem. Die Delle, die beim Eindrücken der Haut auch beim

Beriberi-Ödem nachweisbar ist, ist meist nicht so tief wie beim kardialen oder renalen Ödem und scheint sich schneller auszugleichen.

Der Harn ist frei von Eiweiß und Formbestandteilen, nur bei den schweren Shôshinzuständen kann es zur Albuminurie, Auftreten von Zylindern, Anstieg des Blutharnstoffes (HAWs) sowie des Rest-N (ARYMA) kommen, und man findet pathologisch-anatomisch bei diesen Fällen gelegentlich eine frische Glomerulonephritis (DÜRCK, CANNON). Der VOLHARDSche Wasserversuch ergibt im ödematösen Stadium die Zeichen der Wasserretention, Verdünnungs- und Konzentrationsleistung sind normal (KOBASHY). Geringe Verzögerung der Ausscheidung von Farbstoffen (GOTO) und Jodkali (TAKOMAKA) wurde in einem Teil der Fälle nachgewiesen. Der Blutdruck wird im ödematösen Stadium nur insofern beeinflußt, als er bei der therapeutisch durch B<sub>1</sub>-Präparate erzwungenen Ödemausschwemmung bis 160 mm Hg ansteigen kann (MOZAI, MIURA, INADA und FUNAKUTO).

Die *extrarenale Genese der Ödeme* wird *allgemein angenommen*. Unklar bleibt aber die Frage, welche extrarenalen Faktoren bei der Ödementstehung der Beriberi die maßgebende Rolle spielen. Für eine Beteiligung der Capillarwand sprechen Versuche von YAMAGUSHI am abgebundenen Arm Beriberi-Kranker. Der Kochsalzgehalt des Blutserums liegt nach KOBASHI bei Beriberi innerhalb normaler Grenzen, nach SANG ist er im Blut vermehrt, im Harn vermindert. MOZAI, MIURA, INADA und FUNAKUTO fanden die Serumbestandteile Phosphor, Kalium, Calcium, Magnesium und Natrium normal. Stets ist eine Hypoproteinämie im hydropischen Stadium nachweisbar, die mit Ausschwemmung der Ödeme zurückgeht. Das Albumin-Globulin-Verhältnis ist dabei normal (MOZAI, OKANSE und TAKIMOTO). Der kolloidosmotische Druck des Blutes zeigt bei der hydropischen Beriberi im Gegensatz zum Gesunden und zur atrophischen Form niedrigere Werte (NAKAZAWARA, SEKI und INAWASHIRO). Nach der Ödemtheorie von MEBIUS ist das Entscheidende für die Beriberi-Ödementstehung eine Störung in der normalen Zusammensetzung der Kolloide des Gewebes.

Eindrucksvoll ist die Reaktionslosigkeit der Beriberi-Ödeme gegenüber den Cardiacis und Diuretica, nur auf Salyrgan kann manchmal eine geringe Diurese erzwungen werden, während auf parenterale, auch auf ausreichende perorale B<sub>1</sub>-Zufuhr eine prompte und oft mehrere Liter betragende Wasserausscheidung erfolgt.

**Stoffwechsel.** Der Stoffwechsel des B<sub>1</sub>-Vitamins am Gesunden und Kranken ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, seitdem durch JANSEN, RITZERT u. a. die Methodik des chemischen Nachweises des Vitamins wie auch der Co-Carboxylase in praktisch allen Flüssigkeiten ausgearbeitet und weitere einfache Bestimmungsmethoden bekanntgeworden waren. Es gehört nicht in den Rahmen dieser Abhandlung, auf die zahlreichen Schwierigkeiten, Widersprüche und offenen Probleme dieses Fragenkomplexes einzugehen. Aus den Arbeiten von SCHRÖDER, WERNER, v. DRIGALSKI, SCICLONNOFF, HILDEBRANDT, WESTENBRINK und GOUDSMIT, BAUCKE u. a. ergibt sich die Tatsache, daß von dem zugeführten B<sub>1</sub>-Vitamin nur ein Teil wieder ausgeschieden wird, der Rest aber im Organismus zerstört wird. Das Ausmaß dieser endogenen Zerstörung ist selbst unter gleichen Versuchsbedingungen inkonstant. Bei steigender B<sub>1</sub>-Zufuhr nimmt die prozentuale Ausfuhr ab. Auch Bestimmungen des B<sub>1</sub>-Spiegels im Blut lassen kein klares

Bild erkennen (MAGYAR). Es ist aus diesen Gründen nicht möglich, die Bilanz des B<sub>1</sub>-Stoffwechsels aufzustellen und durch chemische Methoden normale Verhältnisse bzw. ein B<sub>1</sub>-Defizit festzustellen. B<sub>1</sub>-Bestimmungen bei Beriberi-Kranken sind kaum durchgeführt worden; es findet sich in der Literatur lediglich der von LEHMANN und NIELSON bearbeitete Beriberi-Fall, dessen B<sub>1</sub>-Gehalt im Blut 0,01  $\gamma$ /ccm (bestimmt nach dem SCHOPFERSchen Phykomycetest) bei Beginn der Erkrankung betrug und nach 27 tägiger Behandlung mit Vitamin B<sub>1</sub> auf den von den Autoren angenommenen Normalgehalt des Blutes von 0,1  $\gamma$ /ccm anstieg.

Um so zahlreicher sind die Untersuchungen über das Verhalten der einzelnen Stoffwechselqualitäten bei Beriberi-kranken Menschen. Sie lassen sich nicht nur zeitlich, sondern auch inhaltlich in 2' große Gruppen einteilen, von denen die 1. eine große Anzahl von „systematischen“ Untersuchungen fast aller klinischen Funktionen und Teilfunktionen des Stoffwechsels umfaßt, während die 2. Gruppe seit der eingangs erwähnten Entdeckung von PETERS über die Bedeutung des Vitamin B<sub>1</sub> im intermediären KH-Haushalt sozusagen mit „gezielten“ Stoffwechseluntersuchungen das Problem angeht. Es würde zu weit führen, die Ergebnisse der 1. Gruppe auch nur auszugsweise aufzuführen, zumal sie eingehend von japanischen Forschern, zuletzt von SHIMANZONO in den „Ergebnissen“ dargestellt wurden. Kurz erwähnt sei der *Grundumsatz* bei der Beriberi: Nach INAWASHIRO haben Beriberi-Fälle häufig einen um 20% erhöhten GU., besonders ausgeprägt ist dies bei Kranken mit ausgesprochenen Kreislaufsymptomen, während die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei diesen Fällen bedeutend herabgesetzt ist. OKADA, SAKRAI, IBUKI und KABESHINA fanden den GU. bei drohender Herzdekompensation erhöht, bei den übrigen Fällen normal oder vermindert.

Das wesentliche Ergebnis der „systematischen“ Untersuchungen der Stoffwechsellfunktionen sind Hinweise, daß der KH-Haushalt des Beriberi-Kranken gestört ist. So liegt der Blutzuckerspiegel der Beriberi-Kranken durchschnittlich etwas niedriger als der des Normalen (GUILLEREN, SANG). Bei Glykosebelastung ist die Hyperglykämie nicht sehr ausgesprochen, aber länger anhaltend, der RQ. steigt nach Zuckerzufuhr nur unzureichend an (INAWASHIRO), nach Muskelarbeit erfährt der Blutzucker des Beriberi-Kranken im Gegensatz zum Gesunden eine starke Steigerung (INAWASHIRO und HAYASAKI). Der Milchsäurewert des Beriberi-Kranken zeigt eine Erhöhung (COLLAZO und MORALLI, KAWAHARA und ARAI, INAWASHIRO u. a.), und nach Belastung mit 3 g Natriumlactat i.v. findet man im Gegensatz zum Gesunden noch nach 30 Minuten einen stark erhöhten Milchsäurespiegel.

Gaben diese älteren Ergebnisse bereits Hinweise, in welchem Teilgebiet des Stoffwechsels Änderungen zu erwarten waren, so deckten die Versuche von PETERS 1935 (PETERS und SINCLAIR, PETERS und THOMPSON) Befunde auf, die den *Sitz der Stoffwechselstörung an einer bestimmten Stelle des KH-Abbaues* zu lokalisieren erlaubten und zur Grundlage der 2. Gruppe der gezielten Untersuchungen über den intermediären KH-Stoffwechsel bei der B<sub>1</sub>-Avitaminose wurden. PETERS fand bei Atmungsversuchen am Gehirn avitaminotischer Tauben, daß in diesem Substrat die Abwandlung der Brenztraubensäure, eines Kohlehydratzwischenproduktes, weitgehend unterbunden ist, nach Zusatz von B<sub>1</sub>-Vit-

amin jedoch ihre Veratmung wiederhergestellt wird. Dasselbe Verhalten wurde an der Niere, nicht aber an anderen Organen festgestellt. Das Vitamin wirkt also hier als Katalysator, es greift in eine bestimmte Phase des intermediären Zellstoffwechsels ein. Überraschend ergänzt und erweitert wurden diese Befunde der englischen Schule durch die Entdeckung LOHMANNs, daß die Co-Carboxylase in der Hefe das Pyrophosphat des B<sub>1</sub>-Vitamins darstellt, daß *das Vitamin bzw. sein Phosphat als Co-Enzym in Verbindung mit einem spezifischen Apoenzym bei der Decarboxylierung von Brenztraubensäure fungiert*. Abnormes Auftreten von Brenztraubensäure ist als direkte Folge der Abwesenheit des Vitamins anzusehen, während die bereits erwähnte Steigerung der Milchsäure im Blut und Gewebe sekundär ist, da die Brenztraubensäure die Wirkung der Milchsäuredehydrogenase hemmt (PETERS).

Auf die weitere tierexperimentelle und chemische Bearbeitung dieser engen Beziehungen zwischen Brenztraubensäure und B<sub>1</sub>-Vitamin einzugehen, gehört nicht in dem Rahmen unserer Abhandlung. Wir wollen uns vielmehr fragen, welche Anhaltspunkte sich gewinnen lassen, wieweit bei der menschlichen B<sub>1</sub>-Avitaminose diese Stoffwechselstörung eine Rolle spielt.

Die Eigenschaft der Brenztraubensäure, Bisulfit zu bilden, eine Eigenschaft, die sie allerdings mit anderen Keto- und Aldehydschubstanzen teilt, schien zunächst den Nachweis des erhöhten Brenztraubenspiegels beim Beriberi-Kranken sehr zu vereinfachen. In der Tat liegt eine Reihe von Berichten vor, daß die BBS. (Bisulfat-bindende Substanzen) bei der menschlichen Beriberi häufig erhöht sind (PLATT und LU, SHINDO, KUO u. a.). Auch für diagnostische Zwecke schien damit die Bestimmung der BBS. aussichtsreich. Andererseits wurde aber auch ein Ansteigen der BBS. bei Zuständen festgestellt, die nichts mit einem B<sub>1</sub>-Mangel zu tun haben, sondern mit Acidosis, Ketosis, Anoxämie, Toxämie und Urämie einhergehen (WILKINS und Mitarbeiter, WILSON und GOSCH). Nach PLATT sowie LU besteht beim Menschen, im Gegensatz zum Tier, keine strenge Parallelität zwischen der Menge der BBS. und dem Brenztraubensäurespiegel. Durch direkte Bestimmung der Brenztraubensäure im Blut von Beriberi-Kranken konnten PLATT und LU den Nachweis erbringen, daß dieses Stoffwechselprodukt bei den schwersten Fällen menschlicher Beriberi („fulminante Beriberi“) bis zu 6 und 7 mg% im Blut erhöht ist und durch intravenöse B<sub>1</sub>-Zufuhr innerhalb 10–15 Stunden auf den Normalwert von etwa 1 mg% gedrückt werden kann. Meist verschwinden damit auch die alarmierenden Symptome, während die Beriberi noch wochenlang B<sub>1</sub>-Zufuhr bedarf. Diese „fulminante“ Beriberi macht aber einen ganz geringen Prozentsatz aller Beriberi-Erkrankungen aus. Bei den anderen Formen der Beriberi findet sich keine Erhöhung der Brenztraubensäure im Blut, obwohl diese Fälle unter ungefähr denselben äußeren Bedingungen entstanden sind und therapeutisch ebenso prompt auf Vitamin B<sub>1</sub> reagieren. Allerdings läßt sich bei einem Teil derselben durch Arbeitsbelastung und andere akzentuierende Faktoren ein Anstieg der Brenztraubensäure erzielen, der im Vergleich zu dem des Gesunden in der Erholungszeit meist 3–4mal länger bestehen bleibt. Bei der trocken-atrophischen Form der Beriberi wurden keine deutlichen Brenztraubensäureänderungen gefunden.

Unsere Kenntnisse über die Beziehungen zwischen der menschlichen B<sub>1</sub>-Avitaminose und der durch Anhäufung des Zwischenproduktes Brenztraubensäure

charakterisierten Stoffwechselstörung im avitaminotischen Tiergewebe umfassen demnach folgende Punkte: 1. Bei der schwersten Form der Beriberi (fulminante Beriberi, kardiale Beriberi) ist eine Erhöhung des Brenztraubensäurespiegels nachweisbar, oft auch gekennzeichnet durch ein Ansteigen der BBS. im Blut. 2. Die Stoffwechselstörung läßt sich durch intravenöse B<sub>1</sub>-Darreichung beseitigen. 3. Bei einem Teil der Beriberi-Fälle *ohne* erhöhten Brenztraubensäurespiegel ist eine das Maß des Normalen überdauernde Anhäufung des Zwischenproduktes nach körperlicher Arbeit, auch bei Fieber und bei erhöhter Nahrungsaufnahme (PLATT) festzustellen.

Auf Grund dieses Befundes stellt man sich heute vor, daß *bei der fulminanten Beriberi die Stoffwechselstörung eine allgemeine* ist und die Brenztraubensäure als Reflexion der Gewebsabnormität *in erhöhter Menge im Blut* auftritt, während sie *bei den übrigen Formen* gewissermaßen *lokalisiert in dem für B<sub>1</sub>-Mangel empfindlichsten Substrat, dem Nervengewebe,* auftritt und damit für unsere Methoden noch nicht nachweisbar wird — eine Hypothese, die aber durchaus noch der Bestätigung bedarf. Dies ist um so mehr zu betonen, als diese Hypothese bereits vielfach als bewiesen angesehen und zur Grundlage der Erklärung der Neuritisgenese genommen wird.

Ein der Brenztraubensäure chemisch verwandtes Intermediärprodukt, das als Durchgangsglied des KH-Abbaues bei der tierischen Glykolyse entsteht, muß in diesem Zusammenhang noch erwähnt werden: das *Methylglyoxal*. Wie zuerst von japanischen Autoren beschrieben wurde, kommt Methylglyoxal in großen Mengen im Blut und in den Ausscheidungen von Beriberi-Kranken (CHIBA) ebenso wie bei B<sub>1</sub>-avitaminotischen Tieren vor (VOGT-MÖLLER, GEIGER und ROSENBERG, LOHMANN). In ursächliche Verbindung damit wird von japanischen Forschern das Fehlen einer Peroxydase in der Brustmilch Beriberi-kranker Frauen gebracht, deren Brust dem Säugling nicht nur eine an Vitamin B<sub>1</sub> arme Milch, sondern auch ein aktives Gift (Methylglyoxal?) spenden sollen, wodurch die Beriberi akzentuiert werde. Die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Methylglyoxal und der B<sub>1</sub>-Avitaminose sind jedoch nicht so geklärt wie für die Brenztraubensäure, und es wird weiterer Untersuchungen bedürfen, um die Bedeutung dieses zweiten Zwischenproduktes bei der B<sub>1</sub>-Avitaminose zu deuten.

**Nervensystem.** Ein konstantes Symptom und deshalb für die Diagnose der Beriberi eine *conditio sine qua non* sind die neurologischen Erscheinungen subjektiver und objektiver Art. Die ersten Beschwerden werden stets in die Beine verlegt und wurden von meinen südhinesischen Patienten kurz mit „Ma pei“, d. h. Lähmungsgefühl, charakterisiert. Gemeint ist das Gefühl sowohl der motorischen Schwäche wie auch eine eigenartige Herabsetzung der Empfindung, für die der Patient keinen Ausdruck findet. Oft hört man auch schon Klagen über Steifigkeit beim Gehen, Spannungsgefühl der Waden, leichte Ermüdbarkeit der Beine, Wackeln in den Knien. Der objektive Befund kann in den ersten Tagen, selbst wenn die Klagen so genau und präzisiert sind, in bezug auf das Reflexsystem noch negativ sein. Sehr bald treten dann aber auch objektiv erkennbare Störungen auf, die sowohl die Sensibilität, die Motorik, die elektrische Erregbarkeit wie auch die Reflexe betreffen.

*Störungen der Sensibilität:* Dem subjektiven Gefühl der Dumpfheit, Taubheit und Schwere in den Beinen entspricht eine Herabsetzung der Berührungs-

empfindung, deren Form und Ausbreitung außerordentlich typisch ist und in keiner anderen Störung des Nervensystems ein Gegenstück findet. *Erstes Charakteristikum* ist die sukzessive *Ausbreitung des hypästhetischen Bezirkes von der Peripherie zentralwärts*, wobei immer zuerst die Unterextremitäten betroffen werden, indem die Hypästhesie, beginnend am Fußrücken, am Unterschenkel hochklettert. Erst wenn das Knie erreicht ist, fangen die Fingerspitzen an, von denen aus dann die Störung am Arm, gleichzeitig mit der Ausbreitung am Oberschenkel, hochkriecht. Es ist tatsächlich so, wie wenn aufgerollte Strümpfe (allerdings ohne Fußsohle) an den Beinen langsam hochgerollt und nach Erreichung der Knie lange Handschuhe in gleicher Weise über die Oberextremitäten gezogen würden. Der Vergleich stimmt auch insofern, als intelligente Patienten angeben, daß die Berührung so empfunden wird, als ob zwischen die tastenden Finger und die Haut eine dünne Schicht aus Papier oder Stoff gelegt wäre. Weder eine dem peripheren Nervenverlauf entsprechende noch eine segmentale Anordnung ist dabei erkennbar. Meist noch vor Erreichung der Leistenbeuge und der Ellenbeuge erscheint ein hypästhetischer Bezirk um den Nabel, der sich auf dem Mittelbauch ausbreitet. Schließlich erkennt man in ganz schweren Fällen auch eine Beteiligung der Haut über den beiden Glutaei. Diese Reihenfolge wird nach den Befunden aller Autoren strengstens eingehalten. Nur der Mund, der eine schmale zirkuläre Zone der Hypästhesie mit Einbezug der Lippen zeigen kann, macht insofern eine Ausnahme, als die Störung meist erst nach Befallensein der Nabelgegend, öfters aber schon früher nachweisbar wird, ja sich manchmal schon am Beginn der Krankheit durch Klagen über Taubheit der Lippen ankündigen kann. Ganz eigenartig mutet die Ausbreitung an, wenn man die frei bleibenden Partien der voll ausgebildeten Fälle zusammenfaßt: Die Fußsohlen bleiben frei oder werden selbst bei schwersten Fällen nur ganz leicht befallen. Ferner ist das normale Gefühl an Kopf (außer Mundgegend), Hals, Schultern und oberer Brust erhalten, ferner am Perineum und in einer Zone, die etwa 5 cm oberhalb und unterhalb der Leistenpartie verläuft. Alle Empfindungsqualitäten, am meisten die Berührungsempfindung, werden betroffen, ohne daß es aber jemals zur kompletten Anästhesie bzw. Analgesie kommt. Eine Störung der Tiefensensibilität ist mit den üblichen klinischen Methoden nicht nachweisbar; die Ataxie der schwer erkrankten, aber eben noch gefähigen Patienten ist durch die Unfähigkeit bedingt, das Zusammenspiel der paretischen Antagonisten zu beherrschen. Mit besonders feinen Methoden gelang es aber SHIMANZONO, ganz leichte Störungen der Tiefensensibilität zu demonstrieren.

Unter der Therapie bilden sich diese eigenartigen Bezirke in der umgekehrten Reihenfolge wieder zurück, d. h. die zuletzt ergriffenen Zonen verschwinden zuerst, der imaginäre Strumpf rollt sich gegen das Fußende wieder auf, manchmal bleiben an Fußrücken und Schienbeinkante noch kleine inselförmige Reste der Hypästhesie für längere Zeit hartnäckig bestehen.

Ein *zweites Charakteristikum* ist die Tatsache der *Intensitätsabnahme der Sensibilitätsstörung von distal nach proximal*. An den zuerst befallenen Gebieten, also Fußrücken und Unterschenkel, ist die Hypästhesie bzw. Hypalgesie am ausgesprochensten, sie nimmt gegen die Grenzzone hin ab, wo sie nicht in einer scharfen Linie abschneidet, sondern ganz allmählich in normale Empfindung übergeht. Das *dritte Charakteristikum*, die völlige Symmetrie der Sensibilitäts-

störungen, bedarf besonderer Betonung, da eine Asymmetrie der sensiblen wie auch der übrigen neurologischen Manifestierungen gegen die Diagnose Beriberi sprechen. Das Bild wird abgerundet durch das Fehlen sensibler Reizerscheinungen und spontaner Schmerzen. Wie bereits erwähnt, ist zwar der Wadendruckschmerz einer der häufigsten und wichtigsten Frühsymptome, er ist aber bedingt durch die Infiltration der Wadenmuskulatur, also kein neuritischer Schmerz. Druckschmerzhaftigkeit der großen Nervenstämme wie bei der Neuritis fehlt; nie ist eine medikamentöse Schmerzbekämpfung bei der Beriberi notwendig.

*Motorik.* Auch die Paresen, die gleichzeitig mit der Hypästhesie in Erscheinung treten, lassen die eben genannten vier Charakteristika der graduellen Entwicklung, der Intensitätsabnahme von distal nach proximal, der Symmetrie und der Abwesenheit von Reizerscheinungen erkennen.

Die motorische Lähmung befällt den Patienten nicht plötzlich, erst besteht subjektiv das Gefühl der *Schwäche in den Beinen*, die Wadenmuskulatur fühlt sich hart und infiltriert an und ist sehr druckempfindlich. Im Lauf einiger Tage, manchmal auch innerhalb 24 Stunden konstatiert man eine leichte Parese der Fußheber, die Fußspitze sinkt nach unten und kann schließlich spontan nur mit Schwierigkeiten oder gar nicht mehr gehoben werden (*Fallfuß*, Abb. 8). Die Infiltration der Wadenmuskulatur schwindet meist rasch, und bei Abwesenheit hydropischer Zeichen erkennt man nun eine Schlaffheit der Beinmuskulatur, die bald in eine deutliche Atrophie übergeht und später so stark werden kann, daß sich die Haut an den Waden in großen Falten abheben läßt. Nicht nur die Fußheber, auch die Antagonisten werden ergriffen, so daß beim Schütteln des Beines der Fuß wie beim Schlottergelenk hin und her pendelt. Meist ist der Patient jetzt eben noch gehfähig, und er zeigt den ausgesprochenen Steppergang, der für das kundige Auge in seinen Anfängen schon bei Beginn der Parese erkennbar ist: Beim Gehen muß der Fuß durch Anheben des ganzen Beines erst vollkommen bis zur Zehenspitze abgerollt werden, so daß von hinten die ganze Fußsohle sichtbar wird (siehe Abb. 9), dann muß durch weiteres Anheben des Beines der herabhängende Fuß nach vorne gebracht werden, wo er mit einem Patsch aufsetzt. Auf der anderen Seite wiederholt sich das Schauspiel. Man gewinnt den Eindruck, als ob der Kranke über ein Schlammfeld gehe und bei jedem Schritt den Fuß mühsam aus dem Morast ziehen müsse. Die Beteiligung der Oberschenkelmuskulatur kündigt sich inzwischen dadurch an, daß der Kranke sich aus der beim Orientalen so beliebten Hocke nicht mehr aufrichten kann. Noch bevor völlige Unfähigkeit zum Gehen und Stehen auftritt, beginnt die *Schwäche der Hände*, die schließlich zur ausgesprochenen *Fallhand* (Abb. 10) und zu enormen Atrophien der Unter- und Oberarmmuskulatur führt. Die Haut des Armes umgibt bei den lange Zeit nicht behandelten Fällen wie eine lose



Abb. 8. Fallfuß bei atrophischer Beriberi.

Hülle das muskelarme Skelet. Daß auch hier Beuger und Strecker in gleicher Weise befallen sind, zeigt sich besonders schön bei Zeitlupenaufnahmen: Die



Abb. 9. Steppergang.

vom horizontal gehaltenen Arm herabhängende Hand schwingt bei leichtem Anstoß wie ein Pendel hin und her. Bei senkrecht nach aufwärts gehaltenem Unterarm klappt die Hand ebenso schlaff nach vorne wie nach hinten. Am resistantesten sind die kleinen Handmuskeln; sie atrophieren zwar auch, so daß eine Affenhand entsteht, zeigen sich aber noch lange beschränkt funktionsfähig, wenn die Hand schon nicht mehr gehoben werden kann. So kommt es, daß bei der Aufforderung zur Dorsalflexion der Hand ein eigenartiges Spreizen der Finger auftritt (Abb. 11), das die Hilflosigkeit nur noch unterstreicht. Die relative Intaktheit der kleinen Handmuskeln und die Beteiligung der Antagonisten der Strecker machen die Handhaltung der Beriberi grundverschieden von der der Radialislähmung. Die dritte Etappe ist die Beteiligung des Rumpfes, erkennbar daran, daß sich der Kranke beim Aufrichten im Bett erst zur Seite dreht und sich dann mühsam hocharbeitet. Spätersinkt



Abb. 10. Fallhand bei atrophischer Beriberi.

der aufgesetzte Patient bei leichtem Anstoß wie eine Puppe nach vorne über bzw. fällt nach hinten auf das Bett zurück. Die Hilflosigkeit ist komplett, der Patient muß gefüttert und gepflegt werden, und doch ist er stets guten Mutes, lacht über seine Unbeholfenheit und ißt mit einem wahren Heißhunger die angebotenen Speisen. Bei weiterem Fortschreiten soll es nach MIURA auch zur Lähmung der Zwerchfell- und Atemmuskulatur kommen können. Bei keinem meiner zahlreichen schweren Fälle war diese Beteiligung ausgesprochen, wenn auch manchmal oberflächliche Atem- und Zwerchfellbewegungen daran denken ließen.

Der schlaffen Parese der Muskulatur entspricht der Nachweis der *Entartungsreaktion*, die nach den systematischen Untersuchungen von MIURA im wesentlichen der graduellen Ausbreitung der Parese parallel geht.

*Reflexe und Hirnnerven.* Ganz zu Beginn der Erkrankung können die Patellarreflexe etwas gesteigert sein, ohne daß

Klonus besteht. Meist findet man aber bereits eine Abschwächung und nach wenigen Tagen Dauer bereits eine komplette Aufhebung der Patellarsehnenreflexe, die von einer Aufhebung der Achillessehnenreflexe begleitet ist. Beim Übergreifen auf die Armmuskulatur verschwinden auch Triceps- und Bicepsreflexe. Babinski und andere Pyramidenzeichen fehlen stets. Mit Ausnahme der bereits erwähnten doppelseitigen Lähmung des Recurrens Nervi vagi bleiben die Hirnnerven meist frei. SCHÜFFNER weist allerdings darauf hin, daß der maskenartige Gesichtsausdruck mancher schwerer Fälle auch auf eine Beteiligung der Facialis schließen läßt. Neuritis retrobulbaris wird in der japanischen Literatur als Beriberi-Folge erwähnt (SHIMANZONO). Einmal unter mehr als 3000 Beriberi-Kranken sah ich eine Blasenlähmung in Form einer Ischuria paradoxa, die post oder propter B<sub>1</sub>-Zufuhr verschwand, niemals eine Mastdarmstörung. Der Liquor zeigt keine charakteristischen Veränderungen.

c) Kombination mit anderen Erkrankungen.

Es ist eine bekannte Eigentümlichkeit der tropischen Krankheiten, daß der zur Behandlung kommende Patient meist an zwei und mehr, vorwiegend infektiösen Erkrankungen leidet. Ganz besonders stark ist diese Eigentümlichkeit bei der Beriberi ausgeprägt. Je genauer man die Beriberi-Patienten durchuntersucht, desto mehr Begleitkrankheiten wird man finden. Zahlenmäßig an erster Stelle steht die Malaria. Der Malariabefall der Beriberi-Kranken von YANG betrug 45%, der eigenen Fälle 41%; nach PLATT und LU begann die Beriberi in 50% mit einer fieberhaften Erkrankung, vorwiegend Malaria. Der Wurmbefall meines Krankengutes betrug 77%, allein 58,8% der Beriberi-Fälle waren Ankylostomträger gegenüber 39,2% eines gleichwertigen, aber Beriberi-freien Materials. Bei einer erheblichen Anzahl wurden 2—6 verschiedene Wurmarten gefunden. Die Häufigkeit des Zusammenstreffens von Beriberi und Infektionskrankheiten, auf die wir später nochmals zurückkommen werden, spiegelt sich umgekehrt in der folgenden Aufstellung des Beriberi-Befalls verschiedener Infektionskrankheiten meiner Klinik in Kanton wider:

Tabelle 1.  
Beriberi-Häufigkeit bei einigen Infektionskrankheiten.

	Gesamtzahlen der Fälle	Davon leiden an Beriberi	Prozentzahl
Patientenzahl 1937 . . . . .	3169	1198	37,8
Malaria tropica . . . . .	1037	462	44,6
Malaria tertiana . . . . .	117	24	20,5
Masern bei Erwachsenen . . . . .	6	5	—
Typhus abdominalis <sup>1</sup> . . . . .	135	90	57,0
Dysenterie <sup>1</sup> . . . . .	59	33	56,0
Croup. Pneumonie <sup>1</sup> . . . . .	43	28	65,0

<sup>1</sup> Material seit Mitte Juni.



Abb. 11. Fallhand bei Aufforderung zur Dorsalflexion.

Über die Kombination der Beriberi mit anderen Avitaminosen ist wenig bekannt. Zu erwähnen sind hier die skorbutischen Erscheinungen, die bei der Segelschiff-Beriberi NOCHTS regelmäßig auftraten. Auch Beziehungen zum Hungerödem werden von NOCHT bei diesen Fällen vermutet. Zeichen einer A-Avitaminose, die in Nordchina öfter beobachtet wird, fanden sich bei meinem Krankengut nicht. CASTELLANI machte darauf aufmerksam, daß in Ländern, in denen Beriberi und Pellagra endemisch sind, Krankheitsfälle beobachtet wurden, die außer den Symptomen der Beriberi Hautveränderungen zeigen, die zum Teil für Pellagra typisch sind, zum Teil aber von einer Art sind, wie sie bei Pellagra gewöhnlich nicht vorkommen und für die CASTELLANI den Namen „Dermo-Beriberi“ vorschlägt. LEHMANN und NIELSON beschreiben einen Beriberi-Fall, der im Anschluß an die Beriberi-Heilung an Pellagra erkrankte.

#### d) Besondere Formen.

**Säuglings-Beriberi.** In Beriberi-Gegenden werden Säuglinge sehr häufig von der Beriberi befallen, in Japan war um die Jahrhundertwende die Säuglings-Beriberi eine der wesentlichsten Ursachen der hohen Säuglingssterblichkeit. Fast ausschließlich wurden aber Säuglinge unter 8 Monate alt befallen (OTHA); beim Kleinkind ist die Beriberi eine große Seltenheit, wie besonders aus den japanischen Statistiken hervorgeht, die Morbiditätsziffer steigt erst wieder nach Abschluß der Pubertätsjahre an.

Haben wir uns bei Besprechung der Erwachsenen-Beriberi immer wieder bemüht, den Leser zu überzeugen, daß die Beriberi-Symptomatologie klinisch außerordentlich typisch gekennzeichnet ist und sich leicht gegen andere Krankheiten abgrenzen läßt, so müssen wir davon die Säuglings-Beriberi ausnehmen. Die Krankheit beginnt beim Säugling mit den uncharakteristischen Erscheinungen aller Ernährungsstörungen: Blässe, Stehenbleiben des Gewichts oder Gewichtsabnahme, häufige Stühle oder Durchfälle, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Krämpfe, Erbrechen und Cyanose. Bei längerem Bestehen treten dann wie beim Erwachsenen die typischen Beriberi-Formenkreise, oft überlagert durch diese Allgemeinerscheinungen, auf: So kennzeichnet sich beim Säugling die neuritische Komponente durch Abnahme der Sehnenreflexe und Schwäche der Beinmuskulatur sowie oft durch die heisere, tonlose Stimme (Aphonie durch Recurrenslähmung). Hydropische Zeichen gesellen sich dazu. Die kardiale Beteiligung zeigt Beschleunigung des Pulses und der Atmung an, auch erhebliche Herverbreiterung läßt sich in den schweren Fällen nachweisen. MACLANGHLIN und ANDREWS haben in Manila über 100 Fälle von Säuglings-Beriberi seziert. Im Vordergrund standen dabei die ödematösen Erscheinungen, ferner fand sich Dilatation des Herzens, besonders der rechte Ventrikel war oft 4—5 mal so groß wie der rechte. Auch die bei der Erwachsenen-Beriberi bekannten degenerativen Veränderungen am Nerven (Vagi, Phrenicus, Extremitätennerven) konnten nachgewiesen werden.

Die Diagnose Säuglings-Beriberi kann, wie aus der Darstellung der Symptomatologie hervorgeht, in den weniger ausgesprochenen Fällen nur dann mit Sicherheit gestellt werden, wenn die stillende Mutter die Zeichen einer floriden Beriberi aufweist. Bei den von mir in Südchina beobachteten Fällen von Säuglings-Beriberi fand ich bei genauer Exploration und Untersuchung der stillen-

den Mutter ausnahmslos Zeichen einer manifesten Beriberi. Es soll zwar auch der Säugling an Beriberi erkranken können, wenn die Mutter keine manifesten Beriberi-Symptome aufweist — OTHA nimmt dies für  $\frac{1}{3}$  aller Fälle von Säuglings-Beriberi an —, aber die Diagnose bleibt hier wohl meist unsicher. Nur zu oft wird in Beriberi-Gegenden eine Säuglings-Beriberi angenommen, wenn unklare Symptome bestehen; es verbergen sich dahinter aber sehr häufig andere Erkrankungen, angefangen von den einfachen Ernährungsstörungen bis zur kindlichen Malaria.

**Segelschiff-Beriberi.** Die Bezeichnung Segelschiff-Beriberi wurde von NOCHT für eine Beriberi-Gruppe geprägt, die in den Jahren vor dem Weltkrieg nicht allzuselten bei Matrosen von Segelschiffen nach langen Seereisen beobachtet wurde, nach dem Weltkriege aber, wohl infolge des starken Rückganges der Segelschiffahrt und der Besserung der sanitären Bedingungen, fast nie mehr beobachtet wurde. Die Krankheit betraf nicht nur Ostasiaten, sondern fast vorwiegend Matrosen norwegischer, deutscher und englischer Nationalität, Angehörige von Polarexpeditionen sowie die Fischerbevölkerung auf entlegenen Inseln. Als Symptome der Krankheit wurden genannt: Bläschenausschlag auf der Zunge, Appetitlosigkeit, Brechreiz, Mattigkeit. Hierzu gesellten sich bald Anschwellung der Knöchel bis zu hochgradigen Ödemen der Beine, des Bauches und der Brust. Auch Kreislaufsymptome wie Kurzatmigkeit, Herzklopfen und Herzerweiterung sind beschrieben. In vielen Fällen war die Krankheit mit Hemeralopie verbunden. Die Patellarsehnenreflexe fehlten in fast allen Fällen, wie bei der Beriberi wurden symmetrische Hypästhesien gefunden, und es bestand Wadendruckschmerz. Seltener waren hochgradige Paresen und Muskelatrophien. Bei einem großen Teil der Patienten waren auch deutliche Skorbuterscheinungen nachweisbar. Die Krankheit verlief im allgemeinen sehr langsam und schleichend, zeigte aber, solange der Kranke sich von der Bordverpflegung des Segelschiffes ernährte, keinerlei Tendenz zur Besserung, während nach Anlaufen eines Hafens die Ernährung mit frischem Proviant, besonders mit Gemüse, sofortige Besserung brachte. Ursache des Vitaminmangels war die Segelschiffskost, die wochenlang aus Dauerproviant, vorwiegend Salzfleisch, Speck, Erbsen, Bohnen, getrocknetem Gemüse und einem ohne Hefe gebackenen Brot bestand. Die Prognose war im allgemeinen gut, wenn rechtzeitig frische Verpflegung beschafft werden konnte, zu weit fortgeschrittene Fälle sind unter Herzinsuffizienzerscheinungen und hochgradigen Ödemen ad exitum gekommen.

Aus den klinischen Symptomen und der Art der zur Erkrankung führenden Kost ist anzunehmen, daß es sich um Beriberi-Erkrankungen handelte, die durch den zusätzlichen Mangel an weiteren Vitaminen, vor allem Vitamin C und A, vielleicht auch B<sub>2</sub>-Komplex, modifiziert waren. In einigen Fällen mögen nach Ansicht von NOCHT auch Beziehungen zum Hungerödem bestanden haben.

**Epidemic dropsy.** Die Krankheit wird fast ausschließlich in Indien beobachtet, und zwar hier vorwiegend bei den Hindus, während Mohammedaner und Europäer viel seltener und auch nur dann erkranken, wenn ihre Ernährung der der Hindus gleichkommt. Wie der Name besagt, tritt die Krankheit oft epidemieweise auf, wie es ja auch für die Beriberi bekannt ist. Die Krankheits-symptome haben viel Gemeinsames mit der hydropischen Beriberi. Neben den extrarenal bedingten Ödemen werden auch Herzererscheinungen wie Herzklopfen,

Dyspnoe bis zur kardialen Insuffizienz genannt, daneben kommen Magen-Darm-Symptome wie Erbrechen, Appetitlosigkeit und Leibschmerzen vor. Neuritische Symptome, Lähmungen, Muskelatrophie, Reflexstörungen sind nicht regelmäßig vorhanden. Besonders abweichend vom Bild der Beriberi sind folgende Symptome: kleinfleckiges Hautexanthem, Glaukom, Blutbrechen und Darmblutungen. Die Erkrankung kann unter den Erscheinungen der Herzinsuffizienz ad exitum führen.

Die Ätiologie der Erkrankung bleibt bis heute ungeklärt. Allgemein wird angenommen, daß es sich nicht um eine Infektionskrankheit handelt, sondern daß die Krankheit nahe Verwandtschaft zur Beriberi aufweist. NOCHT vermutet, daß es sich um eine Kombination von Beriberi und Skorbut handeln kann. In neuerer Zeit wird die Anschauung vertreten, daß neben der B<sub>1</sub>-avitaminotischen Komponente für die Krankheitsentstehung der Genuß eines bestimmten, leicht verderblichen Senföles verantwortlich zu machen sei, das bei der Speisepreparation der von der epidemic dropsy befallenen Bevölkerungsschichten eine große Rolle spielt (MEGAW, BHATTACHARJI und PAUL).

**Experimentelle menschliche Beriberi.** Versuche am Menschen, durch Verabreichung einer Beriberi-erzeugenden Kost die Krankheit experimentell zu erzeugen, sind in Japan in großer Zahl vorgenommen worden (SHIMANZONO). Vom Versuchsbeginn bis zum Manifestwerden der ersten Erscheinungen vergehen meist über 100 Tage, in den Fällen von IWASAKI und SHIGA betrug die Frist 177—322 Tage. Das Krankheitsbild entspricht im wesentlichen der echten Beriberi, insbesondere auch was die symmetrische und sukzessive Ausbreitung der neuritischen Erscheinungen anbelangt. Lediglich in 2 Punkten sind Differenzen festzustellen: Die kardiale Beteiligung ist bei der experimentellen menschlichen Beriberi meist gering, und es wird nie das Vollbild des Shôshin erzielt. Der 2. Punkt betrifft Erscheinungen von seiten des Digestionstraktes: Im Gegensatz zur echten Beriberi, wie SHIMANZONO ausdrücklich betont, finden sich bei der experimentellen menschlichen Beriberi wie bei der experimentellen tierischen Beriberi häufig Appetitmangel, Übelkeit und sogar Erbrechen am Beginn der Erkrankung oder auch im weiteren Verlauf derselben.

#### 4. Pathologische Anatomie.

Zwei deutsche Forscher, SCHEUBE und BÄLZ, sind die Entdecker des anatomischen Substrates der Beriberi. Für die neurologischen Veränderungen sind die mikroskopischen Untersuchungen des deutschen Pathologen DÜRK (1908) auch heute noch der Ausgangspunkt aller pathologisch-anatomischen Forschungen. Nach DÜRK handelt es sich am peripheren Nerven um eine mit lebhafter Kernwucherung einhergehende Entdifferenzierung des Nervengewebes, das zwar eine oberflächliche Ähnlichkeit mit Bindegewebe annimmt, aber latentes Nervengewebe bleibt und jederzeit den Nerven wieder rekreieren kann („Kernstrangfaserbündel“). Im Gegensatz zur traumatischen Neurodegeneration verlaufen die Prozesse bei der Beriberi unaufhaltsam zentripetal. Peroneus und Radialis sind bevorzugt, auch Phrenicus und Vagus können befallen sein, doch läßt sich nie eine bestimmte Reihenfolge nach der Schwere des Falles feststellen. In allen untersuchten Fällen fanden sich auch Rückenmarksveränderungen, angefangen von leichtester Altera-

tion der feineren Struktur der Ganglienzellen bis zur symmetrischen Sklerose der beiden Hinterstränge. Auch frische umschriebene Blutungen in der grauen Substanz kommen fast konstant vor.

Den Veränderungen am Kreislauf hat WENCKEBACH seine Monographie über das Beriberi-Herz gewidmet. Der grobanatomische Befund am Herzen zeigt bei den im Shôshinzustand verstorbenen Patienten ein in allen Richtungen erweitertes rechtes Herz mit einem stark ausgebuckelten Conus arteriosus und ein relativ klein gebliebenes linkes Herz. Die proximalen Venen und die Leber bieten das Bild stärkster Überfüllung („Stausee vor den Toren des rechten Herzens“). Mikroskopisch findet sich eine Dehnung und Lockerung des Herzmuskelgewebes sowie eine als Sarkoplasmolyse (DÜRK) oder Sarkolyse bezeichnete Quellung und Verflüssigung der Muskelfasern. Oft sind dabei 2 und mehr Kerne in einem Faserschlauch vorhanden.

Von allen Autoren wird betont, daß sowohl das Kernstrangfaserbündel am Nerven wie die Sarkolyse zwar außerordentlich charakteristisch, aber doch nicht absolut spezifisch für die Beriberi seien insofern, als ähnliche Veränderungen auch bei anderen Krankheitszuständen gefunden werden können.

Was die Befunde an den übrigen Organen betrifft, so zeigt sich in vielen Fällen ein hochgradiges Ödem des gesamten Gewebes und Flüssigkeitsansammlung in den großen Körperhöhlen. Bei länger bestehender Kreislaufschädigung sind an den inneren Organen die Zeichen venöser Stauung vorhanden; die Lungen sind gebläht, oder es besteht Lungenödem. Die Skelettmuskulatur zeigt mikroskopisch einen kolossalen Kernreichtum bei gut erhaltener Faser, manche Fasern sind geradezu von vollkommenen Schläuchen äußerst dicht liegender, großer, bläschenförmiger Kerne eingehüllt (Sarkolemmkernproliferation). Nach CANNON sind auch Befunde an den inneren Drüsen nicht selten; die LANGERHANSschen Inseln erscheinen hypertrophisch. Der Thymus ist nicht zurückgebildet und bei plötzlichem Tode infolge Beriberi vergrößert. Die Nebennieren zeigen sowohl in der Rinde wie im Mark Rundzelleninfiltrate um die Gefäße. Nach MARBURG sind allerdings die Nebennieren ebenso wie Tuber cinereum unverändert, während die Apophyse einen Schwund der basophilen Elemente, und zwar der kleineren aufweist.

## 5. Pathologische Physiologie.

### I. Kausale Genese.

Die älteren Theorien, die Beriberi-Genese auf infektiöser, klimatischer, miasmatischer oder toxischer Grundlage zu erklären, nehmen in früheren Abhandlungen einen breiten Raum ein. Wir werden sehen, daß es sich hier um ausgezeichnete Beobachtungen am Krankenbett handelt, deren Deutung zwar falsch war, die aber im Rahmen der modernen Erkenntnis ihre volle Bedeutung behalten. Es erübrigt sich — auch wenn selbst in neuester Zeit gelegentlich immer wieder ein spezifischer Erreger der Beriberi beschrieben wird (ANDRÉ, CANNON) —, auf das Für und Wider dieser Theorien einzugehen, da wir aus tausendfältiger Erfahrung wissen, daß die Beriberi eine B<sub>1</sub>-Mangelkrankheit ist.

Der nächste Schritt zur Definierung der Krankheit wäre somit — so sollte man annehmen — eine genaue zahlenmäßige Festsetzung des B<sub>1</sub>-Umsatzes beim Gesunden und beim Beriberi-Kranken sowie die Bestimmung einer Grenzzahl,

die die Trennung vom Gesunden und Kranken charakterisiert. Aber abgesehen davon, daß trotz genauer Bestimmungsmethoden für das B<sub>1</sub>-Vitamin und die Co-Carboxylase in fast allen Substraten der Umsatz und der Verbleib des Vitamins im Organismus noch völlig unklar ist, würde die Kenntnis einer solchen Zahl für das Verständnis der Klinik der Beriberi wenig bedeuten, da die Beriberi-Entstehung beim Menschen nicht einfach durch die Unterschreitung einer Mindestgrenze der B<sub>1</sub>-Versorgung zu erklären ist. Das geht bereits aus der längst bekannten Tatsache hervor, daß es im Gegensatz zum Tier in einer Gruppe gleich ernährter Menschen nur bei einem Teil derselben zum Ausbruch der Beriberi und dann auch in verschiedenem Grade kommt und daß es ferner bisher noch nicht gelungen ist, bei der sog. „experimentellen menschlichen Beriberi“ durch eine selbst monatelang durchgeführte B<sub>1</sub>-arme Ernährung das Vollbild der Beriberi-Krankheit zu erzeugen.

Befunde aus dem Tierversuch weisen uns den Weg zur Deutung dieser auffälligen Beobachtungen: Obwohl es bei einem geeigneten Versuchstier mit Regelmäßigkeit gelingt, durch eine B<sub>1</sub>-arme Nahrung Beriberi hervorzurufen, sind zahlreiche Momente bekanntgeworden, die den Eintritt der Krankheit zu beschleunigen vermögen und die zu dem Schluß führten, daß der B<sub>1</sub>-Bedarf des tierischen Organismus keine konstante Größe darstellt. So geht der B<sub>1</sub>-Verbrauch der umgesetzten Kohlehydratmenge parallel (ABDERHALDEN), Fette wirken B<sub>1</sub>-sparend, bei Steigerung des Gesamtstoffwechsels durch Thyrosinzufuhr steigt auch das B<sub>1</sub>-Bedürfnis (COWGILL und PALMIERI). Erhöhte Außentemperatur (KLIGGER, GEIGER und MILLER), Gravidität und Lactation (SURE, EVANS und BUR) verursachen ebenfalls vermehrten B<sub>1</sub>-Verbrauch.

Von weit höherer — ja wie wir sehen werden — von grundsätzlicher Bedeutung sind diese akzessorischen Umstände für den Menschen. *Nach den klinisch gewonnenen Beobachtungen entsteht die Beriberi beim Menschen auf Grund folgender Faktoren:*

**I. Ex alimento.** Der Typus der von der Beriberi befallenen Bevölkerungsschichten ist die Kulimahlzeit, d. h. die Kost der städtischen arbeitenden Bevölkerung, der Minderbemittelten und der Soldaten der Reisländer. Ihre Grundlage ist der seiner Vitaminschicht beraubte polierte Reis, der im Gegensatz zum Landreis (wenig polierter Reis) nicht nur das beliebteste, sondern auf Grund seiner unbeschränkten Lagerungsfähigkeit auch das billigste Nahrungsmittel darstellt. Die Kulikost ist calorisch vollwertig. Nach den Untersuchungen des deutschen Physiologen BASLER in Kanton ist die calorische Zusammensetzung der Kulimahlzeit wie folgt: Eiweiß 217,2 cal (483,8), Fett 158,1 cal (520,8), Kohlehydrate 2255,0 cal (2050,0). Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die entsprechenden Werte beim deutschen Arbeiter. Der Vergleich, bei dem berücksichtigt werden muß, daß das Gewicht des chinesischen Kulis meist 50 kg nicht überschreitet, zeigt neben der calorischen Vollwertigkeit den prozentual höheren KH-Anteil und den niedrigeren Fettgehalt, beides Bedingungen, die nach den Ergebnissen des Tierversuches einen erhöhten B<sub>1</sub>-Bedarf bedingen.

Es ist wiederholt versucht worden, den B<sub>1</sub>-Gehalt dieser Kost zu berechnen. So ist COWGILL an Hand der in der Literatur niedergelegten Berichte über große Beriberi-Epidemien zu einem Wert von unter 0,25—0,5 mg B<sub>1</sub> pro Tag gekommen. Zu ähnlichen Werten gelangten PLATT und LU.

Wohlgermerkt handelt es sich bei diesen Zahlenangaben *nicht* um die Bestimmung des B<sub>1</sub>-Mindestbedarfes des Menschen, wie öfter irrtümlicherweise angenommen wird. COWGILL selbst spricht von einer „border line diet“, d. h. einer Kost, bei der Beriberi auftreten kann, aber nicht muß. Der gesunde Reisesser ist bei dieser Kost voll arbeitsfähig. Eigene Berechnungen bei chinesischen Soldaten mit Hilfe der COWGILLSchen Formel zeigten mir, daß diese Grenze sogar noch wesentlich tiefer liegen kann, ohne daß Gesundheitsstörungen beobachtet werden.

Ich wage sogar den Satz auszusprechen, daß es bei der mehr oder weniger frei gewählten Kost des „Kulis“ — extreme Fälle B<sub>1</sub>-armer Kost (z. B. in Gefängnissen) abgesehen — nicht zur Beriberi kommt, solange der Proband gesund und die äußeren Verhältnisse günstig sind.

Die B<sub>1</sub>-Armut der Nahrung und der durch den hohen KH-Gehalt verursachte Mehrbedarf bedingen im allgemeinen erst jenen Grenzzustand, in dem fast jeder Kuli lebt und gedeiht, bei dessen geringster Störung aber der Krankheitsausbruch unvermeidlich ist. Und diese krankheitsauslösende Störung hat in den meisten Fällen nichts mit der Besonderheit seiner Nahrung etwas zu tun.

**2. Der auslösende Faktor.** Verfolgt man genau die Anamnese des Kranken, so steht am Anfang seiner Beriberi in den meisten Fällen ein Ereignis, das ihm oft den Beginn der Krankheit genau zu datieren erlaubt. Oft ist es ein Fieberanfall oder ein anstrengender Marsch. In anderen Fällen ergibt der objektive Befund die Zeichen für das Vorliegen einer zweiten Krankheit; besonders wenn man durch systematische Blut- und Stuhluntersuchungen und Röntgendurchleuchtungen danach forscht, wird man von der Ausbeute geradezu erschüttert. Nur bei einer kleineren Zahl von Kranken ist der Beginn ein schleichender ohne erkennbaren äußeren Anlaß. Die Zusammenhänge zwischen der Beriberi-Entstehung und diesen Begleitumständen erscheinen dem behandelnden Arzt besonders in folgenden Fällen zwingend:

a) *Infektionskrankheiten.* An erster Stelle steht hier als zahlenmäßig häufigste Erkrankung der Tropen und Subtropen die Malaria. Immer wieder lesen wir in der Krankengeschichte, daß die Beriberi nach dem 1., 2. oder 3. Fieberanfall einsetzte. PLATT und GIN erwähnen, daß beinahe 50% der Patienten den Beginn ihrer Symptome auf einen kurzen Fieberanfall zurückführen. Die Prozentzahlen anderer Autoren für den Malariabefall Beriberi-Kranker liegen etwa in gleicher Höhe (z. B. YANG 43%, SCHRETZENMAYR 41%). Die Zusammenhänge gehen noch klarer aus einer Statistik über fast 2000 Fälle meiner Klinik hervor, die den Verlauf der Malaria- und der Beriberi-Kurve zeigt (Abb. 12). Dem Herbstgipfel der Malaria entspricht in fast allen Einzelheiten die Beriberi-Kurve. Die Prozentzahlen sind beim Typhus abdominalis noch höher (siehe Statistik S. 347). Es folgen Ruhr, Pneumonie, aber auch chronische Infektionen wie Kala-Azar und Tuberkulose und selbst banale Infektionen wie die Angina.

Obwohl im einzelnen noch der direkte Nachweis aussteht, müssen wir uns den Mechanismus dieser die Beriberi-Krankheit auslösenden Ursachen in der Weise vorstellen, daß das Fieber bzw. die dadurch erhöhte Stoffwechsellätigkeit ein Mehr an B<sub>1</sub>-Vitamin verbraucht, das von dem Organismus nicht zur Verfügung gestellt werden kann. Es ist interessant, daß PLATT bei den Fällen, deren Brenztraubensäurespiegel durch B<sub>1</sub>-Zufuhr normalisiert werden konnte,

einen Wiederanstieg des Zwischenproduktes bei zufällig auftretenden Fieberattacken beobachten konnte und damit indirekt den Nachweis für den Zusammenhang zwischen dem erhöhten  $B_1$ -Verbrauch und Fieber erbrachte.

b) *Muskeltätigkeit*. Körperliche Betätigung verstärkt und beschleunigt die Beriberi-Symptome, umgekehrt können leichte Beriberi-Symptome nach Bettruhe ohne Änderung der Kost verschwinden. Nicht selten hören wir von Soldaten, daß die Beriberi im Anschluß an einen anstrengenden Marsch aufgetreten ist. Ich habe wiederholt die militärischen Stellen in China — allerdings vergebens — auf die Notwendigkeit der Beriberi-Prophylaxe beim gesunden Soldaten aufmerksam gemacht mit dem Hinweis, daß allein schon nach einer längeren Marschleistung Anfälle von Beriberi beobachtet wurden.

Auch hier scheint die Ursache ein erhöhter  $B_1$ -Verbrauch des Körpers zu sein. INAWASHIRO und HAYASAKI haben den Einfluß der Muskelarbeit auf die Beriberi einer eingehenden Studie unterzogen und festgestellt, daß die Erholung nach Muskelarbeit, gemessen am Respirationsvolumen und  $O_2$ -Verbrauch, beim Beriberi-Kranken sich verzögert, daß der Milchsäurewert wesentlich erhöht ist, nach Muskelarbeit schneller ansteigt und langsamer als beim Normalen zum Ausgangswert zurückkehrt. Auch bei der Muskelarbeit fand PLATT unter den oben geschilderten Bedingungen eine Erhöhung des Brenztraubensäurewertes.

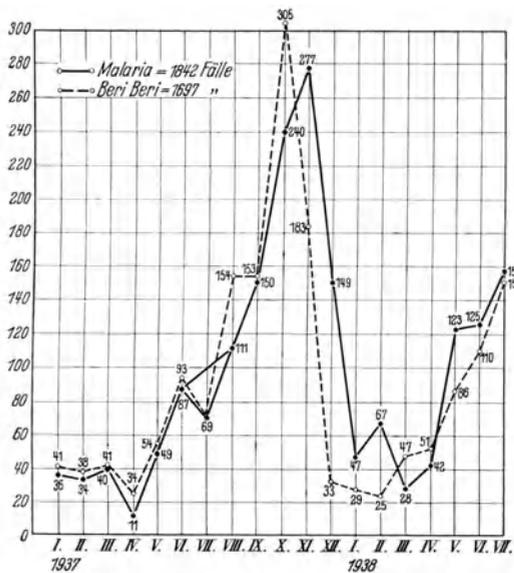


Abb. 12. Malaria- und Beriberi-Neuaufnahmen in die Med. Klinik der Militärärztlichen Akademie Kanton vom Januar 1937 bis Juli 1938.

c) *Klima*. Die alte Theorie der klimatischen Genese der Beriberi ist auch heute noch im Fernen Osten so tief verwurzelt, daß im südchinesischen Heer immer noch Verschickungen der erkrankten Soldaten in höher gelegene Gebiete, zum Teil mit gutem therapeutischen Erfolg, vorgenommen wurden. In der Tat fällt der Hauptgipfel der Beriberi fast überall in die Zeit des feuchtheißen Klimas, das in der Niederung am ausgeprägtesten ist. Allerdings liegt in dieser Zeit auch der Gipfel der Malaria, deren Rolle wir bei der Beriberi-Entstehung bereits besprochen. Aber auch aus der abgebildeten Kurve (Abb. 12) geht hervor, daß die Beriberi-Frequenz vor der Malaria steil abfällt; da dieses Absinken mit dem Einsetzen der trockenen und kühleren Witterung zusammentrifft, ist es durchaus möglich, daß hier Zusammenhänge mit dem stets in schroffster Weise auftretenden Monsun- und Klimawechsel bestehen. Die Hitze oder die Feuchtigkeit an sich dürfte wohl kaum einen Mehrverbrauch an  $B_1$ -Vitamin bedingen. Der Einfluß des Klimas liegt auf einer anderen Linie: Die Störung des Allgemeinbefindens sowie der körperlichen (und seelischen) Erholung ist selbst für die

Eingeborenen in der feuchtheißen Zeit so groß, daß z. B. in Kanton Tausende von Menschen die Nacht vor den Häusern auf dem Straßenpflaster zubringen, auf dem sie einigermaßen Schlaf finden. Wer selbst wochenlang auf den Betonfliesen des Daches oder des Moskitokäfigs Schlaf suchen mußte und am Tage des Monsunwechsels zum ersten Male wieder richtig im Bett schläft, weiß, wie sehr die körperliche Leistungsfähigkeit durch die Störung der Erholung in diesem Klima leidet. Der Einfluß des Klimas auf die Beriberi-Genese wird somit in einer Akzentuierung derjenigen Bedingungen zu suchen sein, die wir im Abschnitt b bei Besprechung der Rolle der Muskelarbeit kennengelernt haben.

d) *Wurmbefall*. Die Wurminfektion der Beriberi-Kranken speziell mit Ankylostoma ist erstaunlich hoch. 59% der Beriberi-kranken Soldaten in Kanton waren Ankylostomaträger, d. h. der Befall war fast doppelt so hoch wie der der Beriberi-freien Fälle. Nicht selten hört man vom Patienten, daß vor Auftreten der Beriberi-Symptome unbestimmte Magen-Darm-Symptome bestanden, die man in Verbindung mit dem Nachweis starken Ankylostomabefalls nur als den Ausdruck einer Hakenwurminfektion deuten kann. Der Einfluß der Wurmerkrankungen bei der Beriberi-Entstehung ist zum Teil wohl derselbe wie bei den anderen Infektionen, zum Teil dürfte hier aber der Umstand eine Rolle spielen, daß es bei der Ankylostomiasis zu einer Schädigung oder sogar Zerstörung des Dünndarmepithels kommt, also gerade jenes Darmabschnittes, in den die B<sub>1</sub>-Resorption verlegt wird. Ob dieser Mechanismus der verminderten B<sub>1</sub>-Resorption, der auch für die nach Ruhr und anderen Darmerkrankungen auftretende Beriberi zutreffen kann, eine große Rolle spielt, bedarf allerdings noch der Klärung. Es ist auffallend, daß es nur schwer gelingt, einen durch Ankylostomiasis komplizierten Fall von Beriberi durch parenterale B<sub>1</sub>-Gaben ohne Wurmbabtreibung zu heilen, eine Erfahrung, die mehr zugunsten des erhöhten B<sub>1</sub>-Verbrauches als der verminderten B<sub>1</sub>-Resorption spricht.

e) *Gravidität und Lactation*. Obwohl die Kulifrau oft ebenso schwer arbeiten muß wie der Mann, ist die Beriberi bei der Frau, wie auch japanische Statistiken zeigen, wesentlich seltener als beim Mann. Gravidität und Lactation dagegen lösen häufig die Beriberi aus (SHIMANZONO), offensichtlich auf Grund des hierdurch bedingten B<sub>1</sub>-Mehrverbrauches.

Überblicken wir diese klinischen Beobachtungen, so kommen wir zu der Überzeugung, daß die Beriberi des Menschen in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle als das Produkt zweier Faktoren entsteht, dem Ernährungsfaktor als der *conditio sine qua non* und dem akzessorischen, auslösenden Faktor, der sich seinerseits meist wieder aus mehreren, sich gegenseitig addierenden Komponenten zusammensetzt. Wir können in Anlehnung an Vorstellungen und Bezeichnungen der modernen Kreislaufpathologie den Faktor I im wesentlichen gleichsetzen mit dem Begriff der Versorgung, den Faktor II mit dem des Bedarfes, und so die Beriberi-Krankheit definieren als den Ausdruck einer Diskrepanz zwischen B<sub>1</sub>-Versorgung und B<sub>1</sub>-Bedarf. Diese uns vertraute Betrachtungsweise wird uns nicht nur das Verständnis für die Klinik der Beriberi erleichtern, sondern uns auch in unserem therapeutischen und prophylaktischen Vorgehen auf bisher wenig beachtete Möglichkeiten und Notwendigkeiten hinweisen.

## II. Formale Genese.

Die unterschiedlichen Bilder der einzelnen Formenkreise der Beriberi gaben von jeher Veranlassung zu Versuchen, ihren formalen Entstehungsmechanismus zu ermitteln. Am weitesten sind die Verhältnisse beim Shôshin durch die eingehenden klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen von WENCKEBACH geklärt. Nach ihm äußert sich die primäre Schädigung des Herzens als Verlust des Tonus und der Kontraktionskraft des gesamten Herzens, bedingt durch Wasserretention und Quellung der quergestreiften Muskulatur oder, wie MEBIUS sich ausdrückt, durch eine Störung in der normalen Zusammensetzung der Kolloide der contractilen Substanz. Auf der Höhe der Erkrankung gibt der weniger resistente rechte Ventrikel dem intrakardialen Druck mehr nach als der linke, es kommt so zum typischen Bild der reinen rechtsseitigen Insuffizienz mit enormer Venendrucksteigerung und Überfüllung des rechten Teils des Kreislaufs, während das linke Herz trotz gleichartiger Schädigung noch ausreichend funktionstüchtig bleibt. Dieser zentrale Mechanismus wird nach AALSMEER noch verschärft durch die gleichzeitig nachweisbare periphere Gefäßerschaffung.

Für die neuritischen Symptome kennen wir zwar in den von SCHEUBE zuerst festgestellten Strukturveränderungen an den peripheren Nerven die anatomische Grundlage. Völlig unklar ist aber die Ursache für die eigenartige Ausbreitung der neuritischen Erscheinungen, wie wir sie im klinischen Teil schilderten. Man könnte annehmen, daß jeweils die am weitesten von ihrem nutritiven Zentrum entfernten Nervenfasern am frühesten und stärksten erkranken, so daß jenes für die Beriberi typische Ansteigen der Lähmung von der Peripherie zum Zentrum zustande käme. Dagegen spricht aber u. a. vor allem die Tatsache, daß gerade an den Fußsohlen die Berührungsempfindung selbst in den schwersten Fällen erhalten bleibt. Betrachtet man das Bild der systematischen und stets symmetrischen Entwicklung der motorischen und sensiblen Lähmungen, so kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß für die Steuerung ihrer Ausbreitung ein zentralnervöser Mechanismus ausschlaggebend sein muß (PETTE); in der Tat werden auch beim Menschen pathologisch-anatomisch neben den Läsionen der peripheren Nerven fast stets solche im Zentralnervensystem gefunden, ohne daß allerdings sichere Beziehungen zum klinischen Bild hergestellt werden könnten. Versuche, das Problem nicht von der anatomischen, sondern von der funktionellen Seite anzugehen, gehen auf die Beobachtung von MINZ zurück, daß bei Reizung des ausgeschnittenen Nerven eine Acetylcholin aktivierende Substanz frei wird, die mit Vitamin B<sub>1</sub> identisch ist. Ein weiterer Ausbau dieser Versuche durch KUHN, WIELAND und HÜBSCHMANN, v. MURALT, WACHOLDER, BRIEM u. a. führten zu der Auffassung, daß das Vitamin B<sub>1</sub> eine Leistungssteigerung der Nerven mit Hilfe der Aktivierung des Acetylcholins verursacht und vielleicht sogar direkt in die Weiterleitung der Erregung (stoffliche Übertragung der Erregung) eingeschaltet ist.

Die Entstehung des Ödems bei der Beriberi ist nur insoweit geklärt, als sowohl klinischer Befund wie Versuche am Menschen (YAMAGUCHI) für seine extrarenale Genese sprechen. Trotz der Ähnlichkeit der hydropischen Form der Beriberi mit der Ödemkrankheit handelt es sich, wie SCHITTENHELM darlegt, um grundsätzlich verschiedene Erkrankungen. LUCKNER hat in neuerer Zeit, ausgehend von Tierversuchen amerikanischer Autoren über das Hungerödem, wieder auf

die Parallelen zwischen Hungerödem und Beriberi-Ödem hingewiesen sowie an Albinoratten durch eine gleichzeitig B<sub>1</sub>- und eiweißarme Kost Krankheitsbilder erzeugt, die der hydropischen und kardiovaskulären Form der menschlichen Beriberi außerordentlich ähneln. Er zieht daraus den Schluß, daß als Ursache des Beriberi-Ödems, ebenso wie die des Hungerödems, eine Unterernährung mit biologisch minderwertigem Eiweiß anzusehen ist und daß auch für die Entstehung des kardiovaskulären Symptomenkomplexes der Beriberi das Zusammenwirken einer B<sub>1</sub>- und eiweißarmen Kost nötig ist. Nun ist allerdings der Eiweißgehalt der Kulimahlzeit, wie wir sahen, gering, ein großer Teil ist zudem Pflanzeneiweiß, aber der aus dem Tierversuch gewonnenen Theorie LUCKNERS steht eindeutig das klinische Experiment gegenüber, daß sich im Gegensatz zum Hungerödem das Beriberi-Ödem durch die heute verwendeten hochkonzentrierten B<sub>1</sub>-Präparate prompt in wenigen Tagen beseitigen läßt, ohne daß man an der Diät eine Änderung vorzunehmen braucht. Eine Ausschwemmung von 3—4 l am Tag nach der 1. Betaxinjektion ist die Regel. Noch klarer zeigt sich die untergeordnete Rolle der eiweißarmen Kost beim kardialen Symptomenkomplex, dessen gefährlichster Zustand sich durch 5—10 mg Vitamin B<sub>1</sub> intravenös entweder sofort oder doch im Laufe eines Tages beseitigen läßt. Wir müssen somit an der primären Bedeutung des B<sub>1</sub>-Mangels auch für den hydropischen und kardiovaskulären Symptomenkomplex der Beriberi festhalten. Die interessanten Beobachtungen von LUCKNER geben aber Anlaß zu der Überlegung, ob nicht etwa der B<sub>1</sub>-Mangel durch Störungen im intermediären Eiweißstoffwechsel Bedingungen schafft, wie sie primär beim Hungerödem auf Grund der Ernährung mit minderwertigem Eiweiß vorliegen. Untersuchungen in dieser Richtung wären sicher aussichtsreich.

Die neuen Erkenntnisse über die Störung des intermediären Kohlehydrat-haushaltes bei der Beriberi haben den Theorien über die formale Genese eine neue Richtung gegeben, ohne daß man allerdings zunächst über Hypothesen hinausgekommen wäre. Es werden der Reihe nach die verschiedensten Stoffwechselprodukte bzw. ihre anormale Anhäufung als die eigentlichen Urheber der Krankheitserscheinungen angeschuldigt. So führen INAWASHIRO und HAYASAKA die klinischen Erscheinungen der Beriberi auf eine Vergiftung durch Milchsäure zurück, die nach ihren Beobachtungen sowohl lokal in der Muskulatur wie im Blut bei der Beriberi angehäuft ist. Nach VOGT MØLLER ist daran zu denken, daß die Beriberi-Symptomatologie durch die von ihm nachgewiesene Methylglyoxalansammlung in dem Gewebe des Beriberi-Kranken verursacht werde, zumal die Methylglyoxalvergiftung in mancher Beziehung an die experimentelle Beriberi erinnere. Allerdings beobachtete ARYAMA keine Wirkung intravenös injizierten Methylglyoxals beim Kaninchen. PLATT diskutiert die Bedeutung der Brenztraubensäurebefunde für die Symptomatologie der Beriberi und berührt dabei dasjenige Problem der formalen Genese, das noch völlig ungelöst ist, wieso es nämlich kommt, daß der B<sub>1</sub>-Mangel in dem einen Fall mehr die neuritischen, in dem anderen die kardialen bzw. hydropischen Erscheinungen hervortreten läßt. Nach seiner Auffassung sind es die „akzessorischen“ Faktoren, also jene Umstände, die wir als auslösende und akzentuierende Ursachen kennengelernt haben, die nicht nur den Brenztraubensäurespiegel, sondern auch das klinische Bild zu modifizieren vermögen. Meiner Ansicht nach dürfte auch die

Schnelligkeit, mit der das B<sub>1</sub>-Defizit über den Organismus hereinbricht, die klinische Betonung des einen oder anderen Beriberi-Formenkreises modifizieren, indem dem Organismus längere oder kürzere Zeit zu Gegenregulationen und Umstellungen bleibt. Es wird aber noch weiterer Erfahrungen über die intermediären Stoffwechselstörungen der Beriberi bedürfen, bevor wir erkennen können, warum uns diese eigenartige Krankheit einmal als schweres Herzleiden, einmal als Lähmung, ein drittes Mal als Wassersucht entgegentritt und doch durch ein und dieselbe Ursache, den B<sub>1</sub>-Mangel des Organismus, bedingt ist.

### 6. Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Diagnose der Beriberi gründet sich ausschließlich auf klinische Symptome, während Bestimmungen des B<sub>1</sub>-Gehaltes des Blutes oder Urins heute noch keine diagnostischen Schlüsse erlauben. Auch die Bestimmung der BBS. und der Brenztraubensäure ist, da diese Substanzen nur in einem Teil der Fälle vermehrt sind und auch bei anderen Erkrankungen gefunden wurden, in zweifelhaften Fällen nicht verwertbar. Für die Diagnose ausschlaggebend ist der neurologische Befund, insbesondere die aus der Anamnese sich ergebende sukzessive Ausbreitung der neurologischen Symptome und die Symmetrie der sensiblen, motorischen und Reflexstörungen. Für die Diagnose hydropischer Beriberi und kardialer Beriberi ist der objektive Nachweis der neuritischen Veränderungen unerlässlich, es gibt kein Beriberi-Herz und keine avitaminotische Wassersucht ohne neuritische Beriberi; lediglich bei ganz akut einsetzenden Shôshinzuständen kann der neurologische Befund 1–2 Tage nachhinken.

MEYERS weist darauf hin, daß sich unter gewissen Voraussetzungen der AALSMEERSche Adrenalinversuch sowie der VOLHARDSche Wasserversuch für die Diagnose der Beriberi verwerten lassen.

Bei der Differentialdiagnose der neuritischen Form der Beriberi scheidet Neuritis und Polyneuritis wegen der völlig verschiedenen Ausbreitung, der Asymmetrie der Lähmungen und der Schmerzhaftigkeit aus. Symmetrische Beinlähmungen nach Diphtherie mögen eine gewisse Ähnlichkeit aufweisen; es fehlt hier aber der Steppergang, und gleichzeitig bestehende Gaumen- und Akkommodationslähmung weisen hier meist auf die diphtherische Genese hin. Der Polio-myelitis acuta anterior ist im Gegensatz zur Beriberi außer der Asymmetrie der plötzliche Beginn der Lähmungen eigen (Morgenlähmung). Recht schwierig kann die Differentialdiagnose gegenüber der Neurolues, besonders der beginnenden Tabes sein, bei der keine deutlichen Papillenstörungen bestehen. Gemeinsam ist ihr mit der atrophischen, auf die Beine beschränkten Beriberi die Areflexie und die Schaffung der Beinmuskulatur. Bei der Häufigkeit der Lues in Beriberi-Gegenden sind die Luesreaktionen zur Differentialdiagnose nur mit Vorsicht verwertbar. Sehr deutlich dagegen ist der Unterschied im Gang und in der Beinhaltung, wie sie die Abb. 13 und 14 demonstriert. Ausgesprochene Spitzfußstellung spricht stets für die Beriberi. Die Hysterie, die bei chinesischen Soldaten nicht selten beobachtet wurde, trug in ihren Erscheinungsformen vorwiegend die Züge der jedem Chinesen bekannten Beriberi. Bei dieser hysterischen Abasie, die von anderen hysterischen Stigmata begleitet war, demonstrierten die Soldaten in Anlehnung an den Steppergang einen Gang mit gebeugten Knien und bewiesen schon allein dadurch die Intaktheit ihrer Beinmuskulatur. Es

ist einem Gesunden selbst bei genauester Kenntnis der Einzelheiten überhaupt unmöglich, den Steppergang zu imitieren, da eine gleichzeitige Entspannung der Agonisten und Antagonisten nicht gelingt. Der neurasthenische Symptomenkomplex, besonders die Vasoneurose, kann subjektive Bilder aufweisen, die an die eben beginnende Beriberi erinnern. Wer die Beriberi kennt, wird die Entscheidung leicht treffen: Beim Neurastheniker findet sich Vielheit der Beschwerden, beim Beriberi-Kranken Eintönigkeit und Bestimmtheit der Klagen; bei jenem stehen die unbestimmten Parästhesien und Schmerzen im Vordergrund, für diesen ist die in bestimmter Folge sich ausbildende Hypästhesie und motorische Lähmung charakteristisch. Die hydropischen und kardialen Formen der Beriberi sind fast immer gegenüber den gleichen Erscheinungsbildern anderer Erkrankungen durch den gleichzeitigen Nachweis des neuritischen Komplexes



Abb. 13 und 14. Fußstellung bei tabischer Areflexie und bei Beriberi-Areflexie.

abgrenzbar. Lediglich bei den seltenen Fällen des ganz plötzlich einsetzenden Shôshinzustandes können neurologische Symptome zunächst fehlen. Und doch ist hier die sofortige Diagnose wegen der lebensrettenden intravenösen  $B_1$ -Zufuhr wichtig. Wer einmal einen Shôshinpatienten gesehen hat, vergißt das Bild nicht wieder. Nur der Angina pectoris-Anfall gleicht ihm an Heftigkeit. Die Symptome der Rechtsherzinsuffizienz, besonders die starke Füllung der Venen, sowie das Hinundherwälzen der Patienten im Bett unterscheiden den Zustand von dem des Angina pectoris-Patienten, der im Anfall jede stärkere Bewegung meidet. Das Hungerödem gleicht in vielem der hydropischen Beriberi, bei jenem finden wir jedoch Bradykardie und *keine* neuritischen Symptome, bei dieser Tachykardie und die bekannten neurologischen Erscheinungen.

### 7. Prognose.

Nur bei einem geringen Prozentsatz aller Beriberi-Fälle, nämlich im Shôshin, ganz selten bei der Lähmung der Atemmuskulatur, ist der  $B_1$ -Mangelzustand direkte Todesursache. Ohne Behandlung enden die meisten Shôshinfälle tödlich, nur wenige Kranke wurden in der Ära vor Herstellung der hohen  $B_1$ -Konzentrate gerettet. Bei den anderen Beriberi-Formen ist der letale Verlauf Folge einer

mit der Lähmung in Verbindung stehenden interkurrenten Erkrankung, besonders Pneumonie, Tuberkulose, Decubitus. Zahlreiche unbehandelte Fälle leben jahrelang, indem sie je nach Jahreszeit und Beschaffenheit der Nahrung zeitweise mehr, zeitweise weniger Erscheinungen aufweisen. Seit Einführung der hochkonzentrierten B<sub>1</sub>-Präparate wird die Krankheit völlig beherrscht. Todesfälle im Shôshin sind seltener und kommen nur vor, wenn der Patient entweder zu spät der Behandlung zugeführt wird oder die Begleitkrankheit, besonders Pneumonie und Empyem, die Prognose trübt. Alle übrigen Erscheinungsformen der Beriberi sind ohne Ausnahme durch entsprechende Therapie völlig heilbar, und es gehört zu den glücklichsten Erfahrungen des in den Tropen lebenden Arztes, zu sehen, wie durch seine Therapie völlig Gelähmte ihre Bewegungs- und Arbeitsfähigkeit erlangen, Ödeme vom Umfang nephrotischer Ödeme in kurzer Zeit ausgeschwemmt werden und Herzen von der Größe des Cor bovinum ihre normale Form erhalten.

### 8. Therapie und Prophylaxe.

Die Erkenntnis, daß die Beriberi-Entstehung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht allein auf einer B<sub>1</sub>-armen Ernährung, sondern auf 2 Faktoren — der Diskrepanz zwischen B<sub>1</sub>-Versorgung und B<sub>1</sub>-Bedarf — basiert, ist von grundsätzlicher Bedeutung für eine rationelle Therapie und die Prophylaxe. Die erste therapeutische Handlung ist also, abgesehen von den bedrohlichen kardialen Fällen, nicht der Griff nach der Betaxinspritze, sondern die systematische Untersuchung des Kranken nach dem Vorliegen der genannten akzessorischen Faktoren, insbesondere einer Malaria, einer Wurmkrankheit, Kala-Azar und anderer Infektionen. Beseitigt man diese Schäden nicht, so kann die B<sub>1</sub>-Zufuhr der Arbeit des Sisyphos am durchlöcherten Faß gleichkommen, und man braucht sich nicht zu wundern, wenn die Beriberi-Heilung nur langsam Fortschritte macht, bzw. wenn Patient nach kurzer Zeit wieder an Beriberi erkrankt. Besonders die Beriberi-Lähmungen der mit Ankylostomiasis assoziierten Fälle waren meist erst nach mehreren Wurmkuren der B<sub>1</sub>-Therapie voll zugänglich.

Unter den zur Verfügung stehenden B<sub>1</sub>-Präparaten wird heute den synthetischen Mitteln allgemein der Vorzug gegeben. Die genaue Dosierbarkeit sowie die hohe Konzentration der deutschen Präparate haben in Südchina die an sich sehr billigen japanischen Konzentrate aus Hefe und Kleie ganz verdrängt. Man wird stets, selbst in ganz leichten Fällen, die Injektion der peroralen Medikation vorziehen. Abgesehen davon, daß man bei den indolenten Tropenbewohnern mit einer regelmäßigen Einnahme des Mittels kaum rechnen kann, werden Verluste bei der Resorption im Darm vermieden, die besonders bei Wurmbefall und den häufigen Darmerkrankungen wahrscheinlich eine beachtliche Rolle spielen. Bei kardialer Beteiligung, besonders im Shôshin, ist die intravenöse Injektion des Mittels indiziert, und zwar in Dosen von 5–10 mg. PLATT stellte fest, daß bei diesen Fällen bereits nach einer einmaligen intravenösen Injektion von 5 mg B<sub>1</sub>-Vitamin der erhöhte Brenztraubensäurespiegel zur Norm absinkt. Auch der bedrohliche Zustand verschwindet, wenn der Patient überhaupt noch ansprechbar ist, innerhalb weniger Stunden nach der Injektion. Zur vollständigen Ausheilung ist dann intramuskuläre Zufuhr ebenso lang fort-

zusetzen wie bei den Fällen, bei denen mehr die neuritischen und hydropischen Symptome im Vordergrund stehen, d. h. der Kranke bedarf für 3–6 Wochen einer täglichen bis 2täglichen Injektion von 1–2 mg Vitamin B<sub>1</sub>. Die schwer atrophischen Fälle brauchen zur völligen Wiederherstellung oft noch längere Zeit die B<sub>1</sub>-Zufuhr. Es ist selbstverständlich, daß man versuchen muß, auch die Kost des Kranken in der Richtung einer KH-armen und B<sub>1</sub>-reichen Diät umzustellen. Diese Maßnahme erscheint durch Verabreichung von „rotem“ (unpoliertem) Reis, roten Bohnen und Weizenkeimlingen einfach durchführbar, stößt aber selbst in der Klinik auf fast unüberwindbare Schwierigkeiten: Roter Reis ist wegen seiner kurzen Lagerungsfähigkeit nicht regelmäßig lieferbar, teurer und wird ungern gegessen; rote Bohnen und Weizenkeimlinge werden meistens verweigert, mengt man sie in andere Speisen, so besitzt der Chinese in seinem Eßstäbchen ein sehr geeignetes Instrument, sie wieder einzeln herauszupicken. Jede zusätzliche Therapie hat sich als überflüssig, wenn nicht schädlich erwiesen. Strophanthin ist bei der kardialen Beteiligung gänzlich unwirksam. Dasselbe gilt für das Salyrgan beim Ödem und das Strychnin bei den Lähmungen. Glykokoll vermag die Restitution der Muskelatrophie nicht zu beschleunigen. Natürlich wird man bei Spitzfußstellung die Reifenbahre gebrauchen, Massage und Bewegungsübungen ausführen. Ich habe aber bei den vielen Fällen, bei denen dies aus Material- und Personalmangel unterlassen wurde, niemals Verstärkungen gesehen, die erst nach monatelangem Siechtum ohne Behandlung auftreten.

Die Prophylaxe der Beriberi wurde bereits kurze Zeit nach ELJKMANN'S Entdeckung in den niederländischen Kolonien mit großem Erfolg organisiert und später von den anderen Kolonialmächten übernommen. Das Prinzip dieser großen prophylaktischen Maßnahmen ist das Bestreben, die B<sub>1</sub>-Zufuhr der großen Massen zu steigern, teils durch Verabreichung einer entsprechenden Kost in den Werkküchen, teils durch kostenlose Verteilung der sehr billigen peroralen B<sub>1</sub>-Vitaminpräparate aus Reiskleie und Hefe, teils durch Volksaufklärung und Propaganda für den Genuß von rotem Reis und roten Bohnen. Wie aus den in der Einleitung zitierten Statistiken hervorgeht, wurden mit diesen prophylaktischen Maßnahmen große Erfolge erzielt und besonders die Beriberi-Letalität im Shôshinzustand gedrückt. Wenn trotzdem in den Ländern mit Beriberi-Prophylaxe die Beriberi-Erkrankungen relativ zahlreich sind, so liegt dies — abgesehen von der Indolenz der Bevölkerung — daran, daß die B<sub>1</sub>-arme Kulimahlzeit für mehrere hundert Millionen Menschen die durch Boden, Klima und Gewohnheiten gegebene Nahrung darstellt, deren grundsätzliche Änderung nur durch eine wesentliche Hebung des Lebensstandards dieser Massen erzielt werden könnte. Da soziale Vorkehrungen in dieser Richtung zur Zeit wenig aussichtsreich erscheinen, ist zu fordern, daß die Beriberi-Bekämpfung neben einer Steigerung der B<sub>1</sub>-Zufuhr auch den zweiten Faktor, den erhöhten B<sub>1</sub>-Verbrauch, berücksichtigt. Im großen sind solche Maßnahmen gleichbedeutend mit einer Hebung der allgemeinen sanitären Bedingungen der eingeborenen Bevölkerung der Reisländer, insbesondere also Intensivierung der Prophylaxe der Malaria, des Wurmbefalls und der anderen Infektionen. Ebenso wichtig aber ist in dieser Beziehung die Betreuung des einzelnen Beriberi-Kranken, der in ärztliche Behandlung kommt: Es gilt dabei, ihn nicht nur von seinen augenblicklichen Beri-

beri-Symptomen zu heilen, sondern auch seine chronische Malaria, die Ankylostomiasis usw. restlos zu beseitigen. Da der Patient nach seiner Entlassung erfahrungsgemäß seine gewohnte B<sub>1</sub>-arme Ernährung wieder aufnimmt, kann man auf diese Weise die Gefahr der Rückfälle wesentlich herabmindern.

### III. Die Beriberi im gemäßigten Klima.

1. „Einheimische“ Beriberi, „béri béri nostras“. In den Hafenstädten Europas sind Beriberi-Erkrankungen bei Exoten, die ihre Reismahrung beibehalten, keine allzu große Seltenheit. So berichtet MOHR über 33 in Hamburg beobachtete Fälle aus den Jahren 1914—1937. Auch unter den in London lebenden Indern kommt Beriberi vor (YUDKIN). Erkrankungen von Europäern im gemäßigten Klima dagegen sind selten. Aus früherer Zeit ist am bekanntesten die Beriberi-Epidemie im Richmond Asylum in Dublin 1894—1897. In neuerer Zeit sind speziell in Deutschland und Frankreich mehrere Fälle einheimischer Beriberi beschrieben worden. Stets handelte es sich hier um Einzelfälle, bei denen eine besondere Form der Nahrung Anlaß der Erkrankung war. Hierher gehört der Fall eines Zuckeressers (STEPP und SCHROEDER), ferner Fälle, die zur Durchführung einer Abmagerungskur oder sonstigen Kur eine besondere KH-reiche, B<sub>1</sub>-arme Kost zu sich nahmen (BRÖDER und ENGEL, BRAUCHLE und STAEHELIN u. a.). Am genauesten wurde ein Beriberi-Fall von LEHMANN und NIELSON beschrieben, der ausschließlich von Süßigkeiten lebte und sehr typische Beriberi-Symptome aufwies. Bestimmungen des B<sub>1</sub>-Gehaltes im Blut vor und nach der Behandlung zeigten hier einen Anstieg von 0,01 g/ccm auf über 0,1 g/ccm, der parallel der klinischen Besserung verlief. Einen weiteren Fall, der in seiner Genese der tropischen Beriberi am nächsten kam, konnte ich in Gotenhafen beobachten. Es handelte sich um einen polnischen Kriegsgefangenen, der kurz vor Ausbruch des Krieges an Typhus erkrankte und ausschließlich mit Mehl- und Schleimsuppen ernährt worden war. Als ich den Patienten übernahm, hatte er ein Typhusrezidiv eben überstanden, konnte aber schlecht gehen. Objektiv fand sich Fehlen der Patellar- und Achillessehnenreflexe, Wadendruckschmerz, Hypästhesie der Unterschenkel sowie typischer Steppergang. Keine Ödeme, keine kardiale Beteiligung. Nach Betaxinzufuhr rasche Besserung.

Eine Reihe von Fällen, die als „einheimische“ Beriberi publiziert wurden, halten einer Kritik nicht stand. Wenn z. B. in einer Veröffentlichung einseitige Radialislähmung als Beriberi-Symptom genannt wird, so zeugt dies von einer völligen Unkenntnis des Krankheitsbildes und der Literatur. Es besteht nach den zahlreichen in der Literatur niedergelegten Beobachtungen kein Zweifel, daß die Beriberi-Manifestation weder durch Rasse noch Klima beeinflusst wird. Die Bezeichnung „einheimische“ Beriberi kann in keiner Weise auf die klinische Symptomatologie bezogen werden, die im Fernen Osten wie im gemäßigten Klima die gleiche bleibt, sondern lediglich auf die Umstände, die im einzelnen Falle zum B<sub>1</sub>-Mangel führen. Um Mißverständnissen und Mißdeutungen von vornherein vorzubeugen, wäre es besser, das Wort „einheimisch“ ganz zu streichen. Man spricht auch nicht von „einheimischer“ Malaria und gebraucht den Ausdruck „tropische Malaria“ nicht im geographischen Sinne. Noch schlechter ist die Bezeichnung der Franzosen „béri béri nostras“, da dem „nostras“ gerade die Vorstellung eines ähnlichen, aber ätiologisch und symptomatisch verschiedenen

Leidens anhängt, die für die im gemäßigten Klima beobachtete Beriberi nicht zutrifft.

**2. Beriberi „alcoholica“.** Das Problem der Beriberi bei chronischem Alkoholmißbrauch und „unbalanced diet“ spielt in der amerikanischen Literatur eine große Rolle. Die erste Veröffentlichung stammt von SOMA WEISS und WILKINS, der sich eine große Reihe ähnlicher Beobachtungen anschlossen (PRICE, JOLIFFE, GOVAERTS, LUNGWITZ u. a.). Symptome dieser Beriberi alcoholica sind die neuritischen und polyneuritischen Erscheinungen des Alkoholikers, Ödeme sowie kongestives Herzversagen, ferner elektrokardiographische Veränderungen, die sowohl das Myokard wie die Reizleitung und Reizbildung betreffen. Die Annahme eines B<sub>1</sub>-Mangelzustandes als Ursache dieser Erscheinungen ist auf folgende Beobachtungen aufgebaut: 1. Die Kost von Alkoholikern *mit* Polyneuritis zeigt nach der Berechnung mittels der COWGILLSchen Formel ein bedeutendes B<sub>1</sub>-Defizit gegenüber dem nach dieser Formel errechneten Sollbedarf. 2. Die Kost von Alkoholikern *ohne* Polyneuritis weist ein dem errechneten Sollbedarf entsprechendes B<sub>1</sub>-Quantum auf. 3. Kein Alkoholiker mit einem Vitamin-Calorien-Verhältnis, das den nach COWGILL vorhergesagten Bedarf übertraf, hatte polyneuritische Erscheinungen. Die genannten Symptome des Alkoholismus werden deshalb auf den B<sub>1</sub>-Mangel bezogen, während der Alkoholkonsum an sich nicht daran beteiligt sein soll.

Zweifellos befinden sich unter den in den amerikanischen Veröffentlichungen aufgeführten Fällen vereinzelt solche, die nach den klinischen Symptomen als Beriberi anzusprechen sind und den unter Abschnitt I aufgeführten Fällen anzureihen wären. So stellt Fall 4 von SOMA WEISS eine typische neuritische, hydropische und kardiale Beriberi dar. In der Mehrzahl der Fälle dagegen fehlt jede klinische Beziehung zwischen dem Krankheitsbild der Beriberi und dieser „Beriberi alcoholica“. Die neuritischen Symptome verteilen sich nicht nur völlig regellos und unsymmetrisch, auch die kardialen Symptome haben in den meisten Fällen keinerlei Ähnlichkeit mit der Herz-Beriberi. Selbst isoliert, d. h. ohne neuritische Symptome auftretendes kongestives Herzversagen von monatelanger Dauer wird hinzugerechnet, obwohl — wie wir sahen — bei der Beriberi eine kardiale Beteiligung stets von der neuritischen Beriberi begleitet ist.

Die Klassifizierung dieser Fälle als Beriberi ist abzulehnen, da sie klinisch keinerlei Beziehungen zur Beriberi, oft nicht einmal eine entfernte Ähnlichkeit mit ihr haben. Der springende Punkt scheint mir neben einer Nichtbeachtung der Beriberi-Symptomatologie in der Überwertung der COWGILLSchen Formel zu liegen. Sie erlaubt lediglich eine Einteilung der Fälle in eine Gruppe von Personen mit reichlicher B<sub>1</sub>-Versorgung und eine Gruppe solcher Personen, deren relative Vitamin-B<sub>1</sub>-Versorgung demjenigen Niveau gleichkommt, bei dem Beriberi-Erkrankungen vorgekommen sind. Ob es tatsächlich zum Beriberi-Ausbruch bei diesem Niveau kommt, hängt — wie wir im pathologisch-physiologischen Teil sahen — von einer Reihe weiterer Faktoren ab. Unberührt von unserer Ablehnung, die „Beriberi alcoholica“ als Beriberi zu klassifizieren, bleibt die Frage, ob die B<sub>1</sub>-Versorgung beim Alkoholismus insofern von Bedeutung ist, als reichliche B<sub>1</sub>-Zufuhr das Zustandekommen alkoholischer Neuritis und Polyneuritis verhindert bzw. zu heilen vermag. Es würde sich daher nicht um die

Vermeidung bzw. Beseitigung eines  $B_1$ -Mangelzustandes, sondern um eine therapeutische Wirkung des  $B_1$ -Vitamins handeln, wie sie auch bei Neuritiden anderer Ätiologie zu bestehen scheint. Erfreulicherweise verliert heute die ursprüngliche Auffassung, die in jeder durch  $B_1$  beeinflussbaren Neuritis toxischen und infektiösen Ursprunges den Ausdruck eines  $B_1$ -Mangelzustandes sah, immer mehr an Boden und macht der Annahme einer therapeutischen Wirksamkeit des Vitamins Platz. Allerdings ist die Art dieser therapeutischen Wirksamkeit noch ungeklärt. Die Auffassung ist verlockend, eine lokale Störung des  $B_1$ -Stoffwechsels des Nerven etwa in dem Sinne anzunehmen, daß das Vitamin in dem toxisch oder infektiös geschädigten Nerven nicht wirksam werden kann und erst durch Erhöhung des  $B_1$ -Gefälles seine Funktionen auszuüben vermag; aber abgesehen von den erwähnten Versuchen von MINZ fehlen zur Zeit alle experimentellen Unterlagen, um diesen oder einen ähnlichen Erklärungsversuch zu rechtfertigen.

**3. Die  $B_1$ -Hypovitaminose.** Die große Beachtung, die das Problem der Hypovitaminosen und speziell der  $B_1$ -Hypovitaminose in Deutschland gefunden hat, findet ihren Ausdruck in der überwältigenden Anzahl von Veröffentlichungen, auf die im einzelnen einzugehen, den Rahmen dieser Arbeit überschreiten würde. Was die Symptomatologie der  $B_1$ -Hypovitaminose anbetrifft, so folgen wir der jüngsten Darstellung der Materie von SEYDERHELM. Sie manifestiert sich durch Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Kopfschmerz, Obstipation, pelziges Gefühl in den Fingerspitzen, Gefühl des Abgestorbenseins der Gliedmaßen, Neigung zu Schweißausbrüchen, Untertemperatur, Senkung des Blutdruckes. Dazu können sich neuritische, polyneuritische, kardiale und gastrointestinale Symptome gesellen. Auch Achylie sowie Ulcus pepticum werden in den Kreis dieser Betrachtungen eingeschlossen. Während die „primäre“  $B_1$ -Hypovitaminose auf verringerte  $B_1$ -Aufnahme zurückgeführt wird, wird die „sekundäre“, d. h. durch erhöhten  $B_1$ -Verbrauch oder verringerte  $B_1$ -Resorption bedingte  $B_1$ -Hypovitaminose bei folgenden Krankheiten beobachtet: Diarrhöe, Achylia gastrica, Leber- und Gallenblasenerkrankungen, Magencarcinom, Hyperthyreoidismus, alle fieberhaften Infektionen, Alkoholismus, Diabetes, Schwangerschaft.

Die Aufstellung des Krankheitsbildes der  $B_1$ -Hypovitaminose gründet sich im wesentlichen auf folgende 3 Punkte: 1. Die  $B_1$ -Versorgung ist im gemäßigten Klima bei gewissen Bevölkerungsschichten jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen (SCHROEDER), die Gefahr einer Entstehung der  $B_1$ -Hypovitaminose soll daher infolge der geringen Speicheringfähigkeit des  $B_1$ -Vitamins größer sein, als allgemein angenommen wird. Besonders  $B_1$ -arm sind gewisse Ulcus-, Diabetes- und Nierenkostschemen (SCHROEDER und WITTMANN). 2. Die Symptome der  $B_1$ -Hypovitaminose betreffen, wenn auch „in atypischer und variabler Form“ dieselben Organsysteme wie die der Beriberi. 3. Der therapeutische Effekt rechtfertigt ex juvantibus die Diagnose.

In dem Bewußtsein, 3 Jahre lang die Krankheiten einer  $B_1$ -arm ernährten Bevölkerungsschicht sowie die Symptome der Beriberi an Hand mehrerer tausend Fälle kennengelernt zu haben, muß ich die  $B_1$ -Hypovitaminose als Krankheit sui generis ablehnen, selbst auf die Gefahr hin, heute als Außenseiter zu gelten. Solange wir nicht genauer über die quantitativen Fragen des  $B_1$ -Stoffwechsels näher unterrichtet sind, wird die Ablehnung bzw. die Behauptung der  $B_1$ -Hypo-

vitaminose nicht durch Zahlen oder Berechnungen über den  $B_1$ -Mindestbedarf erfolgen können. Aus diesem Grunde ist es zur Zeit wenig fruchtbringend, den Punkt 1 zu diskutieren. Nur zwei Bemerkungen über die Gefahr einer  $B_1$ -Mangelkrankheit: Das Brot des armen, der Beriberi ausgesetzten Reisessers ist der hochpolierte  $B_1$ -freie Reis mit wenig Zukost, das Brot der armen Bevölkerung im gemäßigten Klima ist die  $B_1$ -reiche Kartoffel und das  $B_1$ -haltige Schwarzbrot, während beim Reichen die abwechslungsreiche Zukost im Fernen Osten wie in Europa der Vitaminträger ist. Verschlechterung der wirtschaftlichen Lage des Reisessers führt zur fast exklusiven Ernährung mit poliertem Reis, also zur  $B_1$ -Verarmung, beim Europäer aber zum Mehrgenuß von Kartoffeln, also Zunahme der  $B_1$ -Zufuhr. Nur bei extremen Abweichungen von unserer Kost wurden bisher sichere Beriberi-Erkrankungen beobachtet. Und ferner: Bei der Erzeugung experimenteller menschlicher Beriberi verstreichen vom Beginn der  $B_1$ -freien Ernährung bis zum Manifestwerden der ersten Beriberi-Symptome über 100 Tage, nach Versuchen von IWASAKI und SHIGA z. B. 177 bis 322 Tage. Es ist damit mehr als unwahrscheinlich, daß auch eine jahreszeitlich bedingte  $B_1$ -arme Ernährung zu klinischen Krankheitsmanifestierungen führt.

Eine klare Stellungnahme erfordert der Punkt 2: In den Reisländern lebt der größte Teil der Bevölkerung in einem  $B_1$ -hypovitaminotischen Zustand. Kommt es zu klinischer Manifestierung, so besteht diese in der typischen, oben beschriebenen Beriberi, nicht aber in den Symptomen der  $B_1$ -Hypovitaminose. Der der  $B_1$ -Hypovitaminose zugeschriebene Symptomenkreis findet sich bei der  $B_1$ -hypovitaminotischen Bevölkerung der Reisländer eher seltener als in einer Allgemeinpraxis in Deutschland; er ist in keiner Weise der Vorläufer einer Beriberi-Krankheit, noch tritt er als Nachkrankheit einer Beriberi auf. Was die Ähnlichkeit der Erscheinungen der  $B_1$ -Hypovitaminose mit der Beriberi betrifft, so sind gewisse Symptome wie Blutdrucksenkung, Untertemperatur, Kopfschmerz und Achylie der menschlichen Beriberi überhaupt fremd. Appetitlosigkeit, Obstipation und andere Allgemeinbeschwerden sind, wie wir bereits näher ausführten, fakultative Symptome der Beriberi, die, wenn überhaupt vorhanden, nie im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen. Der Variabilität und Atypie der neurologischen Manifestierung der  $B_1$ -Hypovitaminose steht die stets symmetrische und sukzessiv gesetzmäßige Ausbreitung der neuritischen Beriberi-Symptome gegenüber. Es gibt in der Tat kaum eine neurologische Systemerkrankung, die so wenig Neigung zu Varianten hat wie die Beriberi, und diese Eigenschaft steht in krassem Gegensatz zu den neuralgischen, neuritischen und polyneuritischen Symptomen, die als Ausdruck einer  $B_1$ -Hypovitaminose angesehen werden.

Der Punkt 3 — die Diagnose ex juvantibus — wird selbst von den Anhängern der  $B_1$ -Hypovitaminose nicht als ausschlaggebend angesehen. Wenig beachtet ist die Frage der Dosierung bei dieser  $B_1$ -Therapie. Wir sind gewohnt, eine sonst unbeeinflussbare Neuritis oder den Zustand kongestiven Herzversagens mit sehr hohen  $B_1$ -Dosen anzugehen, gleichgültig, ob wir dies unter dem Gesichtspunkt der „ $B_1$ -Hypovitaminose“ oder dem der „symptomatischen  $B_1$ -Therapie“ tun, und sehen, wenn überhaupt, im allgemeinen nur bei Dosen von täglich 1–10 mg Vitamin  $B_1$  parenteral wochenlang gegeben eine Besserung. Bezeichnend für diese Erfahrung ist die wiederholt vorgenommene Erhöhung der Einzeldosen

der Präparate der chemischen Industrie. Bei der Beriberi genügt die einmalige intravenöse Injektion von 5 mg Vitamin B<sub>1</sub>, um den Shôshinzustand in wenigen Stunden zu beseitigen. Die neuritischen Erscheinungen der Beriberi brauchen in schweren Fällen allerdings auch mehrere Wochen bis zur völligen Ausheilung. Wir kamen dabei aber mit Mengen von 10 bis höchstens 20 mg Betaxin (verteilt auf 20—30 Tage) neben der oft recht problematischen Nahrungsverbesserung aus (vergleiche auch Dosierung des Falles der Abb. 2—4). Wie oft werden diese Mengen bei der Therapie der B<sub>1</sub>-Hypovitaminose oder einer Neuritis um ein Vielfaches überschritten! Die *Hypovitaminose* sollte doch leichter beeinflussbar sein als die *Avitaminose*.

Die Ablehnung der B<sub>1</sub>-Hypovitaminose als Krankheitsbild *sui generis* oder leichte Form der Beriberi soll keine Bausch- und Bogen-Diskreditierung der B<sub>1</sub>-Therapie in unserem Klima sein. Jeder Arzt verfügt neben Mißerfolgen auch über eine Reihe von Erfahrungen, die den therapeutischen Effekt bei den verschiedensten nicht der Beriberi zugehörigen Erkrankungen anzeigen.

In der Tatsache, die Aufmerksamkeit auf diese Gebiete gelenkt und ein reiches Erfahrungsmaterial gesammelt zu haben, liegt das positive Ergebnis der Forschung über die B<sub>1</sub>-Hypovitaminose. Diesem Wirkungskreis des B<sub>1</sub>-Vitamins eine gesichertere Grundlage zu geben, als es die Theorie der B<sub>1</sub>-Hypovitaminose darstellt, muß Aufgabe weiterer Forschungen sein, für die sowohl die klinischen wie experimentellen Befunde der menschlichen Beriberi zahlreiche Anregungen geben werden.

# VII. Die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer Anämie und akuten Leukämien.

Von

R. STODTMEISTER und P. BÜCHMANN-Heidelberg<sup>1</sup>.

Mit 1 Abbildung.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	367
I. Die Fragestellung . . . . .	377
II. Die Leukämien als Tumoren der blutbildenden Organe . . . . .	379
III. Monocytenleukämien und Reticuloendotheliosen . . . . .	383
IV. Die aplastische Anämie und verwandte aregeneratorische Knochenmarkszustände	396
V. Die unter dem klinischen Bilde einer Leukopenie oder aplastischen Anämie verlaufenden akuten Leukämien . . . . .	418
VI. Akute Leukämien mit leukopenischem oder anämischem Vorstadium . . . . .	426
VII. Differentialdiagnose und funktionell-pathologische Beziehungen zwischen aplastischer Knochenmarksinsuffizienz und akuten Leukämien . . . . .	427
VIII. Zusammenfassende Schlußbetrachtung . . . . .	438

## Literatur.

- ADELHEIM, R.: Akute Myeloblastenleukämie nach Impfmalaria bei progressiver Paralyse. Münch. med. Wschr. **1937**, 889.
- ADLER-HERZMARK, J.: Periodische Untersuchungen von Arbeitern. III. Periodische Untersuchungen von Wiener Arbeitern, die mit benzol-, toluol- und xylohaltigen Materialien beschäftigt sind. Arch. Gewerbepath. **4**, 486 (1933).
- AHLBERG, P. G., u. N. G. NORDENSON: Akute Myelose und Agranulocytose. Fol. haemat. (Lpz.) **60**, 258 (1938).
- AHLSTRÖM, C. G.: Über die Geschwülste der Reticuloendothelien. Acta path. scand. (Københ.) **10**, 241 (1933).
- Gleichzeitiges Vorkommen eines Retikelzellsarkoms und einer lymphatischen Leukämie. Virchows Arch. **301**, 49 (1938).
- AKIBA, K.: Über die Wucherung der Reticuloendothelien in Milz, Lymphknoten und ihre Beziehungen zu den leukämischen Erkrankungen. Virchows Arch. **260**, 262 (1926).
- ALDER, A.: Das Problem der Erythrocytengröße. Klin. Wschr. **1938**, 413.
- AMANO, S., u. K. HAGIO: Einiges zur Leukosefrage. Transactiones Soc. path. jap. **29**, 232 (1939).
- ANDERSEN, D. H.: Benzol poisoning with hyperplasia of the bone marrow. Amer. J. Path. **10**, 101 (1934).

<sup>1</sup> Aus der Ludolf Krehl-Klinik (Medizinische Universitätsklinik) Heidelberg. Direktor: Prof. Dr. JOH. STEIN.

- ANTONA, L. D': Sui rapporti tra mieloma diffuso e mielose aleucemica. A proposito di un caso di mielosi aleucemica con proteinuria di Bence-Jones. *Arch. Sci. med.* **58**, 701 (1934).
- APITZ, K.: Die Leukämien als Neubildungen. *Virchows Arch.* **299**, 1 (1937).
- Die neuen Anschauungen vom Plasmocytom des Knochenmarks, dem sog. multiplen Myelom. *Klin. Wschr.* **1940**, 1025.
- ASKANAZY, M.: Leukämie und Tumoren. *Schweiz. med. Wschr.* **1940**, 1 u. 29.
- AUBERTIN, CH.: Anémies graves. *Nouveau Traité de Médecine*, IX (Sang). Paris 1927.
- BAAR, H.: Über akute aleukocytämische Leukämie im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **104** (III. F. **54**), 1 (1924).
- BAEYER, E. v.: Zur Arzneimittelagranulocytose. *Klin. Wschr.* **1936**, 1914.
- BAKALOS, D., u. S. THADDEA: Über Monocytenleukämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **64**, 70 (1940).
- BANTZ, R.: Leukämieartige Zustandsbilder mit dem Blutbefund einer extremen Leukopenie. *Med. Klin.* **1923**, 1667.
- Beitrag zur Frage der „Agranulocytosis“. *Münch. med. Wschr.* **1925**, 1200.
- BERBLINGER, W.: Zur Frage der akuten Leukämie. *Klin. Wschr.* **1922**, 1449.
- BICKEL, L.: Über die Beziehungen zwischen akuter aplastischer Anämie, akuter aleukämischer Lymphadenose und Agranulocytose. *Wien. klin. Wschr.* **1929**, 1186.
- BINDER, L.: Panmyelophthise mit akuter Myelose. *Klin. Wschr.* **1937**, 538.
- BIRK, W.: Über die Heilung einer aplastischen Anämie. *Münch. med. Wschr.* **1930**, 575.
- BLUMER, G.: The agranulocytic blood picture in conditions other than angina. *Amer. J. med. Sci.* **179**, 11 (1930).
- BOCK, H. E.: Über die Pathogenese der Agranulocytose (Typus Schultz) und anderer leukopenischer Zustände. *Zbl. inn. Med.* **56**, 82 (1935).
- u. K. WIEDE: Zur Frage der leukämischen Reticuloendotheliose (Monocytenleukämie). *Virchows Arch.* **276**, 553 (1930).
- BÖHNE, C., u. L. HUISMANS: Beiträge zur Kenntnis der chronischen leukämischen Reticuloendotheliosen. *Virchows Arch.* **283**, 575 (1932).
- BORCHARDT, H.: Beitrag zur Frage der Gewächse mit leukämischem Blutbild. *Zbl. Path.* **40**, 230 (1927).
- BORCHARDT, L.: Übergang von Agranulocytose in Myeloblastenleukämie? *Med. Klin.* **1930**, 341.
- BOUCHERT, L., M. LEVRAT u. A. GUICHARD: Myélose aleucémique décalcifiante. La myélose ostéomalacique. *Sang* **8**, 925 (1934).
- BRACALONI, E.: Sopra un caso di anemia grave a rapido decorso con note di perniciosità e con eritemia. *Riv. Clin. med.* **34**, 711 (1933).
- BRODIN, P., u. J. DUMAS: Un cas d'aleucie hémorrhagique aiguë à streptocoque. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **50**, 836 (1934).
- BRUGSCH, H.: Zur Panmyelophthise. *Z. klin. Med.* **111**, 485 (1929).
- BUDELMANN, G.: Zur Klinik einiger chemischer Inhalationsvergiftungen (Blaukreuz-, Grünkreuz-, Gelbkreuzstoffe, Kohlenoxyd, Benzol). *Med. Klin.* **1938**, 1029.
- BÜCHMANN, P.: Die Bewegungen des Serumeisens bei den Myeloblastenleukämien. *Klin. Wschr.* **1939**, 281.
- Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Klinik. *Erg. inn. Med.* **60**, 446 (1941).
- BÜNGELER, W.: Die experimentelle Erzeugung von Leukämie und Lymphosarkom durch chronische Indolvergiftung der Maus. *Frankf. Z. Path.* **44**, 202 (1933).
- Die experimentelle Erzeugung von Leukämie, aleukämischen Myelosen, Lymphadenosen und Lymphosarkom. *Klin. Wschr.* **1932**, 1982.
- BÜTTNER, H. E., u. K. L. SCHMIDT: Zur Differentialdiagnose zwischen Aleukie und aleukämischer Lymphadenose. *Klin. Wschr.* **1930**, 2402.
- BYKOWA, O.: Zur Frage der Systemreticulose. *Virchows Arch.* **273**, 255 (1929).
- Das reticuloendotheliale System in der Pathogenese der akuten Leukosen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **43**, 475 (1931).
- Reticuloendotheliale Leukosen (mit Affektion der Haut). *Fol. haemat. (Lpz.)* **51**, 96 (1933).
- CALLENDER, G. R.: Tumors and tumor-like conditions of the lymphocyte, the erythrocyte and the reticulum-cell. *Amer. J. Path.* **10**, 443 (1934).

- CALLERO, G.: Sui rapporti tra leucemia acuta leucopenica, infezione streptococcica e sistema reticolo-endoteliale. *Haematologica* (Pavia) **13**, 49 (1932).
- CAMPBELL, A. C. P., J. L. HENDERSON u. J. H. CROOM: Monocytic leukemia with myeloid hyperplasia and localized tumor formation. *J. of Path.* **42**, 617 (1936).
- CANDI, S. DE: Anemia aplastica con reperto clinico di leucemia mieloide. *Riforma med.* **1933**, 555.
- CASSUTO, N.: Il sistema istiocitario nella malaria delle scimmie con particolare riguardo ai fenomeni immunitari. *Riv. Malariol.* **15**, 240 (1936).
- CELLI, P.: Su di una rara localizzazione leucemica neoplastiforme nell'utero e nello stomaco. *Arch. ital. Anat. e Istol. pat.* **5**, 397 (1934).
- CHAHÓWITCH, X., u. J. IGNAJATCHEV: Leucemie e tumori. *Tumori II. s.* **14**, 126 (1940).
- CHEVALLIER, P.: L'anémie maligne intermédiaire. Position du sujet — Description générale. *Paris méd.* **1936**, 177.
- CIONI, C.: Limiti formali ed espressioni affini tra reticuloendoteliosi e leucemie. *Arch. Pat. e Clin. med.* **18**, 189 (1938).
- CLERC, A., P. N. DESCHAMPS u. R. STIEFFEL: Agranulocytose ou leucoblastomatose aleucémique. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **43**, 295 (1927).
- CLOUGH, P. W.: Monocytic leukemia. *Bull. Hopkins Hosp.* **51**, 148 (1932).
- COHEN, E.: Sur la classification de l'agranulocytose. Formes plastiques e aplastiques. *Sang* **7**, 936 (1933).
- COLARIZI, A.: Mielosi globale aplastica con esito in leucemia linfoblastica (Studio clinico e anatomo-patologico). *Haematologica* (Pavia) **16**, 49 (1935).
- CONTI, F.: Mielosi aplastica. *Haematologica* (Pavia) I **14**, 85 (1933).
- COOKE, J. V.: Mediastinal tumor in acute leucemia. A clinical and roentgenological study. *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 1153 (1932).
- COSTANZI, C.: Contributo allo studio delle leucemie neoplastiforme. *Fisiol. e Med.* **7**, 139 (1936).
- COSTEDOAT u. AUJALEU: Leucoblastomatose aleucémique à forme d'anémie aplastique progressive. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s.* **49**, 1497 (1933).
- COTTI, L.: Su un caso di anemia perniciosa pseudoaplastica in corso di anchilostomiasi. *Haematologica* (Pavia) **15**, 327 (1934).
- CREVELD, S. VAN, u. F. H. TER PORTEN: Infective reticulo-endotheliosis chiefly localized in lungs, bone marrow and thymus. *Arch. Dis. Childr.* **10**, 125 (1935).
- CYRAN, W.: Zur Klinik der Knochenmarksaplasie (Panmyelopathie). *Zbl. inn. Med.* **1939**, 705 u. 721.
- DAMASHEK, W.: Acute monocytic (histiocytic) leukemia. Review of the literature and case reports. *Arch. int. Med.* **46**, 718 (1930).
- Proliferative diseases of the reticulo-endothelial system. Report of a case. *Fol. haemat. (Lpz.)* **49**, 64 (1933).
- u. M. INGALL: Agranulocytosis (malignant neutropenia). Report of 9 cases, 2 with recovery. *Amer. J. med. Sci.* **181**, 502 (1931).
- DEBRÉ, R., M. LAMY, P. SOULIÉ u. P. GABRIEL: Leucose aiguë aleucémique à symptomatologie pseudo-rhumatismale. Modifications radiologiques du squelette. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s.* **52**, 991 (1936).
- DIMMEL, H.: Zur Klinik der chronischen Benzolvergiftung. *Arch. Gewerbepath.* **4**, 414 (1933).
- DUBINSKAJA, B., u. M. BAKALTSCHUK: Zur Frage über die Monocytenleukämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **50**, 97 (1933).
- DUMITRESCO-MANTE: Sur un cas de leucémie aiguë à cellules indifférenciées avec anémie du type aplastique et leucémides nécrosées. *Arch. Mal. Cœur* **21**, 593 (1928).
- DUSTIN, A.-P.: Le groupe des réticuloendothélioses, des histiocytoses et des myélomes. Une forme nouvelle de ces maladies: La réticulose syncytiale. *Bull. Acad. Méd. Belg., V. s.* **14**, 642 (1934).
- Contribution à l'étude des réticuloses. A propos d'un cas de „myélose aleucémique mégacaryocytaire“. *Bull. Acad. Méd. Belg., VI. s.* **3**, 510 (1938).
- u. O. WEIL: La réticulose syncytiale. Forme particulière de réticuloendothéliose avec anémie grave. *Sang* **10**, 1 (1936).

- EDERLE, W., u. G. ESCHÉ: Agranulocytose und Leukämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **52**, 179 (1934).
- EMILE-WEIL, P.: La leucémie post-benzolique. *Bull. méd.* **1932**, 750.
- u. P. ISCH-WALL: Les leucémies à tumeurs. *Sang* **5**, 513 (1931).
- Un cas de myélogène chronique avec poussée terminale de tumeurs cutanées et leucémie aiguë. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s.* **47**, 84 (1931).
- ENGELBRETH-HOLM, J.: Ergebnisse der Leukoseforschung der letzten Jahre. *Erg. inn. Med.* **56**, 267 (1939).
- Übersicht über die Leukoseforschung der letzten Jahre. *Klin. Wschr.* **1938**, 993.
- ERNANDEZ, G.: Contributo clinico e anatomico alla conoscenza delle leucemia monocitica nell'infanzia. *Haematologica (Pavia)* **19**, 19 (1938).
- ESPOSITO, A.: Reticolomatosi maligna nodulare multipla delle sierose con reazione leucemoide eosinofila. *Giorn. Clin. med.* **15**, 1033 (1934).
- EWALD, O.: Die leukämische Reticuloendotheliose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **142**, 222 (1923).
- EWALD, F. H. u. HENNIG: Akute Monocyten- und Stammzellenleukämien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **138**, 353 (1922).
- FALCONER, E. H.: An instance of lymphatic leukemia following benzol poisoning. *Amer. J. med. Sci.* **186**, 353 (1933).
- FELLER, A.: Der Einfluß des Radiums und des Benzols auf das Blut und auf die blutbildenden Organe mit besonderer Berücksichtigung der Leukocyten. *Strahlentherapie* **60**, 393 (1937).
- u. R. RISAK: Zur Kenntnis der Reticuloendotheliosen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **43**, 377 (1931).
- FIESSINGER, N., u. J. BROUSSOLLE: Etude biologique de la cellule indifférenciée des leucémies aiguës. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **37**, 211 (1938).
- M. LARGET u. P. ISIDOR: Une forme exceptionnelle de réticulose splénique. (Réticulose associée à une fibrose sidérocalcique chez une femme atteinte d'anémie monosymptomatique avec splénomégalie volumineuse.) *Ann. d'Anat. Path.* **15**, 897 (1938).
- FILO, E.: Über diagnostische Schwierigkeiten bei akuten Leukämien vom hämatologischen Standpunkt aus. *Bratislav. lék. Listy* **16**, 201 u. 258 (1936).
- FITTIPALDI, C.: Le neoplasie del sistema reticolo-istiocitario. *Arch. ital. Anat. e Istol. pat.* **6**, 395 (1935).
- FITZ-HUGH JR., TH., u. B. J. COMROE: Agranulocytic angina (pernicious leukopenia). A study based on 18 cases with 9 necropsies. *Amer. J. med. Sci.* **185**, 552 (1933).
- u. E. B. KRUMBHAAR: Myeloid cell hyperplasia of the bone marrow in agranulocytic angina. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 104 (1932).
- FLEISCHACKER, H., u. H. SEYFRIED: Über Leukämien mit tumorartigem Wachstum. *Wien. Arch. inn. Med.* **30**, 177 (1937).
- FONTANA, A.: Splenomegalia primitiva con mielosi sistemica aleucemica extramidollare. *Patologica (Genova)* **21**, 341 (1929).
- FOORD, A. G., L. PARSONS u. E. M. BUTT: Leukemic reticulo-endotheliosis (monocytic leukemia) with report of cases. *J. Amer. med. Assoc.* **101**, 1859 (1933).
- FORCONI, A., u. O. CESARE COMES: Leucemie e tumori. *Haematologica (Pavia)* **22**, 187 (1940).
- FORKNER, C. E.: Classification and terminology of leukemia and allied disorders. *Arch. int. Med.* **60**, 582 (1937).
- FOWLER, W. M.: Monocytic leukemia. *J. Labor. a. clin. Med.* **18**, 1260 (1933).
- FRANCKE, E.: Beitrag zur Frage der toxischen Zellschädigung bei Panmyelopathien an Hand von Versuchen in vitro und von bioptischen Markbefunden. *Z. exper. Med.* **104**, 405 (1938).
- Nachweis von Zellgiften im Blut von Myelophthisen und deren Wirkung auf die Hämatopoese. *Klin. Wschr.* **1940**, 1053.
- FRANK, E.: Aleukia haemorrhagica. *Berl. klin. Wschr.* **1915**, 37 u. 41.
- Die hämorrhagischen Diathesen. In SCHITTENHELM: *Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe*. II. Berlin 1925.
- FRIEDEMANN, U.: Über Angina agranulocytotica. *Med. Klin.* **1923**, 1357.
- FRIESS, J.: Zwei Fälle von Aleukia haemorrhagica. *Klin. Wschr.* **1929**, 2430.
- GALL, E.: Benzene poisoning with bizarre extramedullary hematopoiesis. *Arch. of Path.* **25**, 315 (1938).

- GERLACH, W.: Zur Frage der Panmyelophthase. Münch. med. Wschr. **1932**, 1101.
- GINGOLD, N.: A propos de l'origine du monocyte sanguine (Note pré.). Sang **12**, 745 (1938).
- GIULLI, G. DI: Quadro di mielosi globale aplastica con studio terminale di leucemia linfatica. Riv. Clin. med. **39**, 26 (1938).
- GLOOR, W.: Ein Fall von geheilter Myeloblastenleukämie. Münch. med. Wschr. **1930**, 1096.  
— Die klinische Bedeutung der qualitativen Veränderungen der Leukocyten. Leipzig: G. Thieme 1929.
- GÖRLITZER, V.: Zur Kasuistik der Leukosarkomatose (STERNBERG). Fol. haemat. (Lpz.) **39**, 121 (1929).
- GREPPI, E., u. I. BETTONI: Splenomegalia emolitica ed angioendoteloma cutaneo tipo Kaposi con associazione di agranulocitosi e sepsi orale. Sindrome complessa di reticoloendoteliosi iperplastico-neoplastico. Arch. Ist. biochim. ital. **4**, 403 (1932).
- GROSSER, R.: Beitrag zur Pathogenese der „akuten Leukämien“. Z. Kinderheilk. **51**, 294 (1931).
- GSELL, O.: Diskussionsbemerkung zu ROHR [5]. Helvet. med. Acta **6**, 638 (1939).
- GUNEWARDENE, T. H.: A case of leukemia with scalp nodules. Brit. J. Childr. Dis. **17**, 9 (1920).
- HADORN, W.: Über akute Leukämie. Helvet. med. Acta **2**, 328 (1935).
- HAINING, R. B., TH. S. KINSBALL u. O. W. JAMES: Leukemic sinus reticulosis (monocytic leukemia) with intestinal obstruction. Report of a case with partial autopsy. Arch. int. Med. **55**, 574 (1935).
- HALBRON, LENORMAND, u. JAÏS: Un nouveau cas de leucose aiguë ayant pris le masque d'une aleucie hémorrhagique. Les difficultés d'interprétation du myélogramme. Bull. Soc. méd. Hop. Paris, III. s. **54**, 56 (1938).
- HARANGHY, L.: Beiträge zur Ätiologie der akuten Leukämie. Frankf. Z. Path. **48**, 275 (1935).
- HARBITZ, F.: Reticulo-endothelioses and reticulo-endotheliomas. Acta path. scand. (Københ. Suppl.-Bd. **26**, 32 (1936).
- HARRISON, C. u. MCKELVEY: A case of mediastinal tumor associated with acute leukemia. Lancet **198**, 252 (1920).
- HAYAMI, YAMAMOTO, u. TANAKA: Über die sog. Agranulocytose. Mitt. med. Akad. Kioto **18**, 1014 u. 1287 (1936).
- HEIBERG, K. A.: Leukämie und Blastomatose. Nord. med. Tidskr. **1931**, 122.
- HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937.
- HEILMEYER, L.: Erkennung und Behandlung der Anämien. Erg. inn. Med. **55**, 420 (1938).  
— Hypochrome Anämien und Eisenstoffwechsel. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1940**, 276.
- HENNING, N.: Beobachtungen zur Genese der akuten Myeloblastenleukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 538 (1936).
- HENSCHEN, C., u. A. JEZLER: Aleukämische Myelose unter dem Bilde der Panmyelophthase. Z. klin. Med. **128**, 343 (1935).
- HERXHEIMER, G.: Über Myeloblastenleukämie mit geschwulstartigen Wucherungen besonders der Haut. Virchows Arch. **254**, 613 (1925).
- HESS, W.: Atmung und Gärung bei der experimentellen Benzolleukämie. Frankf. Z. Path. **47**, 522 (1935).
- HITTMAR, A.: Über akute Myelose. Dtsch. Arch. klin. Med. **140**, 148 (1922).  
— Zur Frage der Reticuloendotheliosen. I.—V. Mitt. Fol. haemat. (Lpz.) **37**, 321 (1928).  
— — VI. Mitt.: Mesenchymale Reaktion bei chronischer Myelose mit lymphatischem Einschlag. Fol. haemat. (Lpz.) **39**, 248 (1929).  
— — VII. Mitt.: Akute Myelose unter dem klinischen Bilde eines Myeloms und Sepsis mit „mesenchymaler Reaktion“. Fol. haemat. (Lpz.) **44**, 20 (1931).  
— Akute Myelose mit monocytoiden Zellformen. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 280 (1930).
- HOFF, F.: Behandlung innerer Krankheiten. Leipzig: G. Thieme 1940.  
— Erbpathologische und konstitutionelle Grundlagen der Erkrankungen des myeloischen Systems. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **47**, 234 (1935).  
— Über den Einfluß von Bakterienstoffen auf das Blut. Z. exper. Med. **67**, 615 (1929).
- HUMMEL, H.: Knochenmark und Blutbild in ihrer Beziehung zur aplastischen Anämie. Z. Kinderheilk. **32**, 285 (1922).

- ISRAELS, M. C. G., u. J. F. WILKINSON: Achrestic Anaemia. *Quart. Med. J., N. s.* **5**, 69 (1936).  
 — — Observation on agranulocytosis. *Quart. J. Med. N. s.* **6**, 35 (1937).
- JACKSON JR., H.: The differential diagnosis of agranulocytic angina from acute leukemia. *Amer. J. med. Sci.* **188**, 604 (1934).
- JAFFÉ, R. H.: The nature of the anemia in acute leukemia. *Arch. of Path.* **20**, 725 (1935).  
 — Bone marrow in agranulocytosis (pernicious leukopenia). *Arch. of Path.* **16**, 611 (1933).
- JANZ, G.: Beitrag zur Kenntnis des agranulocytären Symptomenkomplexes. *Med. Klin.* **1929**, 828.
- JEDLICKA, V.: Formules hématologiques anormales au cours des septicémies et importance des facteurs endogènes pour expliquer l'apparition de ces formules. A propos de 4 observations originales: Agranulocytose septique postictérique, Agranulocytose avec myéloblastose, réaction lymphatique de Türk. *Sang* **2**, 10 (1928).
- JONG, S. J. DE, u. LOUËT: La leucosarcomatose d'après un cas de leucémie aiguë avec volumineux lymphocytose atypique latent du mediastin. *Arch. Mal. Cœur* **17**, 321 (1924).
- JUILLARD: Agranulocytose et leucémie à monocytes au cours d'une angine nécrotique avec nécrose pulmonaire terminale. *Arch. Mal. Cœur* **28**, 311 (1935).
- KARLMARK u. OLOVSON: Über gleichzeitiges Vorkommen von Tuberkulose und perniziöser Anämie. *Beitr. Klin. Tbk.* **79**, 772 (1932).
- KATHAN, J.: Beitrag zur Frage der Agranulocytose. *Münch. med. Wschr.* **1931**, 1043.
- KATO, K., u. A. BRUNSCHWIG: Acute leukemia, following lymphosarcoma. *Arch. int. Med.* **51**, 77 (1933).
- KENNEDY, A. W.: A case of pernicious anemia resistant to treatment. *Brit. med. Journ.* Nr **3678**, 5 (1931).
- KLOSTERMEYER, W.: Über eine sog. aleukämische Reticulose mit besonderer Beteiligung des Magendarmkanals. *Beitr. path. Anat.* **93**, 1 (1934).
- KRESS, H. Frhr. v.: Die Leukämien im Rahmen allgemein-pathologischer Probleme. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **176**, 359 (1934).
- KNUDSEN, O.: Leukosis lymphatica aleukaemica. *Ugeskr. Laeg.* **1934**, 1374.
- KRUMMEL, E., u. R. STODTMEISTER: Myeloblastenleukämie und myeloische Reaktion. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 268 (1936).  
 — — Über sog. „Monocytenleukämie“. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 273 (1936).
- LAMY, M., P. KISSEL u. L. PIERQUIN: La myélotoxikose benzolique. Etude clinique et hématologique de dix cas d'intoxication professionnelle par le benzol. *Sang* **13**, 467 (1939).
- LANGERON, L., M. PAGET u. T. SENELLART: Sur quelques observations d'anémies graves du type aplastique ou hypoplastique. Dosage du fer dans le sang et traitement de quelques cas d'anémies par les acides aminés tryptophane et histidine. *Ann. Méd.* **31**, 246 (1932).
- LAUBRY, CH., G. MARCHAL u. H. DAMY: Un cas de leucémie aiguë à forme leucopénique et à évolution ondulante. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III.* s. **49**, 1273 (1933).
- LAWRENCE, J. S., A. J. JOSEY u. M. W. YOUNG: Monocytic leukemia. Report of three cases. *Fol. haemat. (Lpz.)* **44**, 332 (1931).
- LEDERER, E.: Chronische Benzolvergiftung unter Morbus Gaucher-ähnlichem Bilde? *Arch. Gewerbepath.* **3**, 535 (1932).
- LESCHER, F. G., u. D. HUBBLE: Idiopathic aplastic anemia. With an analysis of 4 cases. *Lancet* **1933 I**, 239.
- LEWIN, M.: Über Anaemia perniciosa und Diabetes mellitus. *Med. Klin.* **1933**, 455.
- LIGNAC, G. O. E.: Die Benzol-leukämie bei Menschen und weißen Mäusen. *Krkh.forsch.* **9**, 403 (1932).
- LINDEBOOM, G. A.: Die sog. aleukämische megakaryocytäre Myelose. *Nederl. Tijdskr. Geneesk.* **1939**, 3072.
- LOESCH, J.: Systematische reticulo-endotheliale Hyperplasien mit tumorähnlichen Bildungen in einem Fall von chronischer lymphatischer Leukämie. *Frankf. Z. Path.* **44**, 351 (1932).
- LÜDKE, H.: Untersuchungen über die Entstehung akuter Leukämien. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, 345.
- LUPU, N. CH., u. G. C. T. NICOLAU: Observations cliniques, hématologiques et histologiques sur un cas de leucoérythrophthise. *Sang* **5**, 530 (1931).

- MANAI, A., u. P. DONEDDU: Monocitosi o reticolo-endoteliosi malarica? Studi sassar., II. s. **10**, 423 (1932).
- MANN, W. N.: A case of monocytic leukemia. Guy's Hosp. Rep. **85**, 178 (1935).
- MARCHAL, G., BARGETON u. MAHOUDEAU: Sur 8 cas de leucémie à monocytes. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **49**, 1467 (1933).
- MATERNA, A., u. F. NIESNER: Über eine seltene Form der Leukämie. Med. Klin. **1934**, 1122.
- MATTEI, V.: Leucosarcosi e reticolo-endoteliosi. Clin. med. ital., N. s. **63**, 537 (1932).
- MERKLEN, P., u. M. WOLF: Monocytes, monocytoses, leucémies à monocytes. Trialisme leucocytaire. Presse méd. **35**, 145 (1927).
- MICHELLI, F., u. F. PENATI: Mielosi a decorso subacuto con fase di anemia grave e di agranulocitosi e con remissione transitoria. Giorn. Accad. Med. Torino **96**, Pte 1, 101 (1933).
- MILHIT, J., u. M. LAMY: Les anémies préleucémiques. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **51**, 1382 (1935).
- J. FOUQUET u. J. DELORT: Leucose aiguë à évolution prolongée. Importance des manifestations intestinales et articulaires. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **55**, 89 (1939).
- MITCHELL, L. A.: Malignant monoblastoma. A variant of monocytic leukemia. Ann. int. Med. **8**, 1387 (1935).
- MOESCHLIN, S., u. K. ROHR: Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma. Erg. inn. Med. **57**, 723 (1939).
- MOLTENI, P.: Di una particolare forma di mielosi globale aplastica. Boll. Soc. med.-chir. Pavia **45**, 649 (1931).
- NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin 1931.
- Differentialdiagnose in der inneren Medizin. Leipzig 1937.
- NETOUSEK, M., N. SEPAROVIC u. F. KLEIN: Ein Fall von Sarkom mit schwerer Anämie und schließlicher lymphocytärer Leukämie. Wien. Arch. inn. Med. **17**, 367 (1929).
- NEUBURGER: Pancreas- und Leber-Gallensystem in der Pathogenese der Anaemia perniciosa. Z. klin. Med. **121**, 688 (1932).
- NOPONEN, P.: Über die Beziehungen der Panmyelophthise zur akuten myeloischen Leukämie. Acta med. scand. (Stockh.), Suppl.-Bd. **89**, 173 (1938).
- NORDENSON, N. G.: Eine experimentelle Studie über die menschlichen Knochenmarksreticulumzellen sowie ein Beitrag zur Frage der Monocytengnese. Acta med. scand. (Stockh.) **100**, 507 (1939).
- Reticulo-endotheliosis. Acta path. scand. (Københ.) Suppl.-Bd. **16**, 255 (1933).
- NYFELDT, A.: Intermittierende Myeloblastose. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1934**, 1372.
- OBBERLING, CH., u. M. GUÉRIN: Les réticuloses et les réticulo-endothélioses. Etude anatomoclinique et expérimentale. Sang **8**, 892 (1934).
- OESTREICH, C.: Ein Beitrag zum Problem des agranulocytotischen Blutbildes. Zugleich Vorschlag einer Neueinteilung einiger Blutkrankheiten. Fol. haemat. (Lpz.) **44**, 137 (1931).
- OSGOOD, E. E.: The action of benzol, Roentgen-rays and radium on the blood and the blood-forming organs. Ann. int. Med. **6**, 771 (1932).
- PAISSEAU, G., u. E. ALCHEK: Un cas de leucémie aiguë aplastique à cellules indifférenciées. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **37**, 1424 (1921).
- PARKS, A. E.: Kasuistisches zur Frage der Reticuloendotheliose. Beitr. path. Anat. **94**, 245 (1934).
- PEDRO PONS, A.: Von der Agranulocytose zur akuten Leukämie. Rev. méd. Barcelona **22**, 83 (1934).
- PENATI, F., u. G. M. LEVI: Contributo allo studio delle leucemie monocitiche. Arch. Sci. med. **58**, 821 (1934).
- — I fondamentali sperimentali e clinici nella valutazione dell'origine dei monociti. Arch. Sci. med. **58**, 721 (1934).
- u. E. C. VIGLIANI: Sul problema delle mielopatie aplastiche, pseudoaplastiche e leucemiche da benzolo. Rass. Med. appl. Lav. industr. **9**, 345 (1938).
- PENZOLD, H.: Über die Reticulose als eine Systemerkrankung des reticuloendothelialen Apparates. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 88 (1937).
- PÉREZ, R. M.: Systematische Reticulogranulomatose der hämopoetischen Organe. Beitr. path. Anat. **97**, 22 (1936).

- PICARD, R., P. PERRIN u. P. HORVENS: Sarcomatose cervico-médiastinale ave leucémie aiguë. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **55**, 923 (1939).
- PLUM, P., u. ST. THOMSEN: Three cases of monocytic leukemia. *Acta. med. scand.* (Stockh.) **97**, 578 (1938).
- PODVINEC, E., u. K. TERPLAN: Zur Frage der sog. akuten erythämischen Myelose. *Arch. Kinderheilk.* **93**, 40 (1931).
- POINSO u. CARCASSONE: Syndrome médiastinale et localisations anormales au début d'une leucémie aiguë. *Sang* **11**, 62 (1937).
- POLI, E.: Le leucosi acute. *Omn. med.* **18**, 93 (1940).
- QUATTRIN, N.: Sui rapporti tra tumori e leucemie. *Arch. Sci. med.* **67**, 274 (1939).
- REICHENBACH, G.: Über Agranulocytose mit erhaltener Myelopoese. *Fol. haemat.* (Lpz.) **45**, 376 (1931).
- REINHARD, A.: Perniciöse Anämie und Hypertonie. *Helvet. med. Acta* **1**, 178 (1934).
- RESCHAD u. SCHILLING: Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen (Spleno-cytenleukämie) und ihre Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zellen. *Münch. med. Wschr.* **1913**, 1981.
- RIETTI, F.: Die akuten Leukämien. *Erg. inn. Med.* **54**, 397 (1938).
- RINEHART, J. F.: The stem cell of the monocyte. *Arch. of Path.* **13**, 889 (1932).
- RIVASI, P.: Leucemia monocitica o reticuloendoteliosi leucemica? *Arch. Sci. med.* **68**, 31 (1939).
- ROEMHELD, L.: Myeloische Leukämie mit tumorartigem Wachstum. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 75 (1938).
- ROESLER, O.: Beiträge zur Klinik der hämorrhagischen Aleukie. *Fol. haemat.* (Lpz.) **44**, 62 (1931).
- ROHR, K. [1]: Moderne Auffassungen über Abstammung und Entwicklung der menschlichen Blutzellen. *Schweiz. med. Wschr.* **1940**, 685.
- [2]: Das menschliche Knochenmark. Leipzig 1940.
- [3]: Aktuelle Agranulocytoseprobleme. *Münch. med. Wschr.* **1935**, 460.
- [4]: Blut- und Knochenmarksmorphologie der Agranulocytose. *Fol. haemat.* (Lpz.) **55**, 305 (1936).
- [5]: Der heutige Stand der Agranulocytoseforschung. *Helvet. med. Acta* **6**, 611 (1939).
- [6]: Zum Ausschwemmungsmechanismus der Blutzellen aus dem Knochenmark. *Med. Welt* **1938**, 3.
- u. S. MOESCHLIN: s. MOESCHLIN.
- u. E. HAFTER: Untersuchungen über postmortale Veränderungen des menschlichen Knochenmarks. *Fol. haemat.* (Lpz.) **58**, 38 (1937).
- ROSENTHAL, N.: Hematological aspects of agranulocytosis and other diseases accompanied by extreme leucopenia. *Amer. J. Path.* **1**, 7 (1931).
- ROSS, J. M.: The pathology of the reticular tissue illustrated by two cases of reticulosis with splenomegaly and a case of lymphadenoma. *Journ. of Path.* **37**, 311 (1933).
- ROTH, O.: Über einen eigentümlichen cytologischen Blut- und Knochenmarksbefund bei einer „Paramyeloblastenleukämie“. *Helvet. med. Acta* **4**, 758 (1937).
- ROTH, F.: Beitrag zur Therapie der „leberrefraktären“ perniziösen Anämie. *Ther. Gegenw.* **1935**, 526.
- ROTHROCK JR., H. A.: The differentiation of lymphatic leukemia from agranulocytotic angina. *Amer. J. med. Sci.* **184**, 689 (1932).
- ROVERSI, A. S., u. C. SALARIS: Leucemia monocytica e leucemia reticulo-endoteliale. *Haematologica* (Pavia) **19**, 735 (1938).
- SABRAZÈS, J., u. R. SARIC: Angines lympho-monocytaires. — Leucémies leucopéniques. Paris: Masson & Cie. 1935.
- u. F. BONNEL: Quelques particularités nouvelles de la myélo-leucémie aiguë à propos de l'agranulocytose. *Revue Belg. Sci. méd.* **3**, 501 (1931).
- SANNICANDRO, G.: Reticolo-endoteliosi leucemica con manifestazioni cutanee purpuriche papulose ed ecchimotiche. *Haematologica* (Pavia) **15**, 433 (1934).
- SCHABAD, L. M., u. K. WOLKOFF: Über aleukämische Reticulose und ihre blastomatöse Form. *Beitr. path. Anat.* **90**, 285 (1932).

- SCHÄFER, R.: Zur Differentialdiagnose der Agranulocytose. Dtsch. Arch. klin. Med. **151**, 191 (1926).
- SCHERF, D.: Zur Frage der akuten Leukämie und Leukosarkomatose. Wien. klin. Wschr. **1923**, 605.
- SCHILLING, V.: Das Knochenmark als Organ. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 51, 261, 344, 467, 516, 598.
- Physiologie der blutbildenden Organe. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **6**, 2 (1928).
- Der Monocyt in trialistischer Auffassung und seine Bedeutung im Krankheitsbilde. Med. Klin. **1926**, 563 u. 605.
- Über die Differentialdiagnose der essentiellen Anaemia aplastica, malignen Neutropenie oder Agranulocytose, Purpura thrompenica Werlhof, Aleukie und verwandten symptomatischen Blutschäden. Med. Welt **1938**, 1524.
- SCHLOWA, A.: Zur Frage der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Benzolvergiftung. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 297 (1930).
- SCHITTENHELM, A.: Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Gewebe, in Lehrbuch der inneren Medizin. 3. Aufl. Berlin 1939.
- Pathogenese und Einteilung der Anämien. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1940**, 180.
- u. W. ERHARDT: Untersuchungen über die Beziehungen des retikuloendothelialen Systems zu den großen Monocysten des Blutes mit Hilfe der Vitalspeicherung. Z. exper. Med. **46**, 225 (1925).
- SCHMIDTMANN, M., H. LINNIG u. F. CAMERER: Funktionszustand und Reaktionsfähigkeit des blutbildenden Apparates bei chronischer Benzoleinatmung. Experimentelle Untersuchungen. Arch. Gewerbepath. **9**, 719 (1939).
- Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Einatmung kleiner Benzin- und Benzolmengen auf Atmungsorgane und Gesamtorganismus. Klin. Wschr. **1930**, 2106.
- SCHMITT, K. L.: Ein unter dem Bilde der Panmyelophthise verlaufender Fall von aleukämischer Lymphadenose. Inaug.-Diss. Gießen 1931.
- SCHOLTZ, H. G.: Anämisches Vorstadium bei myeloischer Leukämie. Fol. haemat. (Lpz.) **45**, 352 (1931).
- SCHUDEL, L.: Leitfaden der Blutmorphologie. 3. Aufl. Leipzig: G. Thieme 1941.
- SCHULTEN, H.: Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig 1939.
- Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig 1937.
- Über die aplastische Anämie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1940**, 271.
- SCHULTZ, W.: Akute Erkrankungen des myeloischen Systems. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **47**, 179 (1935).
- u. E. KRÜGER: Monocystenleukämie. Erg. inn. Med. **56**, 56 (1939).
- u. L. Jacobowitz: Die Agranulocytose. Med. Klin. **1925**, 1642.
- SCHUR, H.: Ein Fall von schwerer letal endender Agranulocytose nach Behandlung mit Typhusvaccine. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese myeloischer und lymphatischer Reaktionen, der Myelämie und der lymphatischen Leukämie. Med. Klin. **1934**, 504.
- SCHWARZ, E.: Zur Morphologie der akuten Leukosen (Monocystenleukämien). Fol. haemat. (Lpz.) **45**, 1 (1931).
- SEDAT, H.: Un cas de réticulo-endothéliose (Leucémie à monocytes). Schweiz. med. Wschr. **1935**, 232.
- SEELIGER, S.: Organbefunde und ihre Bedeutung für die Pathogenese bei essentieller Thrombopenie und Aleukie. Klin. Wschr. **1924**, 731.
- SEEMANN, G.: Ein eigentümlicher Fall von Mikromyeloblastenleukämie mit geschwulstartigen Wucherungen. Virchows Arch. **261**, 533 (1926).
- SEGA, A., u. A. Brustolon: Leucemia monocitica o reticolendoteliosi leucemica? (Contributo anatomico-clinico allo studio sull'origine e sulla sistemazione dei monociti del sangue circolante.) Haematologica (Pavia) **10**, 471 (1929).
- SEILER, J.: Zur Frage der reaktiven Blutkrankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 170 (1935).
- SEMSROTH, K.: Leukemic reticulo-endotheliosis, its relation to blood picture of lymphatic leukemia. Fol. haem. (Lpz.) **52**, 132 (1934).
- SEYDERHELM u. VOLLMAR: Über maligne Anämie. Klin. Wschr. **1938**, 1597.

- SIGNORELLI, R.: Reticolo-istiocitosi spleno-epatica ad impronta megacariocitica. *BOLL. Soc. med.-chir. Catania* **3**, 717 (1937).
- SIWE, ST. A.: Die Reticuloendotheliose, ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. *Z. Kinderheilk.* **55**, 212 (1933).
- SONNENFELD, A.: Zur Frage der aplastischen Anämie. *Klin. Wschr.* **1938**, 1585.
- SOMLO, E.: Atypische Leukämien. *Fol. haemat. (Lpz.)* **41**, 245 (1930).
- SPINDLER, H.: Leukämie als Röntgenschädigung? *Klin. Wschr.* **1939**, 1211.
- STASNEY u. DOWNEY: zit. nach VARADI.
- STERNBERG, C.: Blutkrankheiten. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie I/1,1*. Berlin 1926.
- Zur Frage der Leukosarkomatose. *Wien. klin. Wschr.* **1930**, 714.
- Lymphogranulomatose und Reticuloendotheliose. *Erg. Path.* **30**, 1 (1936).
- STERNBERG, F.: Thrombolytische Purpura und aplastische Anämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1923**, 81.
- STODTMEISTER, R.: Die Bedeutung der Sternalpunktion für die Beurteilung Kranker mit sekundären Anämien. *Dtsch. med. Wschr.* **1937**, 1681.
- Über die Genese sog. toxischer Veränderungen der neutrophilen Leukocyten. *Fol. haemat. (Lpz.)* **61**, 155 (1938) — *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1938**, 313.
- Knochenmarks- und Blutbild bei der chronischen gewerblichen Benzolvergiftung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 459 (1938).
- Die biologische Bedeutung der Knochenmarkshyperplasie bei aplastischer Anämie und verwandten aregeneratorischen Knochenmarkszuständen. *Klin. Wschr.* **1940**, 1029.
- u. P. BÜCHMANN: Die Bedeutung des Serumeisenspiegels für die Beurteilung Leukämiekranker. *Klin. Wschr.* **1939**, 1365.
- STRASSER, U.: Zur Pathogenese und Klinik der Aleukie und Agranulocytose. *Wien. klin. Wschr.* **1932**, 548.
- STRUMIA, M. M.: Agranulocytosis and acute leukemia. *Amer. J. med. Sci.* **187**, 826 (1934).
- SWIRTSCHIEWSKAJA, B.: Über leukämische Reticuloendotheliose. *Virchows Arch.* **267**, 459 (1928).
- SYMEONIDES, A.: Die infektiös bedingte sog. Reticuloendotheliose im Lichte der Gewebsallergie. *Virchows Arch.* **296**, 497 (1935).
- SZONELL, W.: Beitrag zur Pathogenese der akuten Erkrankungen des blutbildenden Systems. *Klin. Wschr.* **1940**, 1137.
- SZOUR, M.: Contribution au diagnostic clinique de la leucémie aiguë. *Arch. Mal. Cœur* **25**, 110 (1932).
- TANAKA, M., M. MIYAKE, F. TAKAKI, Z. ISHII u. J. HIRAYAMA: Statistische Untersuchungen über die schweren progressiven Anämien und einige pathologisch-anatomische Untersuchungen über die aplastischen Anämien. *Transactiones Soc. path. jap.* **27**, 214 (1937).
- TECON, R. M.: Leucémie leucopénique à symptomatologie pseudorhumatismale. *Rev. méd. Suisse rom.* **58**, 902 (1938).
- Diskussionsbemerkung zu ROHR [5]. *Helvet. med. Acta* **6**, 638 (1939).
- TERPLAN, K.: Über akute aleukämische „Reticulose“. *Zbl. Path., Erg.-H.* **69** u. 96 (1930).
- THADDEA, S., u. D. BAKALOS: Monocytenleukämie und Monocytengnese. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1939**, 404.
- — Zur Frage der Monocytenentstehung. *Dtsch. med. Wschr.* **1939**, 668.
- THOMPSON, W. P., M. N. RICHTER u. K. S. EDSALL: An analysis of 10 so-called aplastic anemias. *Amer. J. med. Sci.* **187**, 77 (1934).
- THUMS, K.: Zur Klinik der akuten Leukämien und leukämischen Reaktionen. *Z. klin. Med.* **112**, 452 (1930).
- TINTI, M.: Contributo alla conoscenza delle atipie cliniche ed ematologiche delle leucemie (Anemia grave, progressiva, a tipo isolato aplastico, con eosinofilia e piastrinosi, lontano esordio di leucemia mieloide a tipo acuto). *Riv. Clin. med.* **34**, 449 (1933).
- TISCHENDORF, W.: Beobachtungen über subakute Myeloblastenleukämien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **181**, 147 (1937).
- u. A. FRANK: Morphologische Betrachtungen über das Reticulum im hämatopoetischen Gewebe. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **186**, 272 (1940).

- TORRIOLI, M.: Agranulocitosi tipo SCHULTZ in corso di mielopatia primitiva. *Polielinico Sez. med.* **40**, 149 (1933).
- TOW, J. F., G. NIEUWENHUIS u. J. H. NAUTA: Two cases of leukemia with tumor formation. *Acta med. scand.* **97**, 376 (1938).
- UEHLINGER, E.: Aleukämische Reticulose. *Beitr. path. Anat.* **83**, 719 (1930).
- UGRUMOW, L.: Ein Fall von akuter Reticuloendotheliose. *Zbl. Path.* **42**, 103 (1928).
- UHER, V.: Reticuloendotheliale Reaktion bei Sepsis und Leukämie. *Frankf. Z. Path.* **48**, 215 (1935).
- UNGAR, H.: Ein Fall von subleukämischer lymphocytärer Reticuloendotheliose mit Übergang in reticuloendotheliales Sarkom des Humerus. *Beitr. path. Anat.* **91**, 59 (1933).
- VAUGHAN, J. M., u. C. V. HARRISON: Leucoerythroblastic anaemia and myelosclerosis. *J. of Path.* **48**, 339 (1939).
- VARADI, St.: Réticulosarcome leucémique (Réticulo-lympho-leucosarcomatose). *Sang* **13**, 1 (1939).
- VOIT, K., u. G. LANDES: Zur Pathogenese der akuten Myeloblastenleukämie. *Klin. Wschr.* **1938**, 885.
- VOLTA, A. DALLA: Diagnosi e significato della mielosi megaloblastica pseudoaplastica. *Patol. e Clin. med.* **12**, 249 (1932).
- WAINWRIGHT, CH. W., u. G. LYMAN DUFF: Monocytic Leukemia. *Bull. Hopkins Hosp.* **58**, 267 (1936).
- WAITZ, R., u. G. HOERNER: Syndrome agranulocytaire avec myéloblastémie et prolifération réticulo-endothéliale médullaire, viscérale, oculaire. Intérêt diagnostique de cette prolifération. *Sang* **12**, 801 (1938).
- WALLBACH, G.: Die atypischen Leukämien. *Erg. Med.* **17** (1932).
- WATANABE, S.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die akute Leukämie. *Transactions Soc. path. jap.* **23**, 54 (1933).
- WEBER, F. P.: Aleukemic myelosis of the leucopenic type, clinically simulating chronic aplastic anaemia. *Quart. J. Med., N. s.* **1**, 409 (1932).
- u. W. WEISSWANGE: Aplastische Anämie und Leukämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **176**, 422 (1934).
- WECHTL, K. E.: Unter dem Bilde einer aplastischen Anämie verlaufende Wucherungsvorgänge des Gefäßbindegewebes (sog. Reticuloendotheliosen). *Virchows Arch.* **292**, 401 (1934).
- WEIHER, A. v.: Atypische Perniciosa und aplastische Anämie. (Kritische differentialdiagnostische Untersuchungen.) *Inaug.-Diss. Heidelberg* 1940.
- WEITZ, W.: Über einen von Anfang an beobachteten Fall von myeloischer Leukämie bei einer Röntgenlaborantin. *Klin. Wschr.* **1938**, 1579.
- WILKINSON, J. F., L. KLEIN u. CH. A. ASHFORD: The hemopoietic activity of the human liver. *Quart. J. Med., N. s.* **6**, 143 (1937).
- WITTS, L. J.: The anaemias and their treatment. *Lancet* **1934 II**, 919.
- WYSCHEGORODZEWA, W. D.: Zur Ätiologie der Reticuloendotheliosen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **53**, 253 (1935).
- Zur Frage der monocytären Leukämien. *Fol. haemat. (Lpz.)* **38**, 355 (1929).
- YAMAMOTO, TANAKA u. ONDO: Über die sog. aleukämische Reticuloendotheliose. *Mitt. med. Akad. Kioto* **1933**, 634 u. 735.
- ZIKOWSKI, J.: Beitrag zur Frage der sog. Agranulocytose. *Wien. klin. Wschr.* **1928**, 1044.
- ZIMMERMANN, W.: Über die Mißerfolge der Leberbehandlung bei der perniziösen Anämie. *Schweiz. med. Wschr.* **1935**, 837.

## I. Die Fragestellung.

Die mit dem Titel der vorliegenden Arbeit aufgeworfene Frage erscheint im höchsten Grade paradox. Auf der einen Seite steht die aplastische Anämie und die Panmyelophthise. Das bedeutet den Schwund, das unwiderbringliche Verlöschen der Tätigkeit des blutbildenden Knochenmarks, ist also ein ausgesprochen regressiver Prozeß. Die Leukämien dagegen, vor allem die akuten Formen, stellen Vorgänge angespanntester zügelloser Aktivität von seiten der

Hämapoese dar, somit genau das Gegenteil von den Zuständen, die wir unter dem Begriff der aplastischen Anämien verstehen. Daß zwischen so entgegengesetzten Vorgängen wie den aplastischen Anämien einerseits und den akuten Leukämien auf der andere Seite nahe verwandtschaftliche Beziehungen bestehen sollen, ja, daß es sich vielleicht nur um verschiedene Manifestationserscheinungen einer und derselben Grundkrankheit handeln könnte, dürfte nicht ohne weiteres einleuchten. SCHULTEN hat zwar auf dem Wiesbadener Kongreß 1940 darauf hingewiesen, daß Myeloblastenleukämien und aplastische Anämien im klinischen Verlauf manche Ähnlichkeiten aufweisen. Auch HEILMEYER hatte bereits auf manche Analogien aufmerksam gemacht. Das mag gewiß noch hingehen. Denn nicht wenige Prozesse, denen vollkommen verschiedene pathologische Vorgänge zugrunde liegen, können in ihren äußeren Erscheinungen manche Analogien zeigen. Aber der Titel kündigt weit mehr an: Zusammenhänge! Damit werden allerdings die Probleme der normalen und pathologischen Physiologie der blutbildenden Organe in ganzer Tiefe aufgeworfen. Bevor wir jedoch an die eigentliche Kernfrage herangehen, müssen die Begriffe, um die es sich hier handelt, von Grund auf geklärt werden. Das ist um so wichtiger, als in der Hämatologie, die in den letzten Jahren so überaus wichtige Fortschritte zu verzeichnen hat, heute in besonderem Maße alles im Fluß begriffen ist. Durch die intravitale Knochenmarksuntersuchung mittels der Sternalpunktion sind wir in der Lage, die feineren Vorgänge der Blutbildung, und vor allem ihre Störungen im zeitlichen Ablauf zu verfolgen. So dürfte es leicht verständlich sein, daß manche Begriffe, die jahrzehntelang zu dem gesicherten Bestand der Blutlehre gehörten, auf einmal wankend geworden sind. Wir müssen uns also damit abfinden, bei der Erörterung der aufgeworfenen Fragen sozusagen von vorn anfangen zu müssen. Was verstehen wir heute eigentlich unter den Leukämien, und zwar besonders unter den akuten Formen derselben? Wie ist heute der Begriff der aplastischen Anämie zu umgrenzen und in das System der verschiedenen Formen der Knochenmarksinsuffizienz einzuordnen? Erst dann, wenn wir uns auf Grund eingehenden Literaturstudiums mit diesen Fragen gründlich befaßt haben, können wir in die Erörterung des eigentlichen Kernproblems der Arbeit eintreten.

Neben den allgemein klinischen Gesichtspunkten kommt der morphologischen Untersuchung des Blutbildes und der blutbildenden Organe die Hauptbedeutung für die Beurteilung der verschiedenen Zustände zu, verdanken wir doch die wichtigsten Erkenntnisse der letzten Jahre auf dem Gebiete der Hämatologie gerade der Einführung der Sternalpunktion durch ARINKIN. Aber die rein morphologischen Befunde dürfen nicht überschätzt werden. Das haben uns in besonderer Weise die überaus aufschlußreichen Untersuchungen von HEILMEYER und PLÖTNER über das Serumeisen gezeigt. Durch systematische Untersuchungen an unserer Klinik in den letzten Jahren konnte in voller Übereinstimmung mit den Ergebnissen von HEILMEYER und PLÖTNER bestätigt werden, ein wie großer Wert gerade der Kenntnis der Serumeisenbewegungen für die Erkennung und Beurteilung der Blutkrankheiten zukommt (BÜCHMANN). Ja, wir glauben ohne Übertreibung sagen zu dürfen, daß speziell bei der Erkennung und Beurteilung der Anämien der Serumeisenbestimmung der gleiche Rang unter den Untersuchungsmethoden zuzurechnen ist wie der Blutzuckeruntersuchung beim Diabetes. Und dabei befindet sich die Forschung auf diesem Gebiete erst in den Anfängen!

## II. Die Leukämien als Tumoren der blutbildenden Organe.

In der Auffassung der Leukämien stehen sich heute noch zwei Theorien gegenüber. Auf der einen Seite wird die Anschauung vertreten, die Leukämien seien hyperplastische Prozesse, ausgelöst durch infektiös-toxische Schädigungen oder auch vielleicht durch Entgleisungen hormonaler Regulationen (NAEGELI). Andere Autoren hingegen stehen auf dem Standpunkt, daß die Leukämien ihrer Natur nach neoplastische, blastomatöse Prozesse sind. Unter dem Einfluß der Autorität NAEGELIS beherrschte die Hyperplasiethorie lange Zeit die klinisch-hämatologische Forschung. Nach NAEGELI spricht gegen Tumor die Generalisation des Prozesses, die autochthone Entstehung der leukämischen Bildungen auf vorgeschriebener Bahn, denn hämatogene Metastasen müßten regellos auftreten. Die Tatsache, daß bei myeloischer Leukämie im Mark häufig reife Zellen, in der Leber dagegen fast nur Myeloblasten gefunden werden, spricht nach NAEGELI für Reaktionen verschiedener Stärke und nicht für Metastasen. Gerade das Vorkommen perakuter Fälle wird von NAEGELI als Gegenbeweis gegen die Tumorauffassung angesehen. So schnell sollen sich Tumoren nie entwickeln können. Daß tumorartiges Wachstum vorkommt, wird auch von NAEGELI nicht bestritten. Er weist besonders darauf hin, daß Muskelbündel nie anders als durch Kompression zugrunde gehen und nie direkt durchwachsen werden, daß ferner die oft so hochgradig umscheideten Gallenwege niemals zerstört werden, trotzdem die Affektion jahrelang dauert. Im strengen Gegensatz zur Tumorauffassung vertrat NAEGELI die Anschauung, daß es sich bei den Leukämien im wesentlichen um hyperplastische Vorgänge handelt, hervorgerufen durch Korrelationsstörungen des hormonalen Systems. Ähnliche Auffassungen werden in der italienischen Schule von FERRATA und besonders seinem Schüler FIESCHI vertreten. Durch aufschlußreiche klinische Untersuchungen suchte ferner v. KRESS diesen Standpunkt zu rechtfertigen. Er konnte zeigen, daß bei den chronischen Leukämien die extramedullären Blutbildungsorgane in einer ganz bestimmten Reihenfolge ergriffen werden, und zwar zunächst die Milz, dann die Leber. v. KRESS verglich weiterhin die Leukämien mit dem reaktiven Geschehen bei infektiösen Erkrankungen. Er betont besonders, daß die myeloische Metaplasie der Milz als pathologisch-anatomischer Befund bei Leukocytosen im Schrifttum derartig häufig erwähnt ist, daß an ihrem Vorkommen nicht mehr gezweifelt werden kann. Er führt ferner die Beobachtung von NAEGELI an, daß das histologische Bild dieser Milzen in schweren Fällen von dem der myeloischen Leukämien nicht zu unterscheiden ist. Auf Grund dieser Tatsachen kommt v. KRESS zu dem Schluß, daß bei gesteigerten Anforderungen an das myelopoetische System im Verlauf von Infektionskrankheiten nach dem Knochenmark auch die Milz und schließlich auch die Leber zur Blutbildung herangezogen werden, und damit einer myeloischen Metaplasie unterliegen. So sei die Ähnlichkeit mit dem oben auseinandergesetzten Gang der Dinge bei der myeloischen Leukämie nicht zu verkennen. Darüber hinaus wird bei den infektiösen Zuständen wie bei den Leukämien manchmal auch das Fettgewebe zur Blutbildung herangezogen. Die Reaktionstypen, wie sie bei sichergestellten Infektionen vorkommen, lassen sich nach v. KRESS zwanglos um die myeloischen Leukämien gruppieren. Chronische und akute Leukämien sind dabei lediglich als zwei Erscheinungsformen ein und derselben Krankheit anzusehen. Anderer-

seits verkennt v. KRESS aber nicht die neoplastischen Erscheinungen der Leukämie, eben die infiltrative Ausbreitungsweise und auch das Wachstumstempo, die zweifellos abhängig sind von der Unreife und der Funktionsunterwertigkeit der an der Neubildung beteiligten Zellen. „So führt von der ursprünglich reaktiven Zellvermehrung ein gerader Weg mitten in die Probleme des malignen Wachstums. Wir können nicht umhin, zuzugeben, daß es fließende Übergänge zwischen systematischer reaktiver Hyperplasie und malignem Wachstum geben muß. Es sind ja auch maligne Tumoren bekannt, für deren Entstehen reaktives Geschehen zum mindesten im Spiele ist, z. B. die Krebse der Paraffinarbeiter, der experimentelle Teerkrebs und das Röntgencarcinom.“ Wenn v. KRESS so auch in der Hyperplasie den entscheidenden Faktor sieht, so steht er doch der Tumorauffassung nicht absolut ablehnend gegenüber.

Die These, daß die Leukämien den Charakter eines Neoplasmas tragen, wurde zuerst hauptsächlich von pathologisch-anatomischer Seite vertreten (ASKANAZY, BANTI, BENDA, RIBBERT, STERNBERG). Nach ASKANAZY ist nicht bewiesen, daß Leukämien sich anders verhalten als maligne Geschwülste. „Leukämien sind geschwulstartige Vorgänge“ (ASKANAZY). APITZ konnte an Hand einer Reihe histologisch genau durchuntersuchter Fälle den Nachweis der Malignität der leukämischen Wucherungen erbringen. Eine weitere Stütze erfuhr die Tumorauffassung der Leukämien durch die experimentelle Leukoseforschung. Es zeigte sich nämlich, daß man mit ausgesprochen carcinogenen Substanzen in der Lage ist, auch Leukämien zu erzeugen (LIGNAC, MCINTOSH). Auf die Versuche von BÜNGELER, der bei weißen Mäusen mit Indol Leukämien hervorrufen konnte, müssen wir später in anderem Zusammenhang noch ausführlicher eingehen. Gerade bei diesen experimentellen Leukosen bestehen deutliche Übergänge zu sicherem, malignem Wachstum, besonders zur Lymphosarkomatose. Durch die experimentelle Leukoseforschung und besonders auch durch die eingehenden histologischen Untersuchungen wurden die früher namentlich von klinischer Seite vorgebrachten Argumente für die Hyperplasieauffassung der Leukämien zunehmend entkräftet. Die Vertreter der Tumorauffassung müssen sich vor allem mit der Tatsache auseinandersetzen, daß die Leukämien Systemerkrankungen sind, während die echten Tumoren mehr oder weniger von einer Stelle ausgehen, von der aus sie sich metastatisch im ganzen Körper verbreiten. Demgegenüber macht ENGELBRETH-HOLM darauf aufmerksam, daß hier die Scheidelinie gänzlich unscharf ist. Denn auch bei den Leukosen kommen Fälle mit mehr begrenzten Krankheitsprozessen vor. „Solche Fälle bilden einen gleitenden Übergang, bei dem kein Glied fehlt, zu den multiplen Tumorbildungen im System . . .“ (ENGELBRETH-HOLM). In diesem Zusammenhang wird auch an Geschwülste mesenchymalen Ursprungs erinnert sowie an die Neurofibromatose, multiple primäre Lungencarcinome, doppelseitige Nebennierengeschwülste, multiple Dünndarmcarcinome. Auch für ROHR, der sich als Kliniker für die Tumorauffassung einsetzt, bietet die Tatsache des Fehlens eines Primärtumors keinen Einwand. Im Anschluß an Gedankengänge von FISCHER-WASELS weist er darauf hin, daß z. B. das Capillarsystem eines ganzen Organes in seiner Entwicklungsfähigkeit gestört sein kann und so zur Grundlage einer das ganze Organ durchsetzenden Geschwulstbildung werden kann, wie z. B. multiple Angioendotheliome der Leber und gewisse diffuse Hämangiomasen. Für die blutbildenden Organe

gelten nach ROHR ganz analoge Verhältnisse: „Auch hier erfolgt an sehr verschiedenen Stellen die Blutentwicklung, woraus gefolgert werden darf, daß auch hier Geschwulstbildung als Systemerkrankung und nicht als lokale Tumorbildung auftreten wird.“ Im übrigen wird auch der Gedanke der Metastasierung keineswegs von der Hand gewiesen. Denn wenn ein an irgendeiner Stelle entstandener leukämischer Tumor Metastasen setzt, so ist leicht verständlich, daß diese gerade in den blutbereitenden Organen, in erster Linie naturgemäß im Knochenmark, die allerbesten Wachstumsbedingungen vorfinden (MOESCHLIN und ROHR). Was nun die Beziehungen zwischen akuten und chronischen Leukämien betrifft, so herrscht sowohl unter den Pathologen wie den Klinikern weitgehend Einigkeit darüber, daß zwischen beiden Formen kein grundsätzlicher Unterschied besteht. Von der abweichenden Auffassung von STERNBERG, HENNING, VOIT und LANDES u. a. sehen wir dabei einstweilen ab. Mit den von diesen Autoren vertretenen Ansichten müssen wir uns später noch eingehend auseinandersetzen.

Bevor wir in der Frage nach der Natur der Leukämien einen eigenen Standpunkt beziehen können, müssen wir uns noch mit den wichtigsten Angaben aus der kasuistischen Literatur befassen. Die grundlegende pathologisch-anatomische Arbeit von APITZ wurde bereits erwähnt. Unter voller Anerkennung des APITZschen Standpunktes in der Tumorauffassung der Leukämien machen ROHR und MOESCHLIN allerdings darauf aufmerksam, daß ein Teil der von APITZ als lymphatische Leukämien beschriebenen Fälle mit großer Wahrscheinlichkeit als Mikromyeloblastenleukämien zu deuten sind. Es ist anzunehmen, daß auch manche andere Schrifttumsangaben über lymphatische Leukämien, besonders wenn sie mehr oder weniger akut verlaufen sind, unter dem Gesichtspunkt dieser von MOESCHLIN und ROHR geübten Kritik zu betrachten sind. So beschreiben JONG und LOUET als Leukosarkomatose einen Fall von „akuter Leukämie mit starker atypischer Lymphocytose“ mit Mediastinaltumor und Infiltrationen verschiedener Organe. Ein Ovar war dabei völlig in einen Tumor von gleichem Bau umgewandelt. Von TOW, NIEUWENHAUS und NAUTA erfahren wir von einem Fall lymphatischer Leukämie mit einem in die Bauchhöhle durchgewucherten Mediastinaltumor. AHLSTRÖM berichtet über einen Fall von gleichzeitigem Vorkommen eines Retikelzellsarkoms im Nasopharynx und einer lymphatischen Leukämie (im Blutbild 96—98% Lymphocyten bei 200000 bis 428000 Leukocyten insgesamt). Dabei fanden sich abgegrenzte Geschwulstmetastasen in den Knochen mit Spontanfrakturen. Wenn auch bei chronischen myeloischen Leukämien echtes Tumorstadium nicht anzuzweifeln ist (APITZ, ROEMHELD u. a.), so treten doch in der kasuistischen Literatur die Angaben hierüber gegenüber den akuten Leukämien weit in den Hintergrund. Wir fanden zwei Angaben über Spontanfrakturen im Skelettsystem (TOW, NIEUWENHAUS und NAUTA; COSTANZI). Während nun TOW, NIEUWENHAUS und NAUTA in ihrer Beobachtung eines lokalisierten aus Myeloblasten bestehenden Knochentumors ein Beweisglied für die Tumorauffassung der Leukämien sehen, glaubt COSTANZI auf Grund seiner eigenen Beobachtung annehmen zu dürfen, daß ein solcher Befund kein Gegenbeweis für die Hyperplasieauffassung der Leukämien sein kann: „Da nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnisse (1935) die Hyperplasie den grundlegenden Faktor des leukämischen Geschehens darstellt, läßt sich erkennen, daß die blastomatösen Formen nur als besondere Modalitäten

dieser Prozesse gedeutet werden dürfen, ohne daß sich dadurch der anatomische Charakter dieser Krankheit ändert.“

Wesentlich umfangreicher sind die Angaben über ein eindrucksvolles Tumorstadium bei akuten Leukämien. Die Geschwulstbildung kann dabei derart beschaffen sein, daß makroskopisch Schwierigkeiten in der Abgrenzung gegenüber Lymphogranulomatose und besonderen Tuberkuloseformen auftreten können. Im allgemeinen steht in den kasuistischen Beschreibungen ein mehr oder weniger maligne wachsender Mediastinaltumor im Vordergrund des anatomischen Bildes. So berichtete QUATTRIN kürzlich über Hämocytoblastenleukämie bei einem 30jährigen Mann mit einem großen Mediastinaltumor, der auch das Perikard mit einbezogen hatte. Das Ausgangssubstrat ist bei diesen häufig vorkommenden Mediastinaltumoren meist nicht zu eruieren. COOKE berichtet allein über 9 Fälle akuter Leukämie mit tumorartigen leukämischen Infiltrationen in der Thymusgegend, wobei die Frage, ob es sich um eine Thymus- oder eine Lymphdrüsenvergrößerung handelt, nicht sicher entschieden wird. GÖRLITZER, der im übrigen STERNBERGS Auffassung der Leukosarkomatose, die wir als eine besondere Form der Myeloblastenleukämie ansehen, teilt, sah bei einer 26jährigen Frau einen den Herzbeutel und die Lungen infiltrierenden Mediastinaltumor. Auch in der Mamma können dabei gleichzeitig leukämische Tumoren auftreten (SEEMANN). Der Mediastinaltumor kann solche Ausmaße annehmen, daß er das Sternum überragt (HARRISON, THOADS und KELVEY). Ferner gibt es Fälle, bei denen der Mediastinaltumor das einzige Zeichen einer akuten Leukämie ist, ohne daß sonst im hämatologischen oder allgemein klinischen Bild Anhaltspunkte für das Vorliegen einer akuten Leukämie zu gewinnen wären (SCHERF), oder im peripheren Blutbild nur eine Agranulocytose nachweisbar ist (POINSON und CARCASSONE). Der histologische Befund scheint dabei nicht immer ganz eindeutig zu sein. In dem Fall von PICARD, PERRIN und HORVENO — hämatologisch eine einwandfreie Myeloblastenleukämie — lautete die histologische Diagnose einer probeexcidierten Lymphdrüse auf lymphoblastisches Sarkom. Die Brustgeschwulst kann sich auch unter dem Bilde eines pleuropulmonalen Tumors entwickeln (MATTEI). Im Skelettsystem kann es bei akuten Leukämien zu PAGET-ähnlichen Tumorbildungen kommen (DEBRÉ, LAMY und SOULIER). Nicht ganz selten scheint der Beginn mit Schwellungen im Gesicht zu sein (JAFFÉ). Eine Hämocytoblastenleukämie mit tumorartiger Umwandlung des Uterus (Portio und Cervix) und des Magens bei einer 44jährigen Frau wurde von CELLI beobachtet. Über generalisierte leukämische Tumorbildung bis zu Walnußgröße berichtete HERXHEIMER, ferner NETOUŠEK. Gar nicht so selten finden sich umschriebene leukämische Tumoren der Haut (HERXHEIMER, GUNWARDENE, TISCHENDORF). Bei chronischen myeloischen Leukämien ist die Entwicklung von Hauttumoren nicht selten mit dem Übergang in ein akutes Stadium verbunden, wie EMILE-WEIL und ISCH-WALL an Hand eines größeren kasuistischen Materials zeigen konnten.

Ein Teil der eben wiedergegebenen Beobachtungen aus dem kasuistischen Schrifttum fällt unter den STERNBERGSchen Begriff der Leukosarkomatose. Da aber der STERNBERGSche Standpunkt in dieser Frage heute bereits allgemein verlassen ist und die von STERNBERG als Leukosarkomatose gedeuteten Fälle als Sonderformen akuter Leukämien aufzufassen sind, halten wir es nicht für

angebracht, diese Frage noch einmal aufzugreifen. Mit der STERNBERGSchen Theorie der Myeloblastenleukämien als akute Infektionskrankheiten müssen wir uns freilich an anderer Stelle später noch eingehend beschäftigen.

Wenn man so — abgesehen von den zusammenfassenden Abhandlungen — das vielgestaltige Mosaik der kasuistischen Literatur betrachtet, so kann man sich des Eindruckes der blastomatösen Natur der akuten Leukämien wie der Leukämien überhaupt nicht erwehren. Hinzu kommen noch die zahlreichen Untersuchungen über den Stoffwechsel der Leukämiezellen, die freilich noch nicht zu ganz einheitlichen Ergebnissen geführt haben, ferner die Mitteilungen über das morphologische Verhalten der Leukämiezellen (HEIBERG u. a.). (Ein Eingehen auf diese letzteren Probleme würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Literatur s. bei ENGELBRETH-HOLM.) Ob sich allerdings alle Erscheinungen der Leukämie mit der Tumorauffassung vereinigen lassen, oder ob noch andere Gesichtspunkte mit herangezogen werden sollten, muß im Rahmen dieser Arbeit noch weiter untersucht werden. Vorerst müssen wir uns aber noch mit einer wichtigen Sonderform der Leukämien beschäftigen.

### III. Monocytenleukämien und Retikuloendotheliosen.

Man kann nicht von den Beziehungen akuter Leukämien zu anderen Krankheitszuständen sprechen, ohne die als Monocytenleukämien beschriebenen Zustände eingehend zu würdigen. Damit begeben wir uns aber auf eins der schwierigsten Gebiete der Hämatologie überhaupt. Nicht umsonst hat PAPPENHELM den Monocyten als die „bête noire“ der Hämatologen bezeichnet. Wir können in diesem Zusammenhang natürlich nicht auf alle Probleme eingehen, die mit der Monocytenfrage überhaupt zusammenhängen, sondern müssen uns auf die klinisch wichtigen Punkte beschränken. Daß der Monocyt der Repräsentant einer selbständigen Zellreihe innerhalb des Blutzellensystems ist, wird allgemein kaum in Zweifel gezogen. Um so lebhafter ist die Diskussion über die Entstehung dieser Zellen, die NAEGELI und seine Schule, mit besonderem Nachdruck jetzt auch ROHR, in das Knochenmark verlegt, während unter den klinischen Hämatologen SCHILLING den Monocyten aus dem Reticuloendothel ableitet. Vom Standpunkt des extremen Unitarismus aus gesehen kann der Monocyt ubiquitär im Gewebe entstehen wie alle anderen Blutzellen auch, je nach den Reizen, die auf die mit hämopoetischen Potenzen ausgestatteten Mesenchymzellen einwirken. Für die Unitarier liegt also das Problem im wesentlichen in der Forschung des die Zellen umgebenden Zellmilieus.

Eine neue Theorie über die Monocytenentstehung wurde erst kürzlich von THADDEA und BAKALOS aufgestellt. Mit SCHILLING vertreten sie einen ausgesprochenen Trialismus, im Gegensatz zu ihm verlegen sie aber die Monocyten-genese mit NAEGELI in das Knochenmark. Während nun aber nach NAEGELI und ROHR der Monocyt und seine unreifen Vorstufen eine Parallelreihe zu der mit dem Myeloblasten beginnenden leukocytären Reihe darstellt (s. den Stammbaum der weißen Knochenmarkszellen in SCHUDELS Leitfaden der Blutmorphologie), trennen THADDEA und BAKALOS die Monocytenreihe von den übrigen myeloischen Zellen streng ab. Nach THADDEA und BAKALOS umfaßt das Monocytensystem den Myeloblasten, den Promyelocten — die sie dann sinngemäß in „Monoblasten“ und „Promonocyten“ umbenennen — und den Monocyten.

Diese Reihe soll gänzlich unabhängig vom neutrophilen System sein, als dessen jüngste Vorstufe nunmehr der Myelocyt, nicht etwa der Myeloblast, angesehen wird. Myeloblast und Promyelocyt sollen also für die Entwicklung der neutrophilen myeloischen Zellen nicht mehr in Frage kommen. Damit wird nach THADDEA und BAKALOS die bisher allgemein anerkannte Kontinuität in der Entwicklung vom Myeloblasten bis zum ausgereiften segmentkernigen Leukocyten auseinandergerissen. Aus der mesenchymalen Mutterzelle gingen demnach 2 Stammzellen hervor: 1. Der — nunmehr als Monoblast zu bezeichnende — Myeloblast als Stammzelle für die monocytäre Reihe und 2. der Myelocyt als Stammzelle der neutrophilen usw. Reihen. Es mag zugegeben werden, daß bei oberflächlicher Betrachtung durch diese Auffassung manche Befunde bei Monocytenleukämien und Monocytosen scheinbar gut verständlich gemacht werden können. Aber ist es berechtigt, den Myelocyt als Stammzelle der neutrophilen Reihe anzusehen und Myeloblasten und Promyelocyten aus dieser Entwicklungsreihe auszuschalten? Gegenüber diesem Vorgehen ist zu bedenken, daß bei der Differenzierung der neutrophilen Elemente vom Myeloblasten bis zum segmentkernigen Leukocyten kontinuierliche Übergänge festgestellt werden können. Noch schwerer ins Gewicht fällt dieses Argument, wenn in der Ausreifung der neutrophilen myeloischen Zellen bestimmte Störungen auftreten. Wir denken dabei an die sog. toxische Granulation sowie an die umschriebenen oder mehr diffusen Protoplasmabasophilien (u. a. die DÖHLESCHEN Körperchen) der neutrophilen Leukocyten, die bei gewissen infektiös-toxischen Zuständen, besonders der croupösen Pneumonie mit großer Regelmäßigkeit beobachtet werden können. Es herrschte eine Zeitlang unter dem Einfluß von GLOOR die Meinung vor, daß diese toxischen Veränderungen in der Peripherie auftreten als Folge des Kampfes, den die Leukocyten mit den eingedrungenen Krankheitserregern zu bestehen haben. An Hand zahlreicher intravitale Knochenmarksuntersuchungen waren wir nun in der Lage, nachzuweisen, daß es sich dabei um partielle Ausreifungsstörungen der neutrophilen myeloischen Zellen innerhalb des Knochenmarkes handelt (STODTMEISTER). Die azurophile Granulation der Promyelocyten und der ganz unreifen Myelocyten wird im Verlaufe der Zellreifung allmählich abgelöst von einer gröberen mehr basophilen Körnelung, die ihrerseits bei der Entwicklung zum reifen Myelocyt der feinen neutrophilen Granulation Platz macht, die wir als charakteristisch für den Myelocyt und alle reiferen Entwicklungsstufen bis zum segmentkernigen Leukocyten ansehen. Das Auftreten der toxischen Granulation kommt nach unseren Knochenmarksuntersuchungen nun dadurch zustande, daß die groben mehr basophilen Granula der halbreifen Myelocyten — nach anderen Nomenklaturen werden diese Zellen noch als Promyelocyten bezeichnet — bei der weiteren Ausreifung der Zelle zum reifen Myelocyt usw. je nach dem Grade der Veränderung mehr oder weniger persistieren, wobei die normale feine neutrophile Körnelung nicht oder wenigstens nur unvollkommen zur Ausbildung gelangt. Ähnliche „toxische Vorgänge“ werden auch bei der Protoplasmareifung beobachtet. Der Myeloblast hat bekanntlich ein ausgesprochen basophiles Protoplasma. Schon bei den ganz unreifen Myelocyt, nicht selten schon dann, wenn noch die feine azurophile Granulation vorhanden ist, wird das Plasma an einzelnen Stellen neutrophil, gewöhnlich in der Umgebung des Kernes. Im weiteren Verlauf der Differenzierung

zum halbreifen, reifen Myelocyten usw. gewinnt allmählich die Neutrophilie die Oberhand, indem sie in der Regel von den perinucleären Abschnitten zur Peripherie hin fortschreitet. Im Stadium des reifen Myelocyten hat die neutrophile Zelle keine basophilen Protoplasmaeigenschaften mehr. Diese Protoplasma differenzierung ist nun bei den erwähnten infektiös-toxischen Zuständen gehemmt. Infolgedessen beobachtet man, meist im Zusammenhang mit den beschriebenen toxischen Granula, noch im ausgereiften segmentkernigen Leukocyten mehr oder weniger umschriebene basophile Tönungen im Protoplasma, die sich — entsprechend der skizzierten Ausbreitungsweise der neutrophilen Protoplasmaeigenschaften im unreifen und halbreifen Myelocyten — zumeist in der Peripherie der Zellen finden. Sie treten teils in Form von Schlieren oder auch in gut abgegrenzten „basophilen Einschlüssen“ auf. Im letzteren Fall spricht man von DÖHLEschen Körperchen. „Toxische“ Basophilien im Protoplasma der neutrophilen Leukocyten lassen sich also unschwer als partielle Entwicklungshemmungen der neutrophilen myeloischen Elemente begreifen. Diese Störungen können aber einwandfrei bis zu denjenigen jungen Entwicklungsstadien hinauf verfolgt werden, die von THADDEA und BAKALOS für die Vorstufen der Monocyten in Anspruch genommen werden. Das Studium des Zustandekommens der sog. toxischen Leukocytenveränderungen liefert demnach also ein unzweideutiges Argument für die Kontinuität der Entwicklungsreihe vom Myeloblasten bis zum neutrophilen Leukocyten. Die Auffassung der Monocyten als Abkömmlinge des myeloischen Systems, wie sie in Übereinstimmung mit NÄGELI, JAGIC und KLIMA besonders von ROHR verfochten wird, bleibt durch unsere Einwendungen natürlich unberührt. Wenn THADDEA und BAKALOS glauben, den Beweis erbracht zu haben, „daß die reifen und unreifen Blutmonocytenformen von azurophil granulierten Knochenmarkszellen stammen“, so ist dem entgegenzuhalten, daß es sich eben um eine Leukämie handelt, und die Zellen der akuten Leukämien sind meist irgendwie pathologisch. Es geht also nicht ohne weiteres an, von den Verhältnissen einer akuten Leukämie auf eine normale Zellentwicklung von vornherein weittragende Schlüsse zu ziehen. Wir selbst haben 1935 einen ähnlichen Fall beobachten können (KRUMMEL und STODTMEISTER), glaubten uns aber nicht berechtigt, ihn als echte Monocytenleukämie im Sinne SCHILLINGS zu deuten. Wegen der — wie auch im Falle von THADDEA und BAKALOS — einwandfrei nachzuweisenden kontinuierlichen Übergänge vom Myeloblasten über den Promyelocyten usw. zum sog. Monocyten und des terminalen Übergangs in eine typische Myeloblastenleukämie, deuteten wir in Anlehnung an NÄGELI und ROHR unsere Beobachtung als monocytoides Paramyeloblastenleukämie, ohne dabei freilich zur Monocytenleukämie selbst in ablehnendem Sinne endgültig Stellung zu nehmen. Wir sind daher geneigt, anzunehmen, daß auch der Fall von THADDEA und BAKALOS in diese Gruppe der NÄGELISchen monocytoiden Paramyeloblastenleukämien gehört. Ob dem positiven Ausfall der Neutralrot-Janusgrün-Färbung eine so entscheidende Rolle zukommt, bleibt allerdings noch besonders zu untersuchen. Im übrigen stehen sich hinsichtlich der Deutung der monocytären Leukämien immer noch 2 Auffassungen gegenüber: Auf der einen Seite hält ROHR in Anlehnung an NÄGELI an der myeloischen Genese dieser Leukose fest, während die Mehrzahl der Autoren mit SCHILLING von einer leukämischen Erkrankung des reticuloendothelialen

Systems spricht. Einen interessanten Versuch, das Problem der Stammzellen bei den Monocytenleukämien zu ergründen, machte RINEHART mit der Silberimpregnationsmethode bei einem rasch verlaufenden Fall von Monocytenleukämie. Er konnte dabei eine kontinuierliche Reihe von Übergangsbildern zwischen typischen Hämo-histioblasten (FERRATA) und ausgereiften Monocyten darstellen. Er schließt daraus, daß die Ursprungszelle des Monocyten eine undifferenzierte Mesenchymzelle ist (nämlich der Hämo-histioblast nach FERRATA). Auch MAXIMOW, der im übrigen den Monocyten vom kleinen Lymphocyten ableitet, gibt die Möglichkeit der Entstehung vom Histiocyten oder einer undifferenzierten Mesenchymzelle zu. Zu ähnlichen Auffassungen gelangten auch CUNNINGHAM, SABIN und DOAN, ebenso FORKNER. Sie leiten den Monocyten aus einer primitiven Blutzelle ab, die ihrerseits wieder nahe verwandtschaftliche Beziehungen zu undifferenzierten mesenchymalen Elementen in den blutbildenden Organen haben soll. Die These der Monocytenentstehung aus den Lymphocyten wurde außer von MAXIMOW auch von BLOOM vertreten, der sich sogar für eine intravasculäre Verwandlung der Lymphocyten zu Monocyten einsetzt. Das eigentliche reticuloendotheliale System wird außer von SCHILLING besonders auch von ASCHOFF und KIYONO mit der Monocytengenese in Zusammenhang gebracht.

Von den Autoren, die die Monocytenleukämie im wesentlichen als eine besondere Form der Myelose auffassen, wird hauptsächlich die myeloide Umwandlung des Knochenmarkes ins Feld geführt (VAINWRIGHT, PENATI, WYSCHGORODZEWA). In Übereinstimmung mit ROHR weist GINGOLD darauf hin, daß das Knochenmark bei Monocytenleukämie reich an Promyelo-cyten ist, und daß ohne Frage gewisse genetische Beziehungen zwischen den Promyelo-cyten des Knochenmarkes und den Monocyten des Blutes bestehen. Auch HITTMAIR betont das Vorhandensein von Übergangsformen zwischen Myeloblasten und Monocyten. Im allgemeinen herrscht in der Literatur aber doch die Auffassung vor, daß die Monocytenleukämien Erkrankungen des reticuloendothelialen Systems im engeren oder weiteren Sinne sind und von den eigentlichen myeloischen Leukämien unterschieden werden müssen. Diese Auffassung geht von der Beobachtung einer akuten Leukämie (bis zu 58000 vorwiegend monocytäre Zellen) durch RESCHAD und SCHILLING aus (1913). Die Zelldiagnose wurde in diesem Falle von NAEGELI und PAPPENHEIM bestätigt. Ausstriche von der vergrößerten Milz bestanden fast nur aus großen Zellen vom Typus der Splenocyten mit negativer Oxydasereaktion. Das Knochenmark zeigte im Oberschenkel beginnende Umwandlung zu myeloischem Gewebe mit auffallend wenig Erythropoese. In den Gefäßen reichlich große einkernige Zellen mit negativer Oxydasereaktion. Dieser Fall gab nun Veranlassung zu einer großen Flut von kasuistischen Veröffentlichungen. Wir können uns des Eindrucks nicht erwehren, daß bei den vielen folgenden Literaturbeobachtungen nicht immer mit der nötigen Kritik vorgegangen worden ist, und daß manche als Monocytenleukämien beschriebene Krankheitsbilder in Wirklichkeit mehr oder weniger atypische Myeloblastenleukämien darstellen. Gerade derartige Beschreibungen mögen mit dazu beigetragen haben, daß die Ablehnung der Monocytenleukämie durch NAEGELI bei den klinischen Hämatologen verhältnismäßig großes Verständnis gefunden hat. Aber die genaue Durchsicht der kasuistischen Literatur zeigt doch, daß

eine ganze Reihe von akuten Leukämien sich nicht ohne Gewalt in das Schema der Myeloblastenleukämie einreihen lassen. Dazu müßte man schon den Begriff des monocytoiden Paramyeloblasten außerordentlich weit fassen. Solche Fälle sind im allgemeinen als Monocytenleukämien beschrieben, nicht selten aber auch einfach als atypische akute Leukämien oder leukämische Reticuloendotheliosen. Eine recht interessante und aufschlußreiche Beobachtung verdanken wir MATERNA und NIESNER: Bei einer 27jährigen Frau entwickelte sich unter zunehmender Anämie eine Leukocytose von 100000—17000 Zellen mit 36% Monocyten. Die Sektion ergab eine leukämische Milzschwellung, tumorartige Knoten in Leber, Nieren und Ovarien und Lymphdrüsenvergrößerung. Die Tumoren waren histologisch nicht scharf abgegrenzt, sondern zogen mit unregelmäßigen Ausläufern in die Gewebsspalten hinein. Sie bestanden aus oxydasenegativen und oxydasepositiven kleinen Zellen, von denen letztere bei der Giemsa-Färbung eine rote Protoplasmafärbung annahmen. Letztere wurden als Stammzellen der Erythropoese, erstere als Myeloblasten gedeutet. Im Oberschenkel fand sich auffallenderweise Fettmark. Diese Beobachtung ließe sich im Sinne NAEGELIS und ROHR'S noch durchaus als monocytoide Paramyeloblastenleukämie deuten. Die Verfasser selbst vermeiden aber vorsichtigerweise diese Bezeichnung und sprechen einfach von einer atypischen akuten Leukämie mit extramedullärer tumorartiger Leukoerythroblastose. HITTMAIR fand in einem Fall einer „atypischen Myelose“ mit multiplen Tumoren der Haut und vieler Knochen im Blut Zellen von „mesenchymalem Typ“. DUBINSKAJA und BAKALTSCHUK beschrieben eine Monocytenleukämie bei einer 53jährigen Frau, die unter Röntgenbestrahlung in „akute Leukämie“ überging. Die Monocytose war von vornherein nicht ganz rein. Neben einem gewissen Monocytentyp fanden sich Zellen myeloischer Natur, die zum Teil einen sehr atypischen Charakter aufwiesen. Der Fall wird von den Autoren als Leukämie sui generis aufgefaßt, und zwar als seltene Reaktion des reticuloendothelialen Systems auf eine besondere Infektion bei konstitutioneller Schwäche des blutbildenden Apparates (keine Sektion). Wieweit dieser Fall wirklich eine Monocytenleukämie oder vielleicht nicht doch eine besondere Form der monocytoiden Paramyeloblastenleukämie im Sinne NAEGELIS gewesen ist, läßt sich beim Fehlen eines Sektionsbefundes nicht entscheiden. Dagegen glauben wir als sichere Myeloblastenleukämie eine von MATTEI als Leukosarkose und Reticuloendotheliose beschriebene Beobachtung deuten zu müssen: 37jähriger Mann mit tumorartigen Infiltrationen der Pleura, 41500 Leukocyten mit 50% Myeloblasten. Dieser Fall scheint uns ein besonders eindrucksvolles Beispiel dafür zu sein, daß das Vorkommen einer mesenchymalen Reaktion bei einer myeloischen Leukämie (HITTMAIR) nicht ohne weiteres zur Annahme einer Reticuloendotheliose verleiten darf.

Neben diesen eben aufgeführten Beobachtungen, die — abgesehen von dem Fall RESCHAD-SCHILLING — noch verhältnismäßig zwanglos unter den NAEGELI-ROHR'Schen Begriff der monocytoiden Paramyeloblastenleukämie zusammengefaßt werden können, gibt es aber auch eine ganze Reihe von Fällen, die mehr oder weniger in das Gebiet der Systemreticulosen (Reticuloendotheliosen) gehören. Auch beim Studium der hierhergehörigen Literatur ist stets eine kritische Einstellung erforderlich. Wenn z. B. SCHABAD und WOLKOFF bei einer 39jährigen Frau zunächst Knoten in der linken Brust mit Lymphdrüsenanschwellungen in

der linken Achselhöhle fanden, bei der späteren Sektion eine allgemeine Tumorausbreitung feststellten und schließlich den ganzen Fall unter dem Titel „Über eine aleukämische Reticulose und ihre blastomatöse Form“ veröffentlichten, so klingt das Ganze wenig wahrscheinlich. Die Diagnose eines Mammacarcinoms mit ausgesprochener Zellatypie in den ausgedehnten metastatischen Geschwülsten wäre vielleicht richtiger gewesen — wenn auch weit weniger interessant. Immerhin ist an der Existenz einer Reticuloendotheliose wohl kaum zu zweifeln, verdanken wir doch gerade dem ASCHOFFSchen wie auch dem RÖSSLESchen Institut besonders wertvolle Beobachtungen auf diesem Gebiete. Die außerordentliche Vielgestaltigkeit der vom reticuloendothelialen System ausgehenden Tumoren bedingt nicht unerhebliche Schwierigkeiten in ihrer Abgrenzung gegenüber ähnlichen Prozessen in den Lymphknoten, den aleukämischen Lymphadenosen, atypischen Lymphogranulomen sowie Lymphosarkomen (AHLSTRÖM). Wie weit die Ansichten hier auseinandergehen, wird u. a. durch die Ansicht FORKNERS beleuchtet, daß der Monocyt als eine selbständige Zelle aufgefaßt werden müsse, die weder zum Myeloblasten noch zum reticuloendothelialen System eine engere Beziehung hat. FORKNER nimmt daher an, daß die im voraus etwas unklare Systematik durch die Synonymisierung von Reticulose und Monocytleukose noch weiter „confused“ werde (zit. nach ENGELBRETH-HOLM). In Anlehnung an die Auffassung von ENGELBRETH-HOLM möchten wir uns doch für berechtigt halten, Monocytenleukämien und Reticuloendotheliosen als nahe verwandte Leiden aufzufassen. Aber auch ENGELBRETH-HOLM gibt das Vorkommen von „Mischfällen von Myeloid- und Monocytleukosen“ zu und beobachtete selbst 2 Fälle von Monocytleukosen, die „sub finem das Bild einer myelogenen Leukose einnahmen“. Derartige Fälle möchten wir aber weniger als Mischfälle auffassen, sondern sie vielmehr mit NÄGELI und ROHR als monocytoide Paramyeloblastenleukämien deuten. ENGELBRETH-HOLM selbst legt sich übrigens in seinen Ausführungen auch nicht auf die Behauptung von „Mischformen verschiedener Krankheitstypen“ fest. Er gibt durchaus zu, daß es „unmöglich sein kann, durch rein morphologische Untersuchung zwischen sehr unreifen leukotischen Zellen verschiedener Art zu unterscheiden“.

Wir wollen nun versuchen, die Monocytenleukämien — soweit es sich nicht um myelogene Leukosen im Sinne der NÄGELISchen monocytoiden Paramyeloblastenleukämie handelt — unter dem Gesichtspunkte der Reticuloendotheliosen zusammenzufassen. Wir müssen uns dabei aber zunächst die Frage vorlegen, ob wir mit einer derartigen Arbeitshypothese der außerordentlichen Vielgestaltigkeit der Bilder gerecht werden können. NORDENSON beobachtete 3 Fälle von Reticulose, von denen 2 Fälle akut verliefen und im Blutbild reichlich Monocyten aufwiesen, während der dritte einen mehr chronischen Zustand ohne Monocytose darstellte. In den Knochenmarksausstrichen beobachtete er den Übergang von Reticulumzellen zu Monoblasten und Prämonocyten. Nach intrasternaler Tuscheinjektion speicherten 10% dieser Zellen, das waren 1% aller Knochenmarkszellen. Diese Speicherungsergebnisse decken sich etwa mit den tierexperimentellen Versuchen von SCHITTENHELM und ERHARDT, bei denen stets nur ein Teil der Monocyten den Farbstoff aufnahmen. MANN berichtet über eine Monocytenleukämie (10000 Leukocyten mit 62% Monocyten), deren Sektion histologisch eine ausgedehnte leukämische Infiltration vieler Organe mit

reticulärer Hyperplasie in Knochenmark, Milz und Lymphknoten aufdeckte. WYSCHGORODZEWA glaubt auf Grund einiger Beobachtungen von Reticuloendotheliose den Beweis erbringen zu können, daß die Monocyten vom reticuloendothelialen System abstammen. Bei mehreren Fällen hochgradiger Monocytose sah WYSCHGORODZEWA Wucherungen des reticuloendothelialen Systems in Knochenmark, Leber und Milz. Ähnliche Beobachtungen liegen vor von JUILLARD; MITCHELL; HAINING; FOWLER; FOORD, PARSONS und BUTT; ROSS; CLOUGH; LAWRENCE, JOSEY und YOUNG; BOCK und WIEDE; SWIRTSCHESKAJA; ROVERSI und SALARIS; PLUM und THOMSEN; ERNANDEZ; RIVASI; SEDAT; SEGA und BRUSTOLON. Die Einstellung dieser Autoren ist insofern ziemlich einheitlich, als die Monocytenleukämie als eine Systemerkrankung des Reticuloendothels angesehen wird. Diese Anschauung stützt sich vorwiegend auf die Beobachtung des gleichzeitigen Vorkommens von Monocytose und Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems. Immerhin deckt die kritische Betrachtung mancher dieser Veröffentlichungen gewisse Widersprüche auf, die im Auge behalten werden sollten. JUILLARD sah bei einem Fall unter den 16000 Leukocyten 63% „undifferenzierter“ Zellen, von denen 23% als monocytähnlich bezeichnet werden. Selbst angesichts des histologischen Befundes einer ausgedehnten Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems in der Leber und vor allem in Milz und Lymphknoten kann man bei kritischer Würdigung der Befunde wohl kaum von einer typischen Monocytenleukämie im Sinne von RESCHAD und SCHILLING sprechen. Der Fall von MITCHELL („malignes Monoblastom“) verlief 7 Wochen lang aleukämisch. Erst in der letzten Woche entwickelte sich auch im Blutbild eine Leukämie vom rein monocytären Typ. Bei einer Zählung wurden nun 9% Myeloblasten gefunden. Sehr viel wird man freilich mit dieser Angabe nicht anfangen können. Immerhin spricht dieser Befund doch für eine gewisse Polymorphie der leukämischen Blutzellen, die im übrigen auch aus der Beobachtung von HAINING hervorgeht, der bei seinem Fall 36% reife und 49% unreife „Monocyten“ beobachtete. Auch ROVERSI und SALARIS weisen auf eine starke Polymorphie der reticuloendothelialen leukämischen Zellen hin. Nach FOORD, PARSONS und BUTT, die 4 Fälle von Monocytenleukämie („leukämische Reticuloendotheliose“) veröffentlichten, sprach in einem Fall die Gegenwart unreifer myeloischer Elemente für eine myeloische Herkunft der Monocyten, deren Granula in den Blutaustriechen allerdings oxydasenegativ waren. Eine exstirpierte Lymphdrüse zeigte dabei hauptsächlich Proliferation von Reticulumzellen. Unter den 3 Monocytenleukämien von LAWRENCE, JOSEY und YOUNG wurde einmal bei der Obduktion die Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems vermißt. BOCK und WIEDE stellten nicht nur eine Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems fest, sondern konnten darüber hinaus auch die Abschnürung echter Monocyten aus reticuloendothelialen Elementen histologisch nachweisen. Dieser Fall erscheint besonders eindeutig durch das Freibleiben des Knochenmarkes und die Entwicklung eines akuten leukämischen Bildes aus einer Monocytenangina (Monocyten 54—85%).

Wenn man die echten Monocytenleukämien als leukämische Erkrankungen des reticuloendothelialen Systems — in engerem Sinne — ansieht, so muß man folgerichtig auch die reinen Reticuloendotheliosen, die ohne leukämische Veränderungen des Blutbildes einhergehen, als aleukämische Zustände dieser Leukoseform auffassen. Diese logische Konsequenz wird tatsächlich auch in einer

großen Anzahl von Veröffentlichungen gezogen, und spiegelt sich vor allem in verschiedenen Einteilungsversuchen der Reticuloendotheliosen wider. So unterscheiden OBERLING und GUÉRIN zwischen reinen und kombinierten Reticulosen („Réticuloses pures und Réticuloses associées“). Die reinen Reticulosen werden wiederum eingeteilt in a) akute Formen beim Säugling, mit Purpura, b) akute Formen bei Erwachsenen, c) chronische hepatolienale Formen, d) Lymphoreticulosen mit ausschließlicher Lokalisation in den Lymphknoten. Die kombinierten Reticulosen („Réticuloses associées“) werden unterteilt in a) Formen mit monocytärer, myeloischer oder lymphatischer Leukämie, b) Formen mit perniziöser Anämie, Lymphogranulom, Reticulosarkom. Nach DUSTIN gibt es folgende Untergruppen der reinen Reticulosen: A. Formen mit histiocytärer Reaktion, wobei wiederum folgende Einzelgruppen unterschieden werden: 1. akute, im allgemeinen unter dem Bilde einer Purpura verlaufend, in gleicher Weise Kinder und Erwachsene befallend; 2. chronische. B. Formen mit megakaryocytärer oder myeloischer Reaktion mit akutem oder chronischem Verlauf. C. Formen mit syncytialer Reticulumwucherung (Typ DUSTIN-WEIL), bisher nur 1 Fall mit akutem Verlauf beschrieben: 46jähriger Mann, seit 3 Wochen unter dem Bilde schnell zunehmender allgemeiner Schwäche erkrankt. Hämoglobin 12%, Erythrocyten 780000, Leukocyten 11200, davon 56% Lymphocyten, 42% Neutrophile, 2% Metamyelocyten. Purpura. Leber und Milz vergrößert. Die Leber ist durchsetzt von mäßig großen histiocytären Zellen, die ausgesprochene Neigung zu Syncytiumbildung zeigen. Milz: Pulpaatrophie bei starker Reaktion des reticuloendothelialen Systems mit Bildung von Riesenzellen vom megakaryocytären oder STERNBERGSchen Typ. Im Knochenmark ebenfalls mäßig Histiocyten und Syncytiumbildung. DUSTIN und WEIL fassen die Krankheit als neue bisher noch nicht beobachtete Form der Reticulose auf („syncytiale Reticulose“). Einen Fall von kombinierter Reticulose (Réticulose associée im Sinne von OBERLING und GUÉRIN) haben WEITZ und HOERNER beschrieben: 29jähriger Mann, klinisch fieberhafte Angina und Gingivitis. Im Blutbild schwere Anämie und Leukopenie mit unreifen Zellen der neutrophilen Reihe der myeloischen Elemente. Es ist klar, daß dieser Fall einer Kritik nicht standhalten kann, da es sich offenbar um eine typische Myeloblasten- oder Promyelocytenleukämie handelt.

In der deutschen Literatur sind unseres Wissens derartige Einteilungsversuche der Reticuloendotheliosen, wie sie uns in den französischen Arbeiten von OBERLING und GUÉRIN sowie von DUSTIN entgegneten, noch nicht gemacht worden. Bei der außerordentlichen Vielgestaltigkeit der anatomischen Befunde und ganz besonders der Zellmorphologie im mikroskopischen Bild bietet jeder einzelne in dieses Gebiet gehörige Fall mehr oder weniger eine individuelle Einzelerscheinung, die sich innerhalb eines festen Schemas schwerlich nach bestimmten Gesichtspunkten von ähnlichen Beobachtungen dieser Art abgrenzen läßt (KLOSTERMEYER). Auch das Auftreten lokalisierter Tumoren kann zur Einteilung schlecht herangezogen werden, da diese Tumorbildung nicht auf besondere klinisch, hämatologisch oder histologisch abgrenzbare Formen beschränkt ist. Über derartige „maligne Reticuloendotheliosen“ liegen eine ganze Reihe klinischer Beobachtungen vor. Neben umschriebenen Hauttumorbildungen (SANNICANDRO; BYKOWA; KLOSTERMEYER), wie wir sie auch bereits von den Myelo-

blastenleukämien her kennen, finden sich häufig Angaben über umschriebene Neubildungen im Skelettsystem, zum Teil mit ausgeprägter Cystenbildung. Die umschriebenen Knochentumoren können generalisiert oder auf eine einzige Stelle beschränkt sein. So beobachtete FITTIPALDI bei einem 20jährigen Mann einen Tumor der linken Scapula, der histologisch als malignes Reticuloendotheliom gedeutet wurde. Bei einem 2. Fall eines 22jährigen Mannes fand FITTIPALDI ausgedehnte Lymphdrüsen- und Knochentumoren, die histologisch ebenfalls als Reticuloendotheliome identifiziert werden konnten. CREVELD und TER PORTEN berichten über zunächst röntgenologisch festgestellte cystische Aussparungen im Bereich eines Humerus, der 3. Rippe sowie auch anderer Knochen. Histologisch fanden sich Wucherungen reticuloendothelialer Elemente in den Lungen, im Knochenmark und im Thymus. Die Ursache dieser Zellwucherungen wird von diesen Autoren in einer infektiös-toxischen Schädigung gesucht. SYMMERS und HUTCHESON beschreiben bei einer 42jährigen Frau eine Reticuloendotheliose unter dem Bilde einer generalisierten Geschwulsterkrankung mit zahlreichen kleinen Tumorknoten auch in den Organen, in denen unter normalen Verhältnissen keine Reticuloendothelien vorhanden seien. PARKS aus dem ASCHOFFSchen Institut sah bei einem 46jährigen Mann, der unter dem Bilde einer aplastischen Anämie mit progressiver Agranulocytose erkrankt war, eine histologisch verifizierte Reticuloendotheliose der Milz, der Lymphknoten, des Knochenmarks, der Leber, der Hoden sowie des peripheren Blutes. Er bezeichnet das Bild als „präblastomatöse Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems, die man auch als chronische Monocytenleukämie bezeichnen könnte“. Ein bevorzugtes Befallensein der serösen Häute beschreibt ESPOSITO. Die in dieser Beobachtung gefundenen zahlreichen erbsengroßen Knötchen wachsen infiltrierend und gehen von den Adventitiazellen aus („Reticulum“, „Peritheliom“). Recht interessant ist die Beobachtung eines reticuloendothelialen Sarkoms des linken Humerus von UNGAR aus dem RÖSSLESchen Institut. Die Zellen des Humerussarkoms zeigten weitgehende Ähnlichkeit mit denen des hyperplastischen Knochenmarkes. Der Fall wird als aleukämische Reticuloendotheliose aufgefaßt, eine Bezeichnung, die auch von anderen Autoren gebraucht wird (u. a. DAMASHEK; YAMAMOTO, TANAKA und ONDO). BÖHNE und HUISMANS sprechen bei ihrem Fall, der kurz vor dem Tode bei 1800 Leukocyten 22% Monocyten aufwies, von subleukämischer Reticuloendotheliose. UEHLINGER dagegen trennt scharf zwischen Reticulosen und Endotheliosen und findet keine Anhaltspunkte für die Abstammung der Monocyten aus dem Reticulum. Der UEHLINGERSche Fall wird übrigens von MOESCHLIN und ROHR als Beweis dafür herangezogen, daß selbst bei einer hochgradigen Reticulose keine monocytoiden Zellen im peripheren Blute aufzutreten brauchen.

Gelegentlich werden die Systemwucherungen des reticuloendothelialen Systems auch mit lymphatischer Leukämie in Zusammenhang gebracht. VARADI spricht geradezu von einer Reticulo-Lympho-Leukosarkose. SEMSROTH wie auch STASNEY und DOWNEY wollen den allmählichen Übergang einer Reticulumwucherung in eine lymphatische Infiltration beobachtet haben. MARCHAL, BARGETON und MAHOUDEAU bezeichnen die Monocytenleukämien geradezu als Varianten von lymphatischen Leukämien. FELLER und RISAK sahen atypische „oxydase-positive“ Lymphocyten endothelialer Herkunft. Mit MOESCHLIN und ROHR sind

wir der Ansicht, daß es sehr zweifelhaft ist, ob es sich hier tatsächlich um echte lymphatische Leukämien handelt. Mit überwiegender Wahrscheinlichkeit sind solche Fälle als Mikromyeloblastenleukämien im Sinne NAEGELIS zu deuten, die histologisch schwer gegenüber echten Lymphadenosen abzugrenzen sind.

Die außerordentliche Vielgestaltigkeit nicht nur der klinischen, sondern gerade auch der hämatologischen und histologischen Befunde bei den Monocytenleukämien oder, wie sie auch bezeichnet werden, leukämischen Reticuloendotheliosen, ist ein ausgesprochenes Characteristicum dieser Zustandsbilder, so daß man kaum 2 Fälle findet, die einander gleichen. Da nun andererseits der normale Blutmonocyt eine morphologisch ziemlich streng charakterisierbare Zelle ist, erscheint es zweifelhaft, ob es angängig ist, alle diese Zustände als Monocytenleukämien zu bezeichnen. Zu diesem Zwecke muß man den Begriff des pathologischen Monocyten schon ziemlich weit fassen. W. SCHULTZ und KRÜGER betonen, daß man streng genommen hier nicht mehr von einem Trialismus, sondern von einem Polyphyletismus reden muß. Sie weisen besonders darauf hin, daß die als Monocyten beschriebenen Zellen hinsichtlich Größe, Gestalt und Färbbarkeit nicht nur außerordentlich verschieden sein können, sondern man erlebe vielmehr auch nicht selten „Umschläge“ in myeloische und lymphatische Leukämien. Was nun die Herkunft der monocytären Zelle betrifft, so sind SCHULTZ und KRÜGER der Ansicht, daß hier das „aktive Mesenchym“ im weiteren Sinne in erster Linie in Frage kommen dürfte, während das eigentliche reticuloendotheliale System im engeren Sinne nicht einheitlich beteiligt sei. Sie meinen mit Recht, daß man diesem hochinteressanten Krankheitsbild nicht gerecht wird, wenn man die Monocytenleukämie in ein strenges dogmatisches Schema preßt. Man müsse sie vielmehr betrachten vom Standpunkt der vielseitigen Dynamik des „aktiven Mesenchyms“. Einen grundsätzlich ähnlichen Standpunkt haben EWALD, FREHSE und HENNIG bereits 1922 vertreten. Sie zogen daraus auch die konsequente Schlußfolgerung, den Begriff der Monocytenleukämie ganz fallenzulassen, indem sie die Bezeichnung „Stammzellenleukämie“ einführten. Sie betonten mit Recht, „daß es trotz aller Mühewaltung nicht in allen Fällen gelingt, Stammzellen unter allen Umständen als solche des einen oder anderen Systems zu charakterisieren. Uns scheint es besser, dann nur indifferente Stammzellen zu differenzieren, um so mehr, als der klinische Verlauf und die pathologisch-histologische Untersuchung keine Gesichtspunkte und keine Entscheidungen nach der einen oder anderen Richtung ergeben“. Man müsse im Auge behalten, daß es sich doch höchst wahrscheinlich um krankhaft veränderte Zellen handelt. „Zellen, die alle Zeichen der Monocyten aufweisen, können eine Entwicklungsstufe von Stammzellen sein.“ EWALD, FREHSE und HENNIG neigen dazu, solche Zellen als Altersformen der Stammzellen anzusehen, die sich nicht weiter entwickeln. Auch CAMPBELL, HENDERSON und CROOM sprechen bei der Deutung ihres Falles von einer „Monocytenleukämie mit myeloischer Hyperplasie“ von einer Stammzellenhyperplasie. In ähnlicher Weise schlägt HADORN vor, akute atypische Leukämien als akute Proleukoblastosen zu bezeichnen (akute Leukämie des noch undifferenzierten leukocytenbildenden Gewebes).

Wenn wir nun zu einer zusammenfassenden Klärung des Begriffes der Monocytenleukämie kommen wollen, so scheinen uns die Gedanken von EWALD, FREHSE und HENNIG sowie von W. SCHULTZ und KRÜGER wie auch diejenigen

von HADORN von besonderer Wichtigkeit zu sein. Diese Gruppe von Autoren lösen aber den Begriff der Monocytenleukämien im Grunde genommen auf, wenn auch W. SCHULTZ und KRÜGER die Bezeichnung als solche noch beibehalten. Über das eigentliche reticuloendotheliale System hinausgehend sprechen SCHULTZ und KRÜGER von einer Erkrankung des „aktiven Mesenchyms“. Bei einer derartigen generalisierten Erkrankung muß man zum mindesten das reticuloendotheliale System im weiteren Sinne als Mutterboden für die Entstehung dieser Leukämien in Anspruch nehmen. Aber was heißt denn eigentlich reticuloendotheliales System im weiteren Sinne? Bei der Definition fängt man gewöhnlich mit den KUPFFERSchen Sternzellen der Leber und den Uferzellen der Milz an, muß dann aber auch schon die Adventitiazellen der Gefäße hinzurechnen. Wo man aufhören muß, bleibt dagegen unklar, wenn man die besondere Speicherungstätigkeit der Zellen als Characteristicum der reticuloendothelialen Elemente ansieht. Histiocyten, Makrophagen, Klastocyten usw. werden im allgemeinen als diejenigen Zellen bezeichnet, die für die Speicherung im Gewebe in erster Linie in Frage kommen und daher auch dem reticuloendothelialen System im weiteren Sinne zuzurechnen sind. Wie schwierig aber die Abgrenzung des speichernden Zellapparates im weiteren Sinne ist, zeigen gewisse histologische Befunde in der Milz: In der Milzkapsel — besonders älterer Personen — findet man gar nicht selten mehr oder weniger umschriebene Kapselblutungen. Die ausgetretenen Erythrocyten gehen zugrunde, und der eisenhaltige Blutfarbstoff wird von den langgestreckten Fibrocyten des Kapselgewebes aufgenommen, nicht etwa von besonderen „Speicherzellen“. Wir müssen also annehmen, daß alle Zellen des Bindegewebes — nicht nur mit besonderen Funktionen ausgestattete Elemente — zur Speicherung fähig sind. Die Abgrenzung des Begriffes „reticuloendotheliales System“ in weiterem Sinne ist also außerordentlich problematisch, und wir können uns daher dem Vorschlag von SCHULTZ und KRÜGER nur anschließen, ganz allgemein vom Erwachen des „aktiven Mesenchyms“ zu sprechen. Die Entscheidung darüber, welche „formativen Reize“ zu einem Erwachen des aktiven Mesenchyms führen, läßt sich heute noch nicht treffen, ebensowenig wie das Problem der Entstehung der Leukämien und der Tumoren bisher eine befriedigende Aufklärung gefunden hat. Wohl aber können wir durch morphologische und allgemein klinische Untersuchungen zu ergründen versuchen, welche Vorgänge sich bei einem solchen Erwachen des aktiven Mesenchyms abspielen, unter Berücksichtigung der zahlreichen klinischen Erfahrungen, wie sie in dem von uns angeführten Schrifttum niedergelegt sind. Im aktiven Mesenchym schlummern die verschiedensten Möglichkeiten, so daß man im voraus nie sagen kann, was im einzelnen Fall geschehen wird. Vor allem aber kommt dem aktiven Mesenchym eine hämopoetische Potenz zu, auf die auch bei nicht-leukämischen Erkrankungen zurückgegriffen wird, wenn Blutbildungsstörungen vorhanden sind, die vielleicht durch eine gesteigerte Tätigkeit der normalen Blutbildungsstätten allein nicht ausgeglichen werden können. Auch die klassischen myeloischen und lymphatischen Leukämien müssen als Erwachen des aktiven Mesenchyms aufgefaßt werden, auch wenn sie nicht oder vielleicht noch nicht generalisiert sind. Wir denken dabei besonders an die obenerwähnten von v. KRESS mitgeteilten Fälle. Eine besondere Form der myeloischen Leukämie ist die Myeloblastenleukämie. Wir haben dabei nicht in erster Linie die

Myeloblastenschübe im Verlaufe chronischer myeloischer Leukämien im Auge, sondern vielmehr die akuten Myeloblastenleukämien mit dem nach NAEGELI charakterisierten Hiatus leukemicus. Mit NAEGELI und ROHR halten wir unbedingt daran fest, daß die akuten Myeloblastenleukämien von den chronischen myeloischen Leukämieformen grundsätzlich nicht abgetrennt werden dürfen. Aber hinsichtlich des klinischen Verlaufes stellen sie ohne Zweifel doch etwas Besonderes dar. Vom Standpunkt der pathologischen Physiologie aus gesehen handelt es sich auch hier um das Erwachen des aktiven Mesenchyms, dessen hämopoetische Tendenz durch bestimmte formative Reize in die Richtung der Myelopoese gelenkt wird und sich in der schrankenlosen Produktion von Myeloblasten manifestiert, die ihrerseits wiederum in der Ausreifung gehemmt sind und nicht oder nur zu einem geringen Teil zu reifen myeloischen Elementen weiter differenziert werden können. Ob sich diese Leukoseformen leukämisch oder aleukämisch entwickeln, hängt nach ROHR davon ab, ob aus extramedullären Blutbildungsstätten unreife Zellen in die Blutbahn eingeschwemmt werden. Es ist nun leicht verständlich, daß bei gewissen Änderungen des formativen Reizes, die sich ohne Frage auch im Verlaufe der Krankheit selbst einstellen können, unschwer pathologische Myeloblasten entstehen können (Paramyeloblasten, Mikromyeloblasten nach NAEGELI), oder daß die Ausreifung der vielleicht sogar normal gestalteten Myeloblasten Wege geht, die von dem normalen Ausreifungsmodus der weißen myeloischen Zellen deutliche Abweichungen zeigen. Auf diese Weise können Zellen in Erscheinung treten, die den echten Monocyten zum Verwechseln ähnlich sehen. Wir haben dann die von NAEGELI sog. monocytoiden Paramyeloblastenleukämien vor uns, die ohne Frage mit den echten Monocytenleukämien SCHILLINGS nicht identisch sind. Der formative Reiz kann sich aber auch in der Weise auswirken, daß — ohne den Umweg über den Myeloblasten — aus den Zellen des aktiven Mesenchyms direkt monocytäre oder monocytenähnliche Elemente hervorgehen. In solchen Fällen wird man auch im Knochenmark und in den extramedullären Blutbildungsstätten die für die monocytoiden Paramyeloblastenleukämien so charakteristischen kontinuierlichen Übergänge zwischen Myeloblasten und Monocyten vermissen und ausschließlich oder wenigstens ganz überwiegend monocytäre Elemente vorfinden, wie SCHILLING an Hand seines mit RESCHAD gemeinsam beobachteten Falles überzeugend darlegen konnte. Wir müssen nun aber noch einen Schritt weitergehen. Denn es ist auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß durch besondere formative Reize aus dem erwachten Mesenchym Zellen entstehen, die nicht ohne weiteres mit normalen Blut- oder Knochenmarkszellen zu identifizieren sind. Wie schon angedeutet, wurde dieses Problem von EWALD und Mitarbeitern sowie von HADORN bereits klar erfaßt, weshalb man, ohne sich auf einen bestimmten Zelltyp festzulegen, einfach von Stammzellenleukämie (EWALD) oder Proleukoblastosen (HADORN) sprach. Vom Standpunkt der pathologischen Physiologie aus gesehen werden diese hier in Vorschlag gebrachten Bezeichnungen den bei den atypischen akuten Leukämien sich abspielenden Vorgängen durchaus gerecht. Denn so viele atypische Fälle akuter Leukämie es gibt, so viele verschiedene Arten von atypischen Leukämiezellen gibt es auch, die in ein bestimmtes Schema einzuordnen auf unüberwindliche Schwierigkeiten stoßen dürfte. Unter diesem Gesichtspunkt läßt sich auch die Bemerkung von W. SCHULTZ und KRÜGER

begreifen, daß Umschläge vom einen zum andern Typ beobachtet werden, daß also eine Monocytenleukämie in eine myeloische oder lymphatische umschlägt. Ob man freilich die lymphatischen Leukämien ohne weiteres in diesem Zusammenhang erwähnen darf, erscheint uns nach den allgemeinen klinischen Erfahrungen zweifelhaft. Die lymphatische Leukämie ist ein klinisch fest umrissenes Krankheitsbild mit ausgesprochen chronischem Verlauf. Das Vorkommen akuter Formen wurde von NAEGELI bis zuletzt strikte abgelehnt, und auch sein Schüler ROHR wie viele andere Autoren halten streng an dieser Anschauung fest. Auch wir selbst haben akute lymphatische Leukämien noch nicht beobachten können und stehen in Anlehnung an NAEGELI und ROHR auf dem Standpunkt, daß derartige als akute lymphatische Leukämien beschriebenen Fälle Mikromyeloblastenleukämien sind.

Gegen die Aufstellung der Sonderform der Monocytenleukämien machen MOESCHLIN und ROHR u. a. geltend, daß ausgedehnte Reticulosen nicht mit einer Blutmonocytose einhergehen müssen. Als Beispiel führen sie auch den von uns oben erwähnten Fall von UEHLINGER an. Im Schrifttum werden solche Fälle in der Regel als aleukämische Form der Leukämien angesehen. Vom Standpunkt der pathologischen Physiologie lassen sich nun freilich solche Fälle unschwer deuten: Infolge eines besonderen „formativen Reizes“ erwacht das Mesenchym zu mehr oder weniger schrankenloser Neubildung, nicht selten unter Bildung ausgesprochen maligner Tumoren. Infolge besonderer Beschaffenheit des „formativen Reizes“ kommt die spezifisch-hämopoetische Tendenz des aktiven Mesenchyms aber nicht zur Entfaltung, so daß eigentliche Blutzellen nicht entstehen. Mit Rücksicht auf das Fehlen der Entfaltung hämopoetischer Tendenzen ist es also nicht immer gerechtfertigt, solche Fälle — in Analogie zu den Myelosen und Lymphadenosen — als aleukämische Monocytenleukämien, Stammzellenleukämien oder Reticuloendotheliosen zu bezeichnen. Denn die bei den klassischen Leukämien allgemein gebräuchliche Anwendungsart des Begriffes „aleukämisch“ besagt, daß — wenn auch keine leukämischen Blutzellen in die Blutbahn eingeschwemmt werden — dieselben doch in den verschiedenen Blutbildungsorganen massenhaft gebildet werden. Das trifft aber für die geschwulstartigen Erkrankungen des reticuloendothelialen Systems keineswegs immer zu, wenn es auch im Einzelfall meist schwierig oder sogar unmöglich sein wird, auf Grund histologischer Untersuchungen zu entscheiden, ob die beobachteten Zellen auch leukämischer Natur sind oder es wenigstens sein können. Wenn man aber trotzdem schon die Bezeichnung aleukämische oder subleukämische Reticulosen anwenden will, so muß man sich doch wenigstens darüber im klaren sein, daß die Übertragung dieses Begriffes von den typischen klassischen Leukämien auf die geschwulstmäßigen Erkrankungen des „erwachten Mesenchyms“ im Sinne der Reticuloendotheliosen nur mit gewissen Reserven gestattet ist.

Bei der Zusammenfassung unserer Überlegungen über die Pathogenese der akuten Leukämien kommen wir zu dem Schluß, daß es sich trotz der außerordentlichen Vielgestaltigkeit im wesentlichen doch um ein einheitliches Krankheitsgeschehen handelt. Wenn wir auf der einen Seite auch mit SCHILLING an der Sonderstellung der Monocytenleukämie festhalten müssen, so können wir uns doch der Erkenntnis nicht verschließen, daß zwischen den so verschiedenartigen

Formen der akuten Leukämien so nahe pathogenetische Beziehungen bestehen, daß man sie schon unter einem einheitlichen Gesichtspunkt betrachten darf. Gegen die Bezeichnung „akute Leukämien“ könnte der Einwand gemacht werden, daß Monocytenleukämien mehr oder weniger chronisch verlaufen können und tatsächlich auch als solche beschrieben wurden. Das ist richtig und gilt bis zu einem gewissen Grade nach unserer eigenen Erfahrung auch für die Myeloblastenleukämien. Wir selbst sahen eine Kranke mit typischer Myeloblastenleukämie, die bei ausgeprägten Schleimhautnekrosen im Mund und einer Spontanfraktur des Kiefers sich in diesem Zustand noch monatelang eines guten Allgemeinbefindens erfreute und sogar noch lange außer Bett sein konnte. Trotzdem wird daran festzuhalten sein, daß die Myeloblastenleukämien und die Monocytenleukämien zusammen mit den ganz atypischen „Stammzellenleukämien“ im klinischen Sinne wie auch mit Rücksicht auf die Pathogenese eine funktionelle pathologische Einheit bilden. Daß sie andererseits damit nicht im grundsätzlichen Gegensatz zu den ausgesprochen chronisch verlaufenden Leukämien gestellt werden dürfen, haben wir oben bereits dargelegt.

Ein weiteres Problem haben wir noch nicht behandelt: Die von STERNBERG; HENNING; VOIT und LANDES u. a. vertretene Auffassung, das die Myeloblastenleukämien lediglich als reaktives Geschehen bei infektiös-toxischen Zuständen zu deuten sind. Die von den genannten Autoren aufgeworfenen Fragen sind für das Verständnis der Krankheitsvorgänge in den blutbildenden Organen von außerordentlicher Wichtigkeit. Wir können aber erst darauf eingehen, nachdem wir uns näher mit der aplastischen Anämie und verwandten aregeneratorischen Knochenmarkszuständen befaßt haben.

#### **IV. Die aplastische Anämie und verwandte aregeneratorische Knochenmarkszustände.**

Der Einführung der Serumeisenbestimmung durch HEILMEYER und PLÖTNER verdanken wir außerordentlich wertvolle neue Erkenntnisse auf dem Gebiete der aplastischen Anämien und der zu dieser Gruppe gehörigen Zustände von Knochenmarksinsuffizienz, als deren schwerste Form die Panmyelophthie angesehen wird. Es war lange Zeit umstritten, ob die aplastische Anämie eine Krankheit sui generis ist, oder ob sie als Endzustand oder biologische Variante beliebiger Anämien anzusehen sei, wie NAEGELI bis zuletzt behauptete. Die Serumeisenuntersuchungen haben nun aber gezeigt, daß es zwei große Gruppen von Anämien gibt, auf der einen Seite die Eisenmangelzustände, die sich im Verlaufe von Infekten, nach Blutverlusten, durch Eisenresorptionsstörungen usw. entwickeln. Diese Gruppe ist gekennzeichnet durch eine deutliche Verminderung des Serumeisens. Auf der anderen Seite gibt es Anämien, bei denen der Baustoff Eisen in reichlichem Maße zur Verfügung steht, bei denen also die Anämie entweder durch einen vermehrten Abbau der Erythrocyten zustande kommt (hämolytische Anämie), oder aber eine Eisenverwertungsstörung besteht. Zu der letzteren Gruppe gehören die perniziöse und die aplastische Anämie mit den ihr nahe verwandten noch näher zu charakterisierenden aregeneratorischen Knochenmarkszuständen. Da die Diagnose der hämolytischen wie auch der perniziösen Anämien klinisch und hämatologisch heute keine nennenswerten

Schwierigkeiten mehr macht, sind wir also durch die Serumeisenbestimmung sehr wohl in der Lage, aplastische Anämien auch in ihren „formes frustes“ zu erkennen, selbst dann, wenn die Untersuchung von Blutbild und Knochenmark nicht zu eindeutigen Ergebnissen führt.

Als aplastische Anämie haben wir bereits an anderer Stelle einen Zustand definiert, bei dem das Knochenmark bei reichlichem Eisenangebot und ausreichendem Vorhandensein des Antiperniziosastoffes aus noch nicht näher bekannten Gründen nicht in der Lage ist, dem Organismus funktionstüchtige Blutelemente in hinreichender Anzahl und genügender Qualität zur Verfügung zu stellen (STODTMEISTER). Je nachdem welches System betroffen ist oder wenigstens im Vordergrund der Störung steht, sprechen wir von aplastischer Anämie, Granulocytopenie oder Thrombopenie. Für den Zustand, bei dem alle 3 Systeme befallen sind, haben wir die Bezeichnung *Panhämophthise*<sup>1</sup> vorgeschlagen (STODTMEISTER). Da nun sehr selten ein System allein befallen ist — die SCHULTZsche Agranulocytose gehört nicht hierher —, ist der bisher übliche Gebrauch der Bezeichnung aplastische Anämie irreführend. Als übergeordneter Begriff sollte daher der Ausdruck *aplastische Knochenmarksinsuffizienz* gebraucht werden. *Richtunggebend ist für uns dabei stets der Blutbefund, nicht das morphologische Verhalten des Knochenmarkes.* Somit ist nach unserer Auffassung die aplastische Anämie ein klinischer, nicht aber ein anatomischer Begriff. Denn für den Organismus ist es völlig gleichgültig, wie das Knochenmark und auch die extramedullären Blutbildungsstätten aussehen. Die Hauptsache ist, daß der Körper die für seine Lebensvorgänge unbedingt nötigen Blutelemente in genügender Anzahl und ausreichender Qualität aus den blutbildenden Geweben zugeführt erhält. AUBERTIN machte als erster darauf aufmerksam, daß bei aplastischen Anämien, die er allerdings etwas anders definiert, als wir das heute tun, gar nicht immer ein zellarmes Mark vorhanden sein muß. GERLACH berichtete über einen Fall von klinisch diagnostizierter Panmyelophthise, bei dessen Sektion er eine ausgesprochene Knochenmarkshyperplasie fand. Die Panmyelophthise ist somit lediglich ein ausgesprochen anatomischer Begriff, dessen kritikloser Gebrauch, wie besonders deutlich die Befunde von GERLACH zeigen, zu unnötigen Verwirrungen führen muß. Mit der Bezeichnung *Panhämophthise* trifft man also stets das Richtige, da damit auf das morphologische Verhalten des Knochenmarkes keine Rücksicht genommen wird, das für die klinische Beurteilung bis zu einem gewissen Grade weitgehend gleichgültig ist. Ja, es gibt, abgesehen von der Sternalpunktion, bei der klinischen Diagnostik keine Möglichkeit, im Verlaufe einer aplastischen Anämie zu ergründen, ob das Knochenmark „phthisisch“ ist, oder ob es sich im Zustand einer Hyperplasie befindet. Auch die Frage, ob und wie weit extramedulläre Blutbildungsherde vorhanden sind, ist klinisch nicht ohne weiteres lösbar. Nicht einmal die Reticulocyten müssen bei starker Markhyperplasie aplastischer Anämien vermehrt sein. Lediglich das gelegentliche Auftreten zahlreicher unreifer Elemente lenkt den Verdacht darauf, daß eine eigentliche Panmyelophthise im anatomischen Sinne wohl nicht vorliegen kann, wird aber auch bei hyperplastischem Mark keineswegs regelmäßig beobachtet.

<sup>1</sup> Da es sich um einen Zellschwund handelt, ist es, um Mißverständnissen vorzubeugen, vielleicht doch besser, von *Panhämocytophthise* zu sprechen.

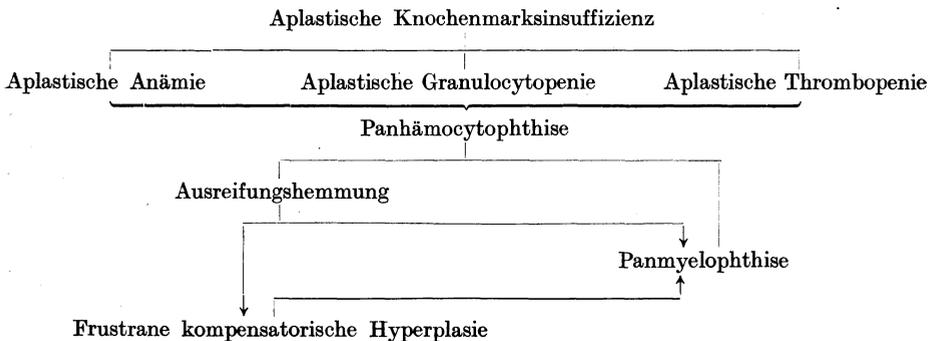
Wahrscheinlich sind bei dem Zustandekommen aplastischer Anämien irgendwie *toxische Schädigungen neben einer mehr oder minder konstitutionell bedingten Anfälligkeit des Knochenmarkes* in hervorragendem Maße beteiligt. FRANCKE machte die sehr interessante Feststellung, daß das Serum von Kranken mit aplastischer Anämie und verwandten Zuständen *in vitro* leukocytenzerstörende Wirkungen entfaltet. Es ist aber nicht ohne weiteres einzusehen, daß das Knochenmark derartigen toxischen Wirkungen einfach reaktionslos erliegt. Es gehört mit zum Wesen des Organismus, gegenüber allen auf ihn einwirkenden Schädlichkeiten mit einer Abwehrstellung zu reagieren. Viele derartige lebenswichtige Reaktionen verlaufen völlig unbemerkt und gehören zu den normalen Lebensvorgängen in gesunden Tagen. Niemand würde auf den Gedanken kommen, den dauernden Kampf, der sich z. B. in der Mund- und Rachenschleimhaut zwischen den Bakterien der Mundflora und den Leukocyten abspielt, als einen krankhaften infektiösen Zustand anzusehen. Von wie großer Bedeutung andererseits diese völlig unbemerkt ablaufenden Vorgänge sind, wird erst dann klar, wenn die für diesen dauernden „Kleinkrieg“ erforderlichen Leukocyten nicht mehr vorhanden sind, so bei der Agranulocytose, bei aplastischen Anämien wie auch bei Myeloblasten-, lymphatischen Leukämie usw. In anderen Fällen dagegen werden die Kräfte durch die Abwehrprozesse derart in Anspruch genommen, daß der gesamte Organismus dadurch in Mitleidenschaft gezogen wird. Erst in diesem Fall kann man eigentlich von Krankheit sprechen. Man kann nun nicht sagen, daß in jedem Fall die Abwehrvorgänge zweckmäßig sind und zu dem gewünschten Ziele führen, den normalen Gleichgewichtszustand wieder herzustellen. Das gilt in erster Linie von den allergischen Erscheinungen, bei denen die Antigene in keinem Verhältnis stehen zu den enormen hyperergischen Vorgängen, die sich im Körper abspielen und ihn nicht zur Ruhe kommen lassen. Immer noch ungeklärt ist die Frage, wie weit das Fieber im Dienst der Abwehr als zweckmäßiger Vorgang anzusehen ist, oder ob es sich dabei um eine die Gesamtlage des Organismus mehr oder weniger beeinträchtigende zentrale Regulationsstörung handelt. Selbst wenn man dieser Frage *ex juvantibus* nachzugehen versucht, kommt man keineswegs zu einheitlichen Ergebnissen. Es gibt sicher Fälle, bei denen ein künstliches Herabdrücken des Fiebers zu einer wesentlichen Erleichterung des Kranken und auch zu einer günstigen Beeinflussung der Gesamtlage führt. In anderen Fällen dagegen kann ein derartiger Versuch geradezu katastrophale Wirkungen zeitigen. Wie dem auch sei, so muß man auf alle Fälle sagen, daß man den biologischen Sinn der reaktiven Vorgänge des Organismus nicht immer nach ihren Erfolgen beurteilen darf. Das zeigen in besonders eindrücklicher Weise die hyperergischen Vorgänge und die allergischen Krankheiten. Diese letzteren Erscheinungen sind weit über das Ziel hinauschießende Fehlreaktionen und dadurch erst im eigentlichen Sinne krankmachend. Aber es ist doch nicht zu bezweifeln, daß auch dahinter der — wenn auch unzureichende und unglücklicherweise meist sogar das Gegenteil bewirkende — Versuch des Organismus steht, mit eindringenden Schädlichkeiten fertig zu werden. In der Biologie muß man mit der Anwendung teleologischer Prinzipien außerordentlich zurückhaltend sein. Trotzdem glauben wir, unter Berücksichtigung der angeführten Einschränkungen die reaktiven Vorgänge unter dem Gesichtspunkte des Bestrebens zur Erhaltung der Harmonie der Lebens-

vorgänge und somit der Gesundheit betrachten zu dürfen. Von diesem Standpunkt aus müssen wir auch das reaktive Geschehen im Knochenmark bei der aplastischen Anämie ansehen. Es stellt den Versuch dar, mit den die Blutbildung beeinträchtigenden Schädlichkeiten fertig zu werden. Die Tatsache, daß das Knochenmark bei aplastischer Anämie nicht immer in anatomischem Sinne aplastisch oder phthisisch ist, wurde zuerst von AUBERTIN, später vor allem von ROHR als Ausreifungshemmung gedeutet. AUBERTIN (S. 112f.) sagt:

„Es handelt sich um Fälle, bei denen das Mark noch die Fähigkeit haben dürfte zu reagieren, und in denen es in der Lage ist, solche (unreife) Zellen in großer Anzahl hervorzu- bringen. Dabei ist das Knochenmark aber nicht imstande, sie weiter ausreifen zu lassen.“

Die Ausreifungshemmung ist nach ROHR, der sich sehr eingehend mit den Vorgängen bei der Agranulocytose befaßte, die maßgebliche Knochenmarksstörung, während nach ihm die eigentlichen Ausschwemmungsstörungen keine nennenswerte Rolle spielen. Auf Grund unserer eigenen Erfahrungen glauben wir ihm voll und ganz beipflichten zu müssen. Wenn wir in Anlehnung an die ROHRschen Untersuchungen diese Vorgänge bei den eigentlichen Agranulocytosen darlegen, so können wir feststellen, daß die Stammzellen der neutrophilen Reihe, die Myeloblasten, wohl in ausreichendem Maße gebildet werden. Diese Zellen, die sich normalerweise unter Zwischenschaltung zahlreicher Mitosen zu den neutrophilen segmentkernigen Leukocyten entwickeln, reifen bei der Agranulocytose nur unvollkommen — bei schweren Störungen überhaupt nicht — zu normalen segmentkernigen Leukocyten aus. Daß in solchen Fällen keine nennenswerte Verminderung des Zellreichtums im Knochenmark vorliegen muß, ist ohne weiteres klar. Nun finden wir aber bei aplastischen Anämien darüber hinaus häufig eine ausgesprochene Hyperplasie des Knochenmarkes, die nicht selten so hochgradig ist, daß sie gegenüber akuten Leukämien — in erster Linie natürlich Myeloblasten- und Promyelocytenleukämien — oft nur schwer abgrenzbar sind, wie wir im nächsten Abschnitt noch weiter sehen werden. Eine solche Hyperplasie ist ein ausgesprochen reaktiver Vorgang, mit Hilfe dessen der Organismus den Schaden, der die Blutbildung nun einmal getroffen hat, auszugleichen bemüht ist. Derartige hyperplastische Knochenmarksprozesse mit extramedullärer Blutbildung bei aplastischen Anämien sind schon seit längerer Zeit bekannt. In der französischen Literatur hat sich COHEN mit diesem Problem bereits eingehend beschäftigt und einen plastischen Typ von einem aplastischen Typ dieser Knochenmarksinsuffizienz abzugrenzen versucht. Unseres Erachtens sieht COHEN damit aber an dem eigentlichen Problem vorbei. Denn plastisch bedeutet ausgleichsfähig. v. WEIZSÄCKER gebrauchte diesen Ausdruck kürzlich bei der Charakterisierung verschiedener Typen der Herzinsuffizienz. Als plastische Herzinsuffizienz bezeichnet er solche, die durch eine geeignete Übungsbehandlung schließlich doch wieder bis zu einem gewissen Grade ausgeglichen werden können, während das bei dem aplastischen Typ dieser Krankheit nicht gelingt. Wenn man diese Gedankengänge auf die aplastischen Anämien überträgt, so kann man erfahrungsgemäß nicht sagen, daß solche Kranke besser daran sind, wenn ihr Knochenmark ausgesprochen hyperplastisch ist. Durch das reaktive Geschehen im Knochenmark ist der Organismus zwar bestrebt, die vorhandenen Schädlichkeiten auszugleichen in dem Sinn, daß die durch die Ausreifungshemmung gesetzten Entwicklungsstörungen durch

Mehrproduktion junger myeloischer Zellen kompensiert werden sollen. In völliger Analogie zu diesen Vorgängen bei der Leukopoese finden wir bei Thrombopenien nicht selten eine starke Vermehrung junger Megakaryocyten. Trotz dieser gewaltigen Anstrengungen bleibt der Erfolg aus. Die weitere Entwicklung kann in Richtung der echten anatomischen Panmyelophthise gehen. Das scheint aber, besonders wenn man die reichhaltige kasuistische Literatur überblickt, gar nicht häufig vorzukommen. Die Kranken sterben unter dem klinischen Bilde einer aplastischen Anämie mit dem anatomischen Befunde einer ausgeprägten Knochenmarkshyperplasie, nicht selten sogar mit extramedullären Blutbildungsherden. Der gewaltigen Abwehrreaktion ist also in solchen Fällen kein Erfolg beschieden. Es ist demnach nicht angängig, hier von einer plastischen Form dieser schweren Erkrankung zu sprechen und sie von dem aplastischen Typ mit anatomisch feststellbarer Panmyelophthise abzugrenzen. *Zusammenfassend* müssen wir also feststellen, daß die *Knochenmarkshyperplasie bei aplastischer Anämie einen frustranen reaktiven Vorgang darstellt mit dem Ziele der Kompensation*. Wir haben diese Vorgänge daher als *frustrane kompensatorische Hyperplasie* bezeichnet (STODTMEISTER). In einer kurzen schematischen Übersicht wären also die aplastischen Knochenmarksstörungen wie folgt darzustellen:



Wir haben den Begriff der frustranen kompensatorischen Hyperplasie im Rahmen der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz an Hand der Störungen der Granulocytopoese entwickelt und die Befunde bei entsprechenden Formen der Thrombopenie kurz angedeutet. Recht kompliziert können die Verhältnisse bei aplastischen Störungen der Erythropoese werden, der aplastischen Anämie im engeren Sinne. Wenn wir nun aber die Knochenmarksbefunde hinsichtlich der Erythropoese bei der durch einen übernormalen oder erhöhten Serumeisenspiegel als Eisenverwertungsstörungen gekennzeichneten aplastischen Knochenmarksinsuffizienz mit den Befunden bei wirklichen sekundären Anämien oder anderen durch mehr oder weniger starke Erniedrigung des Serumeisengehaltes charakterisierten Eisenmangelzuständen vergleichen, so müssen wir auf die bemerkenswerte Feststellung stoßen, daß hinsichtlich der reinen Knochenmarksmorphologie ein so auffallender Unterschied gar nicht besteht. Beide Zustände können recht beträchtliche Grade von kompensatorischer Hyperplasie des erythropoetischen Apparates zeigen. Wir selbst waren in der Lage, bei einigen Fällen von Blutungsanämien auf eine starke Vermehrung junger Erythroblasten hin-

weisen zu können. Länger bestehende Blutungsanämien, die man wegen ihrer schlechten Regenerationstendenz früher als Knochenmarkstorpor bezeichnete, die, wie wir heute mit Sicherheit sagen können, auf einem chronischen Eisenmangelzustand beruhen, zeigen im Knochenmark regelmäßig vermehrt junge Erythroblasten (STODTMEISTER). Bestehen solche Eisenmangelzustände erst kurze Zeit, so finden wir hauptsächlich Normoblasten, während bei längerer Dauer des Insuffizienzzustandes auch zunehmend Makroblasten auftreten (ALDER). Diese Vermehrung junger Erythroblasten ist in der Weise zu deuten, daß das Knochenmark wohl in der Lage ist, junge Elemente anzulegen, die dann aber infolge des bestehenden Eisenmangelzustandes nicht zu reifen hämoglobinhaltigen Erythrocyten weiterentwickelt werden können. Ähnliche pathologisch-physiologische Vorgänge dürften den Störungen der Erythropoese bei der nicht als Eisenmangelzustand, sondern als Eisenverwertungsstörung gekennzeichneten Knochenmarksinsuffizienz zugrunde liegen. Wenn hierbei auch das Eisen als Baustoff für das Hämoglobin in ausreichendem Maße vorhanden ist, so kann es doch an der entscheidenden Stelle nicht nutzbar gemacht werden. Es lassen sich also zwischen den erythropoetischen Reifungsstörungen der Eisenmangelzustände einerseits und den aplastischen Knochenmarkszuständen andererseits vom Standpunkt der pathologischen Physiologie der Blutbildung her gewisse Parallelen ziehen, die vielleicht geeignet sind, das Vorkommen ähnlicher Knochenmarksbefunde bei beiden in ihrem Wesen so grundverschiedenen Zuständen zu erklären. In diesem Zusammenhang darf auch die perniziöse Anämie nicht vergessen werden. Die Serumeisenwerte bei der unbehandelten und unkomplizierten perniziösen Anämie sind in der Regel erhöht. Vom Eisenstoffwechsel her gesehen müssen also gewisse Parallelen zur aplastischen Knochenmarksinsuffizienz bestehen. Daß es sich im übrigen aber um zwei grundverschiedene Zustände handelt, geht aus dem völlig abweichenden morphologischen Verhalten vor allem des Knochenmarkes und der stets guten Beeinflußbarkeit der perniziösen Anämie durch Leberpräparate hervor. Dagegen könnte man einwenden, daß bei der perniziösen Anämie die erhöhten Serumeisenwerte weniger durch eine Eisenverwertungsstörung, als durch die regelmäßig dabei beobachteten hämolytischen Vorgänge bedingt sind. Dieser Einwand wird aber in überzeugender Weise durch die Tatsache widerlegt, daß bereits 1 Tag nach Injektion eines Leberpräparates bei perniziöser Anämie der anfangs erhöhte Eisenspiegel auf stark erniedrigte Werte absinkt (HELMMEYER und PLÖTNER). Das Gemeinsame von perniziöser und aplastischer Anämie liegt also in einer Eisenverwertungsstörung. Aber nur bei der perniziösen Anämie wissen wir, welches Glied in der Kette der normalen Blutbildung fehlt, während die aplastische Knochenmarksinsuffizienz noch zu den Krankheiten gehört, die durch eine zweckentsprechende Therapie nicht geheilt werden können. — Wir sehen also, daß das *Gesetz der kompensatorischen Hyperplasie* das wir zunächst an Hand der granulocytopenischen Störungen bei der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz entwickelten, ebenso wie für die Thrombopoese auch für die Erythropoese Geltung hat. Wir sehen darüber hinaus, daß die kompensatorische Hyperplasie nicht ein Vorgang ist, der für die aplastische Knochenmarksinsuffizienz spezifisch ist, sondern überall dort eintritt, wo es gilt, Störungen in der Blutbildung auszugleichen. Das Besondere der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz wie auch der unbehandelten perni-

ziösen Anämie liegt — wenn wir von gelegentlich auftretenden Spontanremissionen absehen — darin, daß diese *kompensatorische Hyperplasie* eben „*frustran*“ ist.

Bis zu einem gewissen Grade ist natürlich auch die kompensatorische Hyperplasie bei den therapeutisch gut beeinflussbaren sonstigen Anämien als frustran zu bezeichnen. Denn solange der chronische Eisenmangelzustand besteht, wird trotz der zum Teil doch recht beträchtlichen Hyperplasie des erythropoetischen Apparates mit der dafür charakteristischen Vermehrung der jungen Erythroblasten der Zustand nicht ausgeglichen werden können. Durch die von uns als kompensatorisch gedeutete Hyperplasie allein ist niemals in der Lage, einen wirklich endgültigen Ausgleich herbeizuführen. Auf Grund dieser Tatsache könnte man zu der Anschauung gelangen, daß diese Hyperplasien die Bezeichnung kompensatorisch nicht verdienen, da ja, wie wir darlegen konnten, durch diesen Vorgang als solchen ein bestehender Mangelzustand nicht ausgeglichen werden kann. Man könnte sich fragen, ob es nicht richtiger wäre, einfach von einer Insuffizienzhyperplasie zu reden. Dieser Begriff wäre vom Standpunkt der pathologischen Physiologie der Knochenmarkstörung aus gesehen durchaus korrekt. Denn der bestehende Knochenmarkszustand würde dadurch in jedem Falle treffend charakterisiert. Trotzdem glauben wir, an dem Begriff des Kompensatorischen festhalten zu dürfen. Das zeigen deutlich diejenigen Vorgänge, die sich beim Ausgleich sekundärer Anämien wie auch anderer durch Eisenmangel bedingten Formen von Blutarmut im Knochenmark abspielen. Wenn in solchen Fällen eine erfolgreiche Eisenbehandlung durchgeführt wird, so zeigt sich als erstes morphologisches Zeichen des einsetzenden Erfolges eine enorm überschießende Normoblastenvermehrung im Knochenmark, die Hand in Hand mit der Reticulocytenkrise verläuft und einen dieser ähnlichen kurvenmäßigen Ablauf zeigt (STODTMEISTER). Diesen krisenartigen Anstieg und Wiederabfall der Normoblasten im Knochenmark im Verlauf einer wirksamen Eisentherapie sekundärer Anämien und verwandter Eisenmangelzustände bezeichnen wir als Normoblastenkrise. Im Verlaufe eines wirklichen Ausgleichvorganges der Blutbildungsstörung kommt es hier also zu einer starken Hyperplasie des erythropoetischen Apparates im Knochenmark, die wir — schon an dem Erfolg gemessen — ohne jede Frage als kompensatorisch bezeichnen dürfen. Sofern nicht ganz schwerwiegende toxische Einflüsse vorliegen, die jedes reaktive Geschehen im Keime ersticken, ist der Organismus in jedem Falle bemüht, Blutbildungsstörungen auszugleichen. Wird eine Blutungsanämie bei genügenden im Körper vorhandenen Eisenreserven spontan ausgeglichen, so führt auch diese erfolgreiche Regeneration über den Weg der Normoblasten- und Reticulocytenkrise. Reichen dagegen die Eisenvorräte nicht aus, so lassen sich doch bis zu einem gewissen Grade im Knochenmark ganz analoge Vorgänge nachweisen. Bei der unvollständigen Regeneration wird also zunächst derselbe Weg beschritten, aber das Knochenmark bleibt gewissermaßen in der Krise stecken. Wenn dem reaktiven Bemühen, das sich durch eine Vermehrung junger Erythroblasten anzeigt, infolge des Eisenmangels ohne das Einsetzen einer wirksamen Eisentherapie der endgültige Erfolg versagt bleibt, so wird man doch nicht umhin können, die sich im Knochenmark abspielenden Vorgänge als kompensatorisch zu bezeichnen. Aus diesem Grunde halten wir uns für berechtigt, die Knochenmarkshyperplasie

bei Anämien sowie auch bei anderen Insuffizienz Zuständen des Knochenmarks als kompensatorisch bedingt aufzufassen, nur daß es bei der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz infolge der bedauerlicherweise wenigstens vorläufig noch bestehenden Unmöglichkeit einer erfolgreichen Therapie bei einer *absolut frustranen* kompensatorischen Hyperplasie bleiben muß. Im letzteren Fall mit COHEN von einer plastischen Reaktionsform im Gegensatz zur aplastischen Form bei der anatomischen Panmyelophthise zu reden, hieße also wirklich an dem Wesentlichen dieser Vorgänge vorbeigehen. Denn nicht auf die morphologischen Befunde kommt es an, sondern auf die Leistung der blutbildenden Organe für den Organismus. Und gerade diese Leistung ist bei aplastischen Anämien sowohl im Zustande der frustranen kompensatorischen Hyperplasie wie in dem eines echten Markschwundes gleich schlecht. Das Schicksal der Kranken bleibt also bei beiden Typen der Knochenmarksbefunde leider unrettbar besiegelt.

Nachdem wir so in der Frage der Deutung von Knochenmarksbefunden, die mit dem klinischen Bild einer schweren regressiven Störung der Blutbildungsfunktion scheinbar nicht übereinstimmen, eine grundsätzlich neue Stellung bezogen haben, müssen wir uns noch mit wichtigen Einzelfragen beschäftigen. Im Vordergrund unseres Interesses stehen natürlich die Zustände, die unter dem Begriff der *aplastischen Anämie* oder der *Aleukie* (FRANK) zusammengefaßt werden. Wir halten beide Begriffe nicht für besonders glücklich, weil sie eben jeweils ein System innerhalb der Blutbildungsfunktion des Knochenmarkes herausgreifen, während doch die isolierte Störung einer der 3 Hauptfunktionen (Erythro-, Leuko-, Thrombopoese) dabei kaum vorkommt, wenn auch jeweils Anämie, Granulocytopenie oder Thrombopenie im Vordergrund des klinischen Bildes stehen können. Selbst dann, wenn im peripheren Blutbild z. B. nur eine Anämie nachweisbar ist, so deckt doch gewöhnlich die intravitale Untersuchung des Knochenmarkes ohne weiteres Störungen der beiden anderen oder wenigstens eines weiteren Systems auf. Am häufigsten kombinieren sich dabei ohne Frage die Anämie mit einer Granulocytopenie. Um diesen kombinierten Störungen gerecht zu werden, haben wir den umfassenden Begriff der *aplastischen Knochenmarksinsuffizienz* vorgeschlagen. Der weiterhin von uns eingeführte Begriff der *Panhämocytophthise* sollte dabei für diejenigen Fälle vorbehalten bleiben, die auch im Blutbild schwere regressiv Störungen aller drei blutbildenden Funktionen des Knochenmarkes in annähernd gleicher Stärke aufweisen. Nun gibt es aber ohne Frage Störungen, bei denen, auch wenn wir die Knochenmarksbefunde mit einbeziehen, tatsächlich nur ein System befallen ist. Wir denken dabei an die *Agranulocytose* von W. SCHULTZ und bestimmte Formen des Morbus Werlhof. W. SCHULTZ hat immer wieder bei dem von ihm aufgestellten Krankheitsbild eindringlich betont, daß nur die Leukopoese befallen sei. Wir glauben daher, diese Erkrankung aus dem allgemeinen Begriff der Knochenmarksinsuffizienz herausheben zu müssen. Die Agranulocytose ist eine „anaphylaktische Markkrise“ (ROHR), während die aplastische Knochenmarksinsuffizienz als ein wenn auch wellenförmig verlaufendes, so doch allmählich zunehmendes Versagen des Knochenmarks aufgefaßt werden muß. Wie wir nachher noch sehen werden, finden sich zwischen den beiden Zuständen gewiß manche Berührungspunkte, aber für die klinische Beurteilung müssen wir vorerst doch daran festhalten,

daß es sich um zwei verschiedene Krankheitsbilder handelt<sup>1</sup>. Auch akute Purpuraformen, wie sie z. B. nach Sedormid auftreten, sind als anaphylaktische Markkrisen aufzufassen und müssen daher gegen das Bild der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz (aplastische Anämie, Aleukie) abgegrenzt werden. Die SCHULTZsche Agranulocytose ist daher eine Krankheit *sui generis* und von den Granulocytopenien im Rahmen der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz zu unterscheiden. Das ist aber in der Literatur sehr häufig nicht beachtet worden. Bis zu einem gewissen Grade ist das verständlich. Denn wenn man z. B. bei einer echten Agranulocytose im Sinne von W. SCHULTZ die Störungen der Leukopoese verfolgt, so lassen sich die hierbei erhobenen morphologischen Befunde kaum oder gar überhaupt nicht von denen der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz abgrenzen. Wegleitend kann hier nur die Gesamtbeurteilung des klinischen Bildes und die Beachtung etwa vorhandener gleichzeitiger vielleicht noch latenter anderer Störungen der Knochenmarksfunktionen sein. Eine auffallende Leukopenie kann also entweder eine echte SCHULTZsche Agranulocytose darstellen oder als Störung der Leukopoese im Rahmen einer aplastischen Knochenmarksinsuffizienz aufzufassen sein.

Wir haben somit die *aplastische Knochenmarksinsuffizienz* (aplastische Anämie, Aleukie) als *eine kombinierte Funktionsstörung des Knochenmarks* begreifen gelernt. Unsere nächste Aufgabe besteht nun darin, die dabei vorhandenen *Teilstörungen* im einzelnen zu verfolgen und die sich daraus ergebenden Probleme zu erörtern. TANAKA, MIYAKA, TAKAKI und ISHII fanden unter 2200 Anämien nur 35 Fälle von aplastischer Anämie. Eine Hyperplasie des Markes, wie wir sie oben als frustrane kompensatorische Hyperplasie kennzeichneten, fanden sie nur ausnahmsweise. Das Vorhandensein reinen Fettmarkes im Femur wird als regelmäßiger Befund besonders hervorgehoben. Wir wissen, daß der Verlauf der Krankheiten je nach Rasse und Landschaft sehr verschiedenartig sein kann. Für Japan mag diese Angabe zutreffen. Auf Grund eigener Erfahrung und des Literaturstudiums können wir uns aber des Eindrucks nicht erwehren, daß in Europa sowie auch wenigstens in Nordamerika die Zustände der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz wie auch die echte Agranulocytose weit häufiger

<sup>1</sup> In der ausländischen Literatur wird die Unterscheidung zwischen der SCHULTZschen Agranulocytose einerseits und aplastischer Anämie andererseits vielfach noch zu wenig beachtet und die Bezeichnung „Agranulocytose“ für Fälle gebraucht, die in Wirklichkeit zu den aplastischen Anämien gehören. Dieses Thema wurde daher besonders eingehend besprochen, trotzdem die prinzipielle Trennung dieser beiden Krankheitsbilder bei uns jetzt allgemein anerkannt ist und auch in den deutschen Lehrbüchern (SCHITTENHELM, SCHULTEN u. a.) eine den heutigen Kenntnissen entsprechende richtige Darstellung gefunden hat. Bei den SCHULTZschen Agranulocytosen „handelt es sich um spezielle Idiosynkrasien besonders disponierter Personen, also um allergisch-konstitutionelle Momente auf vererbter oder erworbener Basis“ (SCHITTENHELM). Im Gegensatz zur Agranulocytose, bei der nur die Granulocytopoese gestört ist, findet man bei der hypo- und aplastischen Anämie stets kombinierte Störungen der blutbildenden Gewebe. Das geht schon aus den leicht feststellbaren klinischen Erscheinungen hervor. „Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch die leukopenische Anämie, die thrombopenisch-hämorrhagische Diathese und die Neigung zu nekrotisierenden Entzündungen“ (SCHITTENHELM). Bei der Einteilung der Anämien reiht SCHITTENHELM u. a. auch die Benzolanämie in die Gruppe der hypo- und aplastischen Anämien ein. Neben dem klinischen Verlauf und den anatomischen Befunden scheinen auch die Serumeisenbewegungen bei der Benzolanämie denen der hypo- und aplastischen Anämie zu entsprechen.

mit einer Markhyperplasie einhergehen. LANGERON, PAGET, SMELLART machen darauf aufmerksam, daß der hämatologische Befund nicht immer dem der späteren Obduktion entspricht. FITZ-HUGH JR., THOMAS und COMROE fanden bei einem größeren Agranulocytose-Krankheitsmaterial in mehr als der Hälfte der Fälle im Knochenmark lebhaftere Erythropoese beim Fehlen der reifen Leukozyten. In Übereinstimmung mit AUBERTIN; ROHR u. a. deuten sie diesen Vorgang als Ausreifungshemmung („maturation arrest“). Mit dieser Deutung werden aber die ausgesprochen hyperplastischen Vorgänge noch nicht erfaßt. Einen eindrucksvollen Fall dieser Art, der in 8 Tagen tödlich verlief, veröffentlichten FITZ-HUGH und KRUMBHAAR. JAFFÉ meint, daß bei einem Teil der Agranulocytose selbst eine Anreicherung des Knochenmarks mit jungen Myelocyten vorausgeht. Die wirklichen sich bei dieser Erkrankung abspielenden Vorgänge werden mit dieser These jedoch kaum erfaßt. BRODIN und DUMAS glauben bei einem Fall von hämorrhagischer Aleukie wegen der vorhandenen „regeneratorischen Tendenzen“ ihre Beobachtung im Sinne von COHEN als „plastische Panmyelose“ deuten zu müssen, ein Standpunkt, den wir oben, wie wir glauben mit guten Gründen, abgelehnt haben. Über starke Myelopoese bei Agranulocytose berichten ferner ZIKOWSKI; BANTZ; DAMASHEK. H. BRUGSCH sah bei 4 Fällen von Panmyelophthase, die klinisch im großen und ganzen mit dem von FRANK entworfenen Bilde übereinstimmten, pathologisch-anatomisch leukocytaire Reaktion im Knochenmark. Über einen ähnlichen Fall von GERLACH haben wir bereits im Rahmen unserer grundsätzlichen Ausführungen zu diesem Gebiet berichtet. Mit der Feststellung derartiger Divergenzen zwischen klinischem und anatomischem Befund sind wir aber auf das Kernproblem unserer Arbeit gestoßen, das u. a. in der Schwierigkeit begründet ist, derartige myeloische Reaktionen gegenüber den echten Leukämien abzugrenzen. Bevor wir jedoch in die Erörterung dieses zentralen Problems eintreten können, müssen wir uns zunächst noch mit den Störungen der Erythropoese und Thrombopoese im Rahmen der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz beschäftigen.

Die *Störung der Erythropoese im Rahmen der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz*, also die aplastische Anämie im engeren Sinne als Krankheit sui generis, wurde von NAEGELI nicht anerkannt. Er faßte dieses Zustandsbild vielmehr als eine Variante beliebiger Anämien auf, das sich im wesentlichen mit der Panmyelophthase decken soll. Eine ganz andere Einordnung in das System der Anämien erfuhr die aplastische Anämie in der französischen Literatur. So gibt bezeichnenderweise AUBERTIN 1927 in „Nouveau Traité de Médecine“ seinem Kapitel über die perniziöse Anämie den Untertitel „schwere kryptogenetische Anämien“. Aus dieser Gruppe soll sich die aplastische Anämie als die „perniziöseste von allen“ („la plus pernicieuse de toutes“) herausheben. Nun konnte aber bereits AUBERTIN zeigen, daß bei der aplastischen Anämie gar nicht immer ein Markschwund eintritt, sondern daß das Knochenmark bei manchen Fällen reich an Blutzellen ist. Er gab diesem Befund bereits die Deutung einer Ausreifungshemmung, wie sie heute allgemein anerkannt ist (s. S. 399). Den mehr chronisch verlaufenden Typ der aplastischen Anämie bezeichnete CHEVALLIER als maligne intermediäre Anämie („Anémie maligne intermédiaire“). Auch bei dieser Verlaufsform soll keineswegs immer ein Markschwund gefunden werden. Es hat nun freilich sehr lange gedauert, bis sich die Auffassung von

der aplastischen Anämie als Krankheit *sui generis* — wenn auch durchaus nicht im Sinne von AUBERTIN — allgemein durchsetzte. Hierzu haben, wie wir eingangs ausführten, in besonderer Weise die Untersuchungen der Serumeisenbewegungen von HEILMEYER und PLÖTNER beigetragen, so daß die Diskussion über diese Frage heute als abgeschlossen gelten kann.

Wir haben uns nunmehr mit der aplastischen Anämie im engeren Sinne im Rahmen der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz zu befassen. Gerade die perniziöse Anämie hat ohne Frage große Berührungsflächen mit den knochenmarkshyperplastischen Formen der aplastischen Anämie, denn 1. sind die Serumeisenwerte bei der perniziösen Anämie wie bei der aplastischen Anämie mindestens normal oder meistens erhöht (HEILMEYER und PLÖTNER); 2. ist das Knochenmark der perniziösen Anämie ausgesprochen hyperplastisch. Beide Zustände unterscheiden sich nun grundlegend durch die günstige Beeinflussbarkeit der perniziösen Anämie sowie durch den charakteristischen mikroskopischen Zellbefund im Knochenmark der BIERMERSchen Anämie. Denn im Gegensatz zu manchen Veröffentlichungen gerade aus der italienischen Literatur müssen wir unbedingt an der Perniciosaspezifität der Megaloblasten im Sinne von NÄGELI festhalten. Es ist gewiß zuzugeben, daß die knochenmarkshyperplastische Form der aplastischen Anämie in manchen Fällen gar nicht so leicht von der perniziösen Anämie zu unterscheiden ist. Weil auch bei der aplastischen Anämie im Knochenmark große junge Erythroblasten vorkommen (Makroblasten nach NÄGELI), die den Megaloblasten bis zu einem gewissen Grade ähnlich sehen können, ist ohne weiteres verständlich, daß gerade auf dem Sektionstisch und bei der postmortalen histologischen Untersuchung erhebliche diagnostische Schwierigkeiten entstehen können. Denn da die Knochenmarkszellen, wie uns durch die Untersuchungen von ROHR und HAFTER bekannt geworden ist, nach dem Tode starke Änderungen erfahren, kann eine eindeutige Zelldiagnose und damit auch eine einwandfreie anatomische Erfassung des Zustandsbildes geradezu unmöglich werden. Wir begreifen, daß vor der Sternalpunktionsära in zweifelhaften Fällen die Differentialdiagnose zwischen atypischer Perniciosa und aplastischer Anämie manchmal auf unüberwindliche Schwierigkeiten stoßen konnte. Die Richtigkeit einer solchen Diagnose war natürlich vor der Lebertherapie nicht kontrollierbar. Als man aber anfangs, die perniziöse Anämie erfolgreich mit Leber zu behandeln, zeigte sich auf einmal, daß gewisse als perniziöse Anämie diagnostizierte Krankheitsbilder gar nicht auf diese sonst so günstige Therapie ansprachen. Man half sich über diese Schwierigkeit hinweg, indem man diese Formen als „atypische leberrefraktäre Perniciosa“, „Anaemia pseudoaplastica“, „achrestische Anämien“ usw. bezeichnete.

Es ist manchmal erstaunlich, zu sehen, mit welcher Selbstverständlichkeit die Diagnose „perniziöse Anämie Typ Addison oder Biermer“ bei der Beschreibung derartiger Fälle von atypischer leberrefraktärer Anämie vorausgesetzt wird. Es gibt nun freilich Autoren, die ein wirkliches leberrefraktäres Verhalten der perniziösen Anämie nicht anerkennen und Mißerfolge auf ungenügende Zufuhr von Leberpräparaten zurückführen (F. РОТН). Der Berechtigung dieses Gedankenganges können auch wir uns nicht verschließen. Denn jeder erfahrene Kliniker weiß von Perniciosakranken zu berichten, die auf dieses oder jenes Präparat nicht ansprechen und sogar mit allergischen Erscheinungen reagieren.

In solchen Fällen muß man einfach das Präparat wechseln, um zu dem gewünschten Ziel zu gelangen (SCHULTEN). Darüber hinaus betont F. ROTH aber ausdrücklich die Fehldiagnose als Quelle für das Versagen der Therapie. Dieser Fehlerquelle müssen wir nun im einzelnen an Hand charakteristischer Fälle aus dem Schrifttum noch näher nachgehen, das von Frau Dr. v. WEIHER im Rahmen ihrer Dissertation zusammengestellt wurde.

Es handelt sich um Beobachtungen, die in der Literatur als atypische Perniciososen bezeichnet werden, einer eingehenden Kritik aber nicht standhalten können. In der französischen Literatur ist man offensichtlich weitgehend geneigt, jede schwere kryptogenetische Anämie als Perniciosa zu bezeichnen. DU BOIS allerdings betont bei der Schilderung von 3 schweren Anämiefällen, daß nicht jede hyperchrome Anämie als perniziöse bezeichnet werden darf.

*Leberrefraktäre Perniciososen.* Eine Gruppe von Veröffentlichungen ist nämlich dadurch gekennzeichnet, daß der vorliegende klinische und hämatologische Befund als charakteristisch für die Perniciosa angesehen wird, die einzige Atypie aber in dem leberrefraktären Verhalten liegen soll. KARLMARK und OLOVSON schildern folgenden Fall:

63jähriger Waldarbeiter, seit 1924 leichte Magenbeschwerden, vielleicht durch Achylie bedingt; seit 1928 leicht ermüdbar, Atemnot; Frühjahr 1929 Zungengeschwür und zunehmende Blässe. Trotz Leber und Arsen keine Besserung. November 1929 Klinikaufnahme. Hämoglobin 77—45%; Erythrocyten 3,24—1,8 Millionen; Farbeindex 1,2—1,25; Leukozyten 4900—3800, davon 72,5% Segmentkernige und 8,5—27,5% Lymphocyten. Anfangs keine unreife Rote oder Weiße. Später Megalocytose, geringe Aniso- und Poikilocytose, Polychromasie. Trotz Leber, Arsen und Bluttransfusionen Exitus. Sektionsbefund: Hämösiderose der Leber und Milz, aktives Knochenmark neben Zeichen einer Entzündung, die sich später als atypische Form einer Tuberkulose erwies. Die Anämie wird als erste Erkrankung angenommen, zu der sich später die Tuberkulose gesellt hat, die teilweise als Ursache der schlechten Leberwirkung angesehen wird.

ZIMMERMANN berichtet über Mißerfolge der Lebertherapie bei der perniziösen Anämie. Er beobachtete unter 50 leberbehandelten Perniciosakranken 18mal ein unbefriedigendes Resultat, wovon er jedoch nur 6 als Mißerfolge der Therapie ansieht. Die Fälle stammen zum Teil aus dem Beginn der Lebertherapie bei der perniziösen Anämie, als man noch weitgehend auf die Leberdiät selbst angewiesen war. Ein Teil allerdings hat auch auf Campolon versagt. Die Beschreibung der Befunde ist nicht eingehend genug, um die Diagnose sicherzustellen. Immerhin ist nach unseren jetzigen Erfahrungen anzunehmen, daß es sich hier um andere Anämieformen gehandelt hat, die im Verlauf der Perniciosa ähnlich sehen aber doch anderer Genese sind.

Als leberrefraktär schildert KENNEDY einen Fall:

58jähriger Mann mit seit 2 Jahren zunehmender Blässe und rascher Ermüdbarkeit. Beginn der Beobachtung April 1930. Im Magensaft freie HCl. Blutstatus: Hb. 28—69—20%. Erythrocyten 1,03—3,84—0,66 Mill. F.-I. 1,4—0,9—1,5. Leukozyten 2000—3200—1100. Anisocytose, Poikilocytose, zahlreiche Megalocyten, einzelne Megaloblasten. Nach 3½ Monaten Leberbehandlung keine Besserung. Nach längerer Behandlung mit Vitaminen (A, B, C, D, E) eine für 2½ Monate anhaltende Besserung, dann schnelle Verschlechterung und Exitus im März 1931. Die vorübergehende Besserung sieht Verf. als eine natürliche Remission an, nicht als Folge der Vitaminbehandlung.

Verf. beschreibt eine angeblich typische perniziöse Anämie (Typ Addison). Die Diagnose stützt sich auf den erhöhten Farbeindex (1,4) sowie zahlreiche als

Megalocyten angesehene Zellen im Ausstrich. Durch intensive Lebertherapie wird das Krankheitsbild in keiner Weise beeinflußt. Die Diagnose ist nach Ansicht des Verf. auch durch den Sektionsbefund erhärtet: Hämosiderose, ausgesprochen hyperplastisches Knochenmark. Der einzige für Perniciosa ungewöhnliche Befund war freie HCl im Magensaft. Die vom Verf. gestellte Diagnose hält einer Kritik nicht stand; denn megalocytenähnliche Zellen können auch bei anderen Zuständen, insbesondere bei der aplastischen Anämie vorkommen. Die Hämosiderose als solche beweist nicht das Vorliegen einer perniziösen Anämie. Daß ferner die Hyperplasie des Markes gegen das Vorliegen einer aplastischen Anämie spräche, können wir nach unseren heutigen Erkenntnissen nicht zugeben. Die aregeneratorischen Anämien verlaufen nicht selten entweder ganz mit einer Markhyperplasie oder machen wenigstens ein solches Stadium im Verlauf durch. Daß echte Megaloblasten im Knochenmark gefunden wurden, wie sie nur bei der Perniciosa vorkommen, geht aus dem Bericht nicht hervor und ist nach dem ganzen Befund und Verlauf auch zweifelhaft.

Bei anderen Arbeiten wird in erster Linie die Hyperplasie des Knochenmarks betont, wobei dieser Befund wohl unter dem Einfluß der NÄGELISCHEN Ansicht differentialdiagnostisch gegenüber der aplastischen Anämie hervorgehoben wird. Auch diese Fälle sind stets leberrefraktär gewesen. Die italienischen Autoren bezeichnen diese Fälle nach dem Vorschlag von LUZZATO als *Anaemia perniciosa pseudoaplastica*.

Ebenfalls als pseudoaplastische Anämie, als atypische Perniciosa, beschreibt BRACALONI folgenden Fall:

59jährige Frau, schon 2 Monate vor Eintritt in Behandlung an Appetitlosigkeit leidend und an zunehmender allgemeiner Schwäche. Dazu später Knochenschmerzen, Abmagerung, gelbliche Hautfarbe. Bei der Aufnahme: Subikterus, leichte Ödeme, Knochendruckempfindlichkeit, Bronchitis, Milz- und Lebervergrößerung, Urobilinurie. Blutbild: Erythrocyten 675000, Hb. 24%, F.-I. 1,78. Leukocyten 17000, davon 64,7% Segmentkernige, 25,2% Lymphocyten, 4,7% Myelocyten. 24 kernhaltige Rote auf 100 Leukocyten, ferner viele Rote mit JOLLY-Körperchen; Anisocytose, mäßige Polychromasie. 8 Tage nach Aufnahme Tod im Delirium. Sektionsbefund: funktionierendes Mark im Femur; histologisch ausgesprochen erythroblastische Degeneration ohne megaloblastische Formen. Diagnostisch wird eine Erythrämie mit Perniciosazeichen angenommen, wobei die Möglichkeit einer „abnormen perniziösen Anämie“ mit Erythrämie offengehalten wird.

Aus dem Bericht geht schon einwandfrei hervor, daß es sich nicht um eine Perniciosa handelt. Die Annahme einer „abnormen“ Perniciosa ist sehr zweifelhaft, zumal da megaloblastische Formen vermißt wurden. Es ist vielmehr anzunehmen, daß es sich um eine aplastische Anämie mit „frustranter Hyperplasie“ des Knochenmarks und Ausschwemmung von Normoblasten in die Blutbahn handelt. Mit der echten Perniciosa hat dieses Krankheitsbild nicht das geringste zu tun. Es ist daher auch nicht berechtigt, von einer abnormen Perniciosa zu sprechen. Einen ähnlichen Fall beschreibt COTTI.

DALLA VOLTA gibt 4 Fälle von pseudoaplastischer Anämie bekannt, von denen 3 zur Sektion kamen. Verf. gibt als Hauptmerkmale dieser Krankheit an: schwerste Anämie von hämolytischem Charakter bei vorwiegend älteren Individuen, mit meist chronischem Verlauf bei langdauernden Remissionen. Im akut verlaufenden Fall Fieber. Immer hochgradige Blutarmut mit Achylie, Leber- und Milztumor mittleren Grades. Hämatologisch: Hypoglobulie mit nor-

malem oder erniedrigtem Färbeindex, hochgradige Poikilocytose, sehr wenig Jugendformen, Tendenz zur Vermehrung der Leukocyten und Lymphocytose. Bei der Autopsie massenhaft Myeloblasten, viele Megaloblasten, ferner myeloische Elemente verschiedener Entwicklungsstufen und Plasmazellen. In Milz und Leber Hämosiderose. Zum Vergleich ein Fall von typischer perniziöser Anämie, der in einem aplastischen Anfall ad exitum kam (F. I. 1). In allen Fällen handelt es sich anatomisch um eine megaloblastische Myelose, die aber im peripheren Bild nicht in Erscheinung trat. Im Gegensatz zur echten aplastischen Anämie fanden sich bei dieser pseudoaplastischen Form stets die Zeichen vermehrter Blutzerstörung. Bei der pseudoaplastischen Form der perniziösen Anämie handelt es sich um eine besonders schwere Form bzw. um eine besonders schwere Periode im Verlauf der Perniciosa. — Verf. bespricht pseudoaplastische Anämien, die einhergehen sollen mit Hyperplasie des Knochenmarks, in dem sich massenhaft Myeloblasten, ferner viele Megaloblasten — teils mit basophilem, teils mit acidophilem Plasma — fanden, außerdem myeloische Elemente verschiedener Entwicklungsstufen sowie Plasmazellen. Der Megaloblastenbegriff scheint uns hier zu weit gefaßt, denn bei aplastischen wie überhaupt bei aregeneratorischen Anämien kann man wohl Erythrocyten beobachten, die von den Megalocyten der echten Perniciosa nicht zu unterscheiden sind. Das gilt besonders auch von der Benzolanämie. Das Knochenmark dieser Fälle zeigt aber niemals die megaloblastische Blutbildung der Perniciosa. Aus diesem Grunde ist es auch nicht zulässig, die Vorstufen dieser Zellen als Megaloblasten zu bezeichnen, wie das gerade in der italienischen Literatur sehr häufig geschieht. Bei den beschriebenen Fällen handelt es sich offensichtlich um aplastische Anämien mit „frustranter“ kompensatorischer Hyperplasie des Marks, die tatsächlich nicht selten beobachtet wird. Dieser Zustand hat aber mit der echten perniziösen Anämie nicht das geringste zu tun. — Hier wäre nochmals KENNEDY zu erwähnen, der eine angeblich typische perniziöse Anämie schilderte, die sich gegen Leber refraktär verhielt. Verf. schloß aus dem Vorliegen einer Hyperplasie des Knochenmarks, daß es sich bei dem betreffenden Fall nicht um eine aplastische Anämie handele.

JANZ gibt als „Beitrag zur Kenntnis des agranulocytären Symptomenkomplexes“ folgenden Fall bekannt:

37jährige Sängerin, mit Hals-, Kopf-, Gliederschmerzen und Fieber erkrankt. Diphtheriebacillen im Nasenabstrich positiv. Nach vorübergehender Besserung Ulceration der linken seitlichen Rachenwand, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Fortschreiten des Prozesses auf den Kehlkopf und unter zunehmender Dyspnoe Exitus. Klinische Diagnose: Diphtherie, Agranulocytose. Blutstatus: Erythrocyten 2,12—1,2 Mill., Hb. 60—25%, F.-I. 1,4—1,0, Leukocyten 1700—2700, davon 10,5—7% Segmentkernige, 3,5—5,5% Stabkernige, 80,5 bis 60,5% Lymphocyten. Anfangs einige Megalocyten, keine Megaloblasten, zuletzt 2% Myelocyten, 11,5% Promyelocyten und auffallend zahlreiche Megalocyten. Sektionsbefund: Perniziöse Anämie. Intensive Hämosiderose in Leber, Milz und Knochenmark. Reichlich oxydasepositive Leukocyten in den verschiedenen Organen, besonders in der Nachbarschaft der nekrotischen Gewebsteile in Rachen und Kehlkopf.

Es ist nicht klar ersichtlich, auf welche Momente sich die pathologisch-anatomische Hauptdiagnose der perniziösen Anämie stützt. Die Hämosiderinablagerung in einzelnen Reticuloendothelien kann wohl kaum als beweisend angesehen werden. An Erythroblasten werden zahlreiche Normoblasten er-

wähnt. Dagegen fehlen völlig die jungen großen Megaloblasten, die doch bei der histologischen Untersuchung der nicht mit Leber behandelten Perniciosa einen so eindrucksvollen Befund darstellen. Daß im Blutbild „einige“ Megalocyten gesehen wurden, ist auch nicht unbedingt überzeugend. Bei eingehender kritischer Würdigung der Befunde ist eher anzunehmen, daß eine Knochenmarksinsuffizienz sowohl hinsichtlich der Leuko- wie auch der Erythropoese bestand, die in die Gruppe der aplastischen Anämie gehört, aber mit der Perniciosa nichts zu tun hat. Das gleiche gilt von der Beobachtung von KATHAN, wo bei einer agranulocytotischen Angina zur großen Überraschung des Klinikers auf dem Sektionstisch eine Perniciosa gefunden wurde. Eine histologische Untersuchung des Knochenmarks hat hier allerdings nicht stattgefunden. Die pathologisch-anatomische Diagnose stützt sich hier lediglich auf den Befund eines erythroblastischen Knochenmarks sowie Siderose von Leber und Milz, beides Befunde, die als völlig unspezifisch anzusehen sind und die Diagnose einer Perniciosa keineswegs gestatten. Auch hier ist epikritisch der Zustand einer Insuffizienz der Leuko- und Erythropoese anzunehmen, trotz erythroblastischem Mark.

REINHARD gibt eine Beobachtung über 3 perniziöse Anämien, die mit einer Hypertonie einhergingen. Interessant sind dabei die zwei letzten Beobachtungen von zwei 63jährigen Kranken, die sich als leberrefraktär erwiesen. Als Todesursache kam eigentlich nur die Anämie in Frage. Bei beiden fand sich im Femur rotes Knochenmark, histologisch einmal „Stellen mit megalocytärem Mark“, daneben „Stellen mit spärlichen myeloisch granulierten Zellen“, beim anderen „viele Megalocyten, Megalo- und Normoblasten“. — Hinter der klinischen Diagnose steht in beiden Fällen die Autorität des pathologischen Anatomen. Die Erfahrungen der Sternalpunktion lassen aber doch einige Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose aufkommen; denn wir wissen heute, daß auch bei gewissen aregeneratorischen Anämien Knochenmarkshyperplasien zum Teil auch mit Überwiegen der erythropoetischen Zellen vorkommen können. Diese haben dann nicht selten pathologische Formen, setzen sich aber im allgemeinen von dem megaloblastischen Perniciosabild deutlich ab. Im Ausstrich des Sternalpunktates lassen sich dabei die Zellen gut unterscheiden, während das Schnittpräparat des Knochenmarks, das zudem schon erheblichen postmortalen Veränderungen ausgesetzt ist, keine eindeutigen Ergebnisse mehr liefern kann. In diesen beiden Fällen glauben wir im Gegensatz zur Ansicht des pathologischen Anatomen annehmen zu müssen, daß es sich nicht um eine perniziöse Anämie, sondern um eine aregeneratorische Anämie mit Markhyperplasie gehandelt hat.

NEUBURGER schildert folgenden Fall:

59jähriger Beamter, an chronischer Cholecystitis, Pankreatitis, Diabetes mellitus und Blasenbeschwerden leidend. Vor 4 Wochen wurde er auffallend gelb. Temperaturen unregelmäßig, oft Erbrechen. Befund: Reduzierter Allgemeinzustand, Benommenheit, sehr anämisches Aussehen, Knöchelödem, Lebervergrößerung, lebhaft Reflexe. Im Urin Saccharum positiv, Blutzucker 303 mg %, Rest-N 45 mg %. Blutstatus: Hb. 14 %, Erythrocyten 660 000, Leucocyten 1200, davon 84 % Segmentkernige, 14 % Lymphocyten, 2 % Monocyten. Morphologisch: Perniziös-anämisches Blutbild. Exitus nach 48 Stunden. Sektionsbefund: Chronisch rezidivierende Cholecystitis, chronische Pankreatitis, perniziöse Anämie (hochgradige allgemeine Blutarmut, starke Häm siderose der Leber und Milz, himbeerfarbnes Knochenmark in den oberen zwei Dritteln der Oberschenkel, histologisch ausgesprochen megalocytär; fleckförmige Verfettung der Herzmuskulatur).

Der mit 1,07 kaum erhöhte Färbeindex könnte zwar durchaus einer Perniciosa entsprechen, ist aber nicht beweisend. Das Differentialblutbild spricht eher gegen Perniciosa. Wenn angegeben wird, daß morphologisch ein perniziös-anämisches Blutbild vorgelegen hat, so bezieht sich diese Angabe wohl in erster Linie auf die qualitative Beurteilung der Erythrocyten (Megalocyten usw.). Nach unseren Erfahrungen können aber durchaus ähnliche Verhältnisse bei anderen aregeneratorischen Anämien vorliegen, die mit der Perniciosa nicht das geringste zu tun haben. Auch das makroskopisch himbeerfarbene Mark kann ohne eingehende Würdigung des histologischen Befundes wohl kaum als beweisend angesehen werden.

LEWIN berichtet über Verlauf und Sektionsbefund eines Falles, bei dem Diabetes und eine atypische perniziöse Anämie gemeinsam nachweisbar waren. Bei diesem Fall, der als atypische Perniciosa aufgefaßt wird, liegt sicher keine Perniciosa vor. Man könnte zwar anführen, daß der Sektionsbefund, in dem angegeben wird, daß die Hauptmasse der Zellen vom Typ der Myeloblasten sind, dahin zu korrigieren sei, daß es um Megaloblasten gehandelt hätte. Denn in Schnittpräparaten können ganz junge Megaloblasten und Myeloblasten sich weitgehend ähnlich sehen. Dem steht aber die hohe Leukocytenzahl wie auch der Befund von reichlich Riesenzellen im Knochenmark entgegen. Und wenn schon in den Lebercapillaren vermehrte Myelocyten gefunden wurden, so ist es doch wahrscheinlich, daß die Knochenmarkszellen tatsächlich in der Hauptsache Myeloblasten sind. Da bei der Sektion eine myeloische Metaplasie in Milz und Leber vermißt wurde, ist wohl anzunehmen, daß es sich um eine stärkere myeloische Reaktion mit Hyperplasie des Knochenmarks und starker Linksverschiebung der myeloischen Zellen handelte.

Die Diagnose der perniziösen Anämie stützt sich in diesen Fällen zumeist auf den pathologisch-anatomischen Befund einer Knochenmarkshyperplasie. Auch die Hämosiderose spielt in der Diagnosestellung manchmal eine gewisse Rolle. Daß nun aber auch bei der aplastischen Anämie eine Hämosiderose gefunden werden kann, ist schon aus theoretischen Gründen voll und ganz begrifflich. Denn wie wir gesehen hatten, ist ja bei der aplastischen Anämie Eisen genügend, oft sogar im Überschuß vorhanden, und es sind nicht wenige Fälle von aplastischer Anämie bekannt, bei denen sich im Laufe einer über längere Zeit durchgeführten Transfusionsbehandlung eine Hämochromatose entwickelte (HELMMEYER). Wenn ferner gelegentlich angeführt wurde, in den Blutbildern sei Megalocytose beobachtet worden, so kann das einmal an der mangelhaften begrifflichen Trennung zwischen Megalocyten und Makrocyten liegen. Letztere können, wie wir seit NAEGELI wissen, bei allen Anämieformen vorkommen und enthalten bei einer mehr runden Form weniger Blutfarbstoff, während die Megalocyten vorwiegend ovalär gestaltet und mit reichlich Hämoglobin angefüllt sind. Bei der Beschreibung einer Benzolanämie konnten wir nun bereits darauf hinweisen (STODTMEISTER), daß im peripheren Blutbild große Erythrocyten vorkommen, die von den echten Perniciosaerythrocyten nicht immer sicher zu unterscheiden sind. Es war somit begrifflich, daß bei diesem von uns beobachteten Kranken eine perniziöse Anämie diagnostiziert und einige Zeit erfolglos eine Campolonbehandlung durchgeführt wurde, bis schließlich die Anamnese — er arbeitete in einer Papierfabrik mit teilweise in Benzol gelösten Farbstoffen — und die weitere Unter-

suchung die Ursache dieser Blutarmut vollends aufdeckten. Es ist natürlich die Frage, ob wir solchen großen Erythrocyten, die praktisch von den Perniciosamegalocyten oft nur sehr schwer zu unterscheiden sind, aus diesem Grunde die Bezeichnung als Megalocyten absprechen dürfen. Unseres Erachtens kann das aber kein Problem sein, wenn man die zu den Blutbildern gehörenden Knochenmarksbefunde kennt. Zu einem derartigen „pseudomegalocytären“ Blutbild gehört wohl nie ein Knochenmark, wie wir es bei der perniziösen Anämie finden. KLIMA sowie auch ROHR betonen, daß die Megaloblasten des Knochenmarks typisch unregelmäßig gescheckt aussehen. Wir können es nur bestätigen und haben selbst noch keinen Fall von nichtperniziöser Anämie gesehen, in dem den „Pseudomegalocyten“ des peripheren Blutbildes im Knochenmark richtige typische Perniciosamegaloblasten entsprochen hätten. ROHR beobachtete in ganz seltenen Fällen, so bei einer akuten Myelose mit Erythroblastose im Knochenmark und im Blutbild sowie bei zwei erworbenen hämolytischen Anämien mit Röntgenschädigung im Knochenmark Zellen, die von den Megaloblasten nicht abzugrenzen waren, trotzdem eine perniziöse Anämie nicht vorlag. Derartige äußerst seltene Vorkommnisse berechtigen uns aber keineswegs, die von NAEGELI eingeführte strenge Unterscheidung zwischen Megaloblasten und Makroblasten bzw. Megalocyten und Makrocyten aufzugeben. Wir müssen demnach mit NAEGELI; ROHR; KLIMA u. a. an der Perniciosaspezifität der Megaloblasten und Megalocyten festhalten. Es scheint nötig, diesen Standpunkt immer wieder zu betonen, zumal da, besonders in der italienischen Literatur, die Neigung besteht, bei der Kennzeichnung großer Erythrocyten als Megalocyten nicht die strengen Maßstäbe anzulegen, wie wir das im Anschluß an die grundlegenden Untersuchungen von NAEGELI gewohnt sind. An dieser Stelle sei noch erwähnt, daß der früher häufig beobachtete Übergang einer perniziösen Anämie in eine echte aplastische Anämie nicht vorkommt (ROHR; SONNENFELD u. a.). Unberührt davon bleiben natürlich die Fälle, bei denen die günstige Beeinflussung einer perniziösen Anämie durch Lebertherapie illusorisch wird, wenn ein gleichzeitig bestehendes Carcinom die Blutbildung seinerseits zunehmend beeinträchtigt (HOLBØLL).

Bei der Erörterung der atypischen perniziösen Anämie begegnet uns in der Literatur gelegentlich der Begriff der *achrestischen Anämie* von ISRAELS und WILKINSON. Sie verstehen darunter jene Anämien, die das klinische und morphologische Bild der Perniciosa zeigen, sich aber gegen Leber refraktär verhalten. Dazu folgender Fall:

68jähriger Mann, früher nie ernstlich krank. Seit mehreren Wochen Schwäche, rasche Ermüdbarkeit, Gewichtsverlust, Dyspnoe, kein Herzklopfen. Befund: Sehr blasser, magerer Mann, Zunge glatt, Herz o. B., Leber und Milz nicht palpabel, im Magensaft histaminrefraktäre Achylie, Urin o. B. Blutbild: Erythrocyten 2,008—2,72 Mill., Hb. 54—66%, F.-I. 1,35—1,2, Leukocyten 2800—2600, davon 31—12% Segmentkernige, 61—84% Lymphocyten, Reticulocyten 1—0,8%. Im Sternalpunktat zahlreiche typische ganz junge Megaloblasten, Myelocyten und polymorphkernige „Normoblasten vom Typ C“ mit schwarzem Kern, ein Bild, das dem bei einer beginnenden Leukämie oder Hyperplasie des roten Systems wie bei der Perniciosa ähnlich ist. Später auf parenterale Lebergaben und Bluttransfusionen geringes Ansprechen bis zu den oben angeführten Endwerten im Blut. Entlassung.

Verff. haben richtig erkannt, daß unter den hyperchromen Anämien sich außer der Perniciosa andere Anämieformen befinden. Sie beschreiben 3 Fälle, eine aplastische Anämie, eine aleukämische Leukämie sowie eine für uns äußerst

interessante „achrestische Anämie“. Diese soll nach den morphologischen Kriterien eine Perniciosa mit Megaloblasten darstellen. Die Eigentümlichkeit dieser Anämieform soll sein, daß trotz reichlichen Angebotes des Antiperniciosaprinzipis der Körper nicht in der Lage sein soll, dasselbe zu verwerten. Nach unseren Erfahrungen müssen wir aber sagen, daß es sich auch in diesem Fall nicht um eine Perniciosa gehandelt hat. Die Megaloblasten sind offenbar falsch gedeutet; denn es gibt eine Reihe aplastischer Anämien, bei denen im Knochenmark ganz junge Erythroblasten überwiegen, die sich aber doch in Form und Kernstruktur von den Perniciosamegaloblasten abgrenzen lassen. Eine Beeinflussung durch Lebertherapie konnten auch wir nicht feststellen. Es handelt sich offenbar um eine besondere Form der aregeneratorischen Anämien mit „frustranter Hyperplasie“ des erythropoetischen Anteils des Knochenmarks.

Wenn wir den Grundsatz der kompensatorischen Hyperplasie auf das Thrombocyten-Megakaryocyten-System übertragen, so müssen wir rein theoretisch folgerichtig erwarten, daß es unter den mit Thrombopenie einhergehenden Zuständen Fälle mit Vermehrung reifer Megakaryocyten geben muß. Diese theoretische Postulierung wird durch die Erfahrung hinreichend bestätigt (ROHR; SEELIGER; F. STERNBERG; HUMMEL). Da diesen an sich äußerst wichtigen Befunden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur ein verhältnismäßig geringes Interesse zukommt, können wir uns mit diesen kurzen Andeutungen über die thrombopenischen Störungen begnügen.

In diesem Zusammenhang ist aber noch eine andere Frage von außerordentlicher Wichtigkeit: Sie betrifft den klinischen Verlauf der aplastischen Anämie und der verwandten Zustände. Wir sind gewohnt, die aplastische Anämie — als Krankheit sui generis betrachtet — unter dem Gesichtspunkt einer absolut infausten Prognose bei allerdings manchmal jahrelangem Verlauf zu betrachten. Wenn man allein den Krankheitsablauf ins Auge faßt, liegt der Vergleich mit manchen Formen maligner Tumoren nahe. Daß diese Auffassung nicht so ganz aufrecht zu erhalten ist, zeigt *folgende interessante klinische Beobachtung*:

Herbert K., Transportarbeiter, 23jährig. Stationäre Beobachtung auswärts 9. 11. 39 bis 24. 1. 40, bei uns 24. 1. 40 bis 29. 3. 40, Nachuntersuchung 6. 5. 40.

Aus dem Krankenblatt: Mit 5 Jahren machte er eine offene Lungentuberkulose durch, die restlos abheilte und auch später keine Folgeerscheinungen hinterließ. Er ist später nie ernstlich krank gewesen. Ende Oktober 1939 erkrankte er im Anschluß an eine Angina. Schmerzen in der rechten Brustseite, Husten und Auswurf, klagte dabei über allgemeine Müdigkeit und Mattigkeit und Stiche in der Brust. — Patient befand sich in einem stark reduzierten Allgemeinzustand. Haut und sichtbare Schleimhäute auffallend blaß. Wangen eingefallen. Über den Lungen war rechts hinten unten in Ausdehnung von Handbreite eine Klopferschallverkürzung festzustellen. Eine Probepunktion führte zu keinem Ergebnis. Die Röntgenaufnahme der Lungen zeigte rechts außen eine zusammenhängende harte, fleckig-streifige Verschattung, die als vermutliche verkalkte Pleuraschwarte angesehen wurde. Außerdem im Mittel- und Unterfeld reichlich sehr harte Flecken und Streifen. Zwerchfell rechts schlecht, links mäßig gut beweglich. Dieser Befund mußte jedenfalls den Verdacht einer aktiven Lungentuberkulose wecken. Es bestand von Anfang an eine starke neutrophile Leukocytose (15800 und 21200 am 16. und 29. 11. 39) und mit 94/125 eine erheblich beschleunigte Senkung. Am 16. 12. 39 wurde erstmals eine Anämie festgestellt: Hb. 61%, Erythrocyten 3900000. Das ganze Krankheitsbild blieb zunächst noch recht unklar, und nachdem eine aktive Lungentuberkulose ausgeschlossen werden konnte, wurden differentialdiagnostisch in erster Linie eine Viridanssepsis und eine beginnende, vorerst noch weitgehend aleukämisch verlaufende Myelose in Erwägung gezogen.

Mit Rücksicht auf den weitgehend septischen Verlauf wurde in der Zeit vom 22. bis 30. 1. eine Behandlung mit Argochrom und Prontosil durchgeführt, die nunmehr den entscheidenden Erfolg hatte, daß die Temperaturen, die bis dahin zwischen 37 und 39° schwankten, dauernd verschwanden. Seitdem ist, abgesehen von ganz unbedeutenden Zacken, kein Fieber mehr aufgetreten. Nach Abklingen der septischen Erscheinungen stand eine Zunahme der schon vorher bestehenden Anämie im Vordergrund des klinischen Bildes. Das Hämoglobin, das am 27. 12. 39 noch 65% betragen hatte, war am 5. 1. 40 bereits auf 40% abgesunken, wobei sich allerdings die Erythrocyten auf 3400000 hielten. Am 10. 1. 40: Hb. 36%, Erythrocyten 2900000. Am 23. 1. 40: Hb. 26%. Die am 6. 1. 40 wiederholte Röntgenaufnahme des Thorax zeigte eine starke Schrumpfung der rechten Seite mit Hochziehung der Zwerchfellkuppe, die sich mit der Atmung kaum verschob. Herz und Mediastinum waren nach rechts verzogen. Am 24. 1. erfolgte zur weiteren Klärung Einweisung in unsere Klinik. Blutbild bei der Aufnahme: Hb. 32%, Erythrocyten 2280000, Leukocyten 8600, davon 4% Stabkernige, 72% Segmentkernige, 22% Lymphocyten, 2% Monocyten. — Die Behandlung erfolgte mit Bluttransfusionen, wobei vom 24. 1. bis 12. 3. 40 insgesamt 2260 ccm in 6 Transfusionen übertragen wurden. Ferner wurden Campolon, Eisen und Arsen gegeben. Das Allgemeinbefinden besserte sich recht bald. Am 23. 2. und 2. 3. 40 hatte das Hb. den Wert von 75% erreicht und hielt sich auf dieser Höhe, wobei die Erythrocyten sich zwischen 3,5 und 4 Millionen hielten. Entlassung am 29. 3. 40. Eine interkurrente Grippe nach der Entlassung wurde gut überstanden. Eine Kontrolle am 9. 5. 40 ergab Hb. 65% und Erythrocyten 4100000. — Röntgenaufnahme und Durchleuchtung des Thorax am 8. 2. 40: Linkes Zwerchfell normal gewölbt und gut verschieblich. Das rechte Zwerchfell ist erheblich nach oben verschoben und medial wie lateral breit adhärent, unverschieblich. Linke Lunge o. B. Das rechte Lungenfeld zeigt im Bereich des Mittel- und Unterfeldes Einlagerungen kalkdichter

## Übersicht über die Blutbefunde.

Datum	Blutbild	Bluttransfusionen	Eisenwert im Serum
25. 1. 40	Hgb. 32%, Ery. 2,28 Mill., Leukoc. 8600, Stabk. 4%, Segmentk. 72%, Lymphoc. 22%, Monoc. 2%		
26. 1. 40			142 γ%
26. 1. 40		1. 350 ccm	
29. 1. 40	Ery. 2,1 Mill., Leukoc. 9200, Reticuloc. 1‰		135 γ%
1. 2. 40		2. 500 ccm	
5. 2. 40	Hgb. 40%, Ery. 2,1 Mill., Leukoc. 4800		
6. 2. 40		3. 350 ccm	
8. 2. 40			111 γ%
13. 2. 40		4. 400 ccm	
16. 2. 40	Hgb. 60%, Ery. 3,4 Mill., Leukoc. 5400		
20. 2. 40			157 γ%
23. 2. 40	Hgb. 65%, Ery. 3,72 Mill., Leukoc. 5800, Eos. 4%, Stabk. 6%, Segmentk. 34%, Lymphoc. 51%, Monoc. 5%		
26. 2. 40			144 γ%
28. 2. 40		5. 400 ccm	
2. 3. 40	Hgb. 75%		
4. 3. 40			184 γ%
7. 3. 40			222 γ%
11. 3. 40	Hgb. 75%, Ery. 2,4 Mill., Leukoc. 6000		
12. 3. 40		6. 200 ccm	
13. 3. 40			233 γ%
21. 3. 40			177 γ%
1. 4. 40			92 γ%
6. 5. 40			85 γ%
9. 5. 40	Hgb. 65%, Ery. 4,1 Mill., Leukoc. 3400, Eos. 1%, Segmentk. 60%, Lymphoc. 36%, Monoc. 3%		

streifig-fleckiger Schatten mit Verziehung der Trachea und des Herzens nach rechts. Frische suspekte Herdschatten nicht sichtbar. Radiologisch: Alte indurative Tuberkulose der rechten Lunge mit ausgedehnter basaler Schwartenbildung, Hochstand des Zwerchfells und Verziehung der Mediastinalorgane nach rechts. Linke Lunge o. B. Für derzeit aktiven Lungenprozeß kein Anhalt. Cor und Aorta o. B.

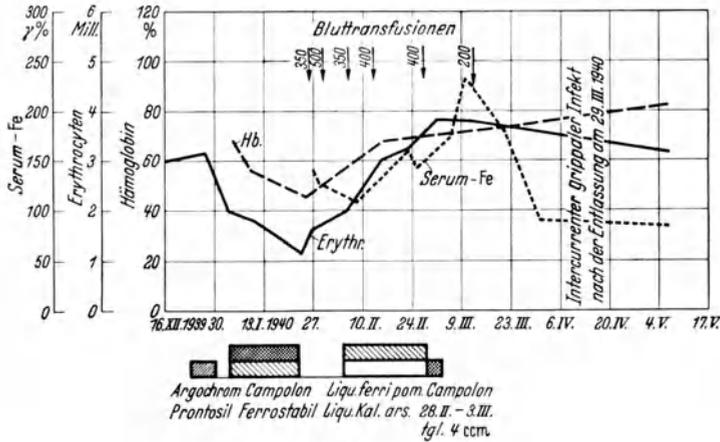


Abb. 1.

Übersicht über die Knochenmarksbefunde.

	6. 2. 40	24. 2. 40	2. 4. 40
Makroblasten <sup>1</sup> . . . . .	28	2,2	6,4
Normoblasten, basophile . . . . .	119	52,8	7,8
„ polychromat. . . . .	127	30,6	45,8
„ orthochromat. . . . .	1,4	0,2	2,8
Myeloblasten . . . . .	1,4%	2,6%	2,2%
Unreife Myelocyten . . . . .	7,4	14,6	5,6
Halbreife Myelocyten . . . . .	27,4	14,0	13,6
Reife Myelocyten . . . . .	5,4	10,0	10,0
Metamyelocyten . . . . .	14,2	18,0	13,0
Stabkernige . . . . .	22,0	22,6	26,6
Segmentkernige . . . . .	12,2	6,4	13,4
Eosinophile, unreif . . . . .	6,6	1,8	2,8
„ reif . . . . .	2,6	3,2	8,0
Basophile . . . . .	0,2	0,4	—
Monocyten . . . . .	—	0,2	1,0
Lymphocyten. . . . .	0,6	6,2	3,8

*Epikrise:* Es handelte sich zunächst um einen in seiner Ätiologie nicht ganz klar erfaßbaren entzündlichen pleuro-pulmonalen Prozeß, der, mit mehr oder weniger stark erhöhten Temperaturen verlaufend, monatelang jeder Therapie trotzte und in dessen Verlauf sich allmählich eine Anämie entwickelte. Durch eine Prontosil-Argochrom-Therapie gelang es, das Fieber dauernd zum Abklingen zu bringen. Die anfangs schon vorhandene Anämie verstärkte sich aber nach

<sup>1</sup> Zahl der gefundenen Erythroblasten auf 100 ausgezählte weiße Zellen.

dem Temperaturabfall noch weiterhin recht erheblich. Das Ganze machte den Eindruck einer Infektanämie, die sich auch nach Absinken der Temperatur weiterhin verschlimmerte und erst unter intensiver Transfusionsbehandlung zur Ausheilung gebracht werden konnte. Man könnte natürlich die ungünstige Einwirkung des Argochroms und des Prontosils diskutieren. Wir glauben indessen nicht, daß dieser Medikation im vorliegenden Falle eine richtunggebende Beeinflussung des Blutbildes zuzusprechen ist. Die günstige therapeutische Wirkung dieser beiden Medikamente ist jedenfalls augenscheinlich, und wir glauben annehmen zu dürfen, daß bei Weiterbestehen der Temperatur ohne die angewandte Medikation die Verschlechterung des Blutbildes wohl kaum aufzuhalten gewesen wäre. Daß keine gewöhnliche Infektanämie vorliegt, geht aus den erhöhten Serumeisenwerten hervor. Denn die klassische Infektanämie ist ein Eisenmangelzustand (HEILMEYER und PLÖTNER; BÜCHMANN und HEYL u. a.), der durch mehr oder minder starke Erniedrigung der Serumeisenwerte gekennzeichnet ist. Im vorliegenden Fall finden wir aber besonders im Anschluß an die Transfusionen eine ausgesprochene „Eisenstauung“, wie sie eben — neben der perniziösen Anämie und den hämolytischen Anämien — für die aplastische Anämie charakteristisch ist. Hämolytische und perniziöse Anämie konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Für die aplastische Anämie uncharakteristisch ist scheinbar der Verlauf, der mit einer vollständigen Ausheilung des Prozesses endete. Trotzdem glauben wir an der Diagnose einer aplastischen Anämie festhalten zu müssen, möchten aber die Besonderheiten des Krankheitsablaufes durch die Bezeichnung „*aplastische Krise*“ kennzeichnen.

Jeder erfahrene Kliniker kennt diesen oder jenen Kranken mit aplastischer Anämie, der alle paar Monate oder Wochen zu einer ambulant durchzuführenden Transfusion in die Klinik kommt. Durch diese Maßnahme gelingt es dann, die Blutbildung über lange Zeit auf einem hinreichenden Niveau zu halten, bis dann schließlich zuletzt die unabwendbare Katastrophe nicht mehr aufzuhalten ist. Aber all das sind mehr oder weniger Endzustände. Immerhin kann man in solchen Fällen auch nicht sagen, daß der Kranke lediglich vom transfundierten Blut lebt. Es ist vielmehr so, daß sich das Knochenmark unter dem Einfluß der Bluttransfusion jeweils wieder bis zu einem gewissen Grade erholt, bis eine neue „Krise“ dem mühsam gewonnenen Gleichgewichtszustand wieder ein Ende setzt. Aus der Tatsache, daß wir nur diese bedauerlichen Endzustände kennen, darf nun nicht ohne weiteres geschlossen werden, daß der Beginn einer aplastischen Anämie erst in den Zeitpunkt zu verlegen ist, an dem die bisher bekannten Erscheinungen manifest werden. Schon gewisse Endzustände legen den Gedanken nahe, daß der Verlauf der aplastischen Anämie mehr oder weniger krisenartig ist. Das gilt aber sicher bei weitem noch mehr für den ersten Beginn, der sich bisher nie einwandfrei klinisch und hämatologisch erfassen ließ. Erst die Bestimmung des Serumeisens nach HEILMEYER und PLÖTNER gibt uns ein wertvolles differentialdiagnostisches Hilfsmittel an die Hand. Wie der vorliegende Fall zeigt, sind wir in der Lage, Anämieformen, die bisher als einfache Infektanämien und damit als Eisenmangelzustände zu charakterisieren waren, in Wirklichkeit aber abortiv verlaufende aplastische Anämien sind, durch Untersuchung der Serumeisenbewegungen von den Infektanämien abzugrenzen. Denn es handelt sich hier nicht wie bei den Infektanämien um Eisenmangelzustände,

sondern bei genügend vorhandenem Eisen um Eisenverwertungsstörungen, die als mehr oder weniger schwere „*aplastische Krisen*“ klinisch manifest werden. Solche Krisen können dann abklingen, ohne sich zu dem hoffnungslosen Zustand des klassischen Krankheitsbildes der aplastischen Anämie weiter zu entwickeln. Wir müssen demnach *solche aplastische Krisen* als *grundsätzlich heilbare Zustände* ansehen, die durch eine Anämie, beruhend auf einer krisenartigen Eisenverwertungsstörung, charakterisiert sind. Auf dem Gebiete der Kreislaufpathologie hat SIEBECK darauf hingewiesen, daß die Herzmuskelinsuffizienz als endliche Folge zahlreicher Krisen zu begreifen ist, die im Laufe des Lebens über das Myokard hinweggegangen sind. Auch hier ist es so, daß die akute Myokarditis, wie sie z. B. im Verlaufe einer Polyarthrits auftritt, im allgemeinen keinen direkt lebensbedrohlichen Zustand darstellt und auch nicht unmittelbar zum dauernden Versagen des Herzmuskels führt. Aber der Herzmuskel ist doch irgendwie „gezeichnet“. Im Laufe der nächsten Jahre oder vielleicht sogar Jahrzehnte, wenn immer wieder neue Krisen bei gleichzeitig zunehmenden Gefäßstörungen aufgetreten sind, kann es schließlich zu dem Bild eines dauernden Insuffizienzzustandes kommen, bei dem auch eine nur scheinbare restitutio ad integrum nicht mehr möglich ist. In Analogie zu diesen Vorgängen am Herzmuskel müssen wir uns — natürlich unter steter Berücksichtigung der für die Blutbildung besonderen Verhältnisse — auch die Entstehung einer aplastischen Knochenmarksinsuffizienz vorstellen. Es soll damit natürlich nicht gesagt sein, daß auch eine akute Entstehung mit verhältnismäßig kurzem deletärem Verlauf ohne die beschriebenen sich über Jahre erstreckenden Krisen möglich ist. Andererseits brauchen eine einzige oder vielleicht wenige aplastische Krisen keineswegs mit unbedingter Gesetzmäßigkeit zum Bilde der prognostisch infausten Knochenmarksinsuffizienz zu führen. Sie können ausheilen, genau so, wie eine akute Myokarditis abheilen kann, ohne späterhin erfaßbare Restzustände zu hinterlassen und die körperliche Leistungsfähigkeit des Kranken in merkbarer Weise zu beeinträchtigen.

In den vorhergehenden Abschnitten haben wir die neueren Anschauungen über die Leukämien, besonders über die akuten Formen derselben einerseits und über die aplastische Knochenmarksinsuffizienz (aplastische Anämie, Akeukie) andererseits behandelt. Wegleitend bei der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz war die bereits früher von vielen Autoren gemachte Feststellung, daß bei der aplastischen Anämie oder, wie sie in Anlehnung an FRANK häufig genannt wird, bei der hämorrhagischen Aleukie gar nicht immer im anatomischen Sinne ein „aplastisches“ Fettmark vorhanden sein muß (GERLACH; AUBERTIN; CHEVALLIRE; COHEN; THOMPSON; FRIES; RÖSLER; STRASSER u. a.). Es ist dabei gelegentlich die Meinung geäußert worden, daß in solchen Fällen eine Eisentherapie zwecklos sei, weil das Mark hyperplastisch ist (WITTS). Die Serumeisenuntersuchungen von HELMEYER und PLÖTNER zeigen indessen klar, daß es sich bei den aplastischen Anämien — ohne Rücksicht auf die anatomische Beschaffenheit des Knochenmarkes — um Eisenverwertungsstörungen handelt. Wenn wir im folgenden dem Kernproblem unserer Arbeit nähertreten, müssen wir folgende drei wichtige Gesichtspunkte im Auge behalten: 1. Die frustrane kompensatorische Hyperplasie des Knochenmarks bei der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz, nicht selten kombiniert mit extramedullären Blutbildungs-

herden, bei der sich ohne Frage bereits gewisse Berührungspunkte mit den Leukämien vermuten lassen. 2. Die Feststellung sog. aplastischer Krisen, die nicht unbedingt zum Bilde der aplastischen Anämie oder hämorrhagischen Aleukie (FRANK) überzuleiten brauchen. 3. Die Veränderungen des Eisenstoffwechsels bei der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz, die als Eisenverwertungsstörung charakterisiert sind und als Ausdruck dieser Störung eine deutliche Erhöhung des Serumeisenspiegels zeigen, ja darüber hinaus — besonders nach zahlreichen Transfusionen — sich mit dem Bild der Hämochromatose verknüpfen können (HEILMEYER). Diese drei für die Erkenntnis der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz wichtigen Feststellungen werden sich also wie ein roter Faden durch die folgenden Untersuchungen hindurchziehen müssen, durch die wir ergründen möchten, wieweit Berührungspunkte zwischen den akuten Leukämien und der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz vorhanden sind, ja ob darüber hinaus nicht vielleicht aplastische Knochenmarksinsuffizienz und akute Leukämien im Grunde genommen nur verschiedene Manifestationen ein und derselben Krankheit sind.

#### V. Die unter dem klinischen Bilde einer Leukopenie oder aplastischen Anämie verlaufenden akuten Leukämien.

Bei der Überschrift haben wir bewußt die Bezeichnung Agranulocytose vermieden, denn, wie oben eingehend ausgeführt, möchten wir diesen Ausdruck für ein ganz fest umschriebenes Krankheitsbild reserviert wissen, durchaus in dem Sinne, wie es von W. SCHULTZ beschrieben wurde. Wir sind uns gewiß darüber klar, daß sich die Agranulocytose rein *hämatologisch* gegenüber verwandten Krankheitsbildern nicht abgrenzen läßt, besonders gegenüber der Granulocytopenie im Rahmen der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz (aplastische Anämie, Aleukie). Demgegenüber steht aber die Tatsache, daß in der Literatur diese strenge Unterscheidung, die ja im wesentlichen weniger eine hämatologische als eine klinische ist, nicht immer gemacht wird. Wir müssen uns also mehr oder weniger unfreiwillig auf den Boden dieser Tatsache stellen und die Bezeichnungen jeweils so gebrauchen, wie sie von den Autoren angewandt werden, deren Ansichten wir zu besprechen haben. Daraus ergibt sich ohne weiteres, daß wir den Ausdruck Agranulocytose stets nur mit einer erheblichen *reservatio mentalis* benutzen können, indem wir überzeugt sind, daß eine echte Agranulocytose im Sinne von W. SCHULTZ nicht gemeint ist. Auf die mit dieser Frage zusammenhängenden Schwierigkeiten wies in letzter Zeit besonders TECON hin. Auch er ist der Ansicht, daß ein großer Teil der veröffentlichten Agranulocytosefälle einer strengen Kritik nicht standhält und selbst dann, wenn die Blutuntersuchungen von erfahrenen Spezialisten gemacht wurden, noch nicht die Gewähr dafür gegeben ist, daß tatsächlich eine einwandfreie „toxische Agranulocytose“ vorliegt. An Hand einer eigenen Beobachtung eines 9jährigen Mädchens, weist er darauf hin, daß es manchmal unmöglich sein kann, aus dem *hämatologischen* Bild die Differentialdiagnose zwischen einer Agranulocytose toxischer Genese und einer „Agranulocytose“ leukämischen Ursprungs zu stellen. Denn auch die akuten, subakuten und chronischen Leukämien können subfebrile Zustände sowie schmerzhafte entzündliche Reaktionen an

den Gelenken und ihrer Umgebung hervorrufen, die zur Fehldiagnose einer „rheumatischen oder infektiösen Polyarthritits“ führen können.

Eine weitere Ungenauigkeit liegt in der Bezeichnung der Art der betreffenden Leukämien. Wenn von den differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zwischen aplastischer Anämie und Agranulocytose einerseits und den Leukämien andererseits die Rede ist, so wird nicht selten die lymphatische Leukämie genannt. Wenn man der Sache aber weiter nachgeht, so findet man in der Regel einen Befund, der von dem der klassischen lymphatischen Leukämien erheblich abweicht. Dabei wird oft angegeben, daß im Blutabstrich große Lymphocyten gefunden wurden. Die hier in Frage kommenden Leukämien gehören meist zu der Gruppe der akuten Leukämien. Wir haben schon oben darauf hingewiesen, daß es, wie NAEGELI betont, akute lymphatische Leukämien nicht gibt, sondern daß diese Leukosen den akuten Myeloblastenleukämien (Mikro- oder Paramyeloblastenleukämien) zuzurechnen sind. Wir beschränken uns auf diesen kurzen Hinweis und werden bei der Besprechung der einzelnen Beobachtungen auf eine ausführliche Kritik der fälschlich angewandten Bezeichnung lymphatische Leukämie verzichten.

Ebenso vielgestaltig, wie das klinische Bild der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz ist, so wenig typisch sind auch die verschiedenen Formen der akuten Leukämien, die unter jenem Bilde verlaufen. Oft erst deckt die Obduktion den wahren Sachverhalt auf. Manchmal erscheint auch auf dem Sektionstisch eine sichere Entscheidung nicht möglich, so daß man geneigt ist, von „formes frustes“ der Leukämien zu reden (ROSENTHAL). Der klinische Verlauf kann sogar den Gedanken an eine Hypersplenie als Ursache der regressiven Blutveränderungen nahelegen, so daß man sich zu einer Milzexstirpation entschließt (HENSCHEN und JEZLER). Solche Panmyelophthisen, die im wirklichen anatomischen Sinne keine sind, werden von HENSCHEN und JEZLER als funktionelle „virtuelle“ Panmyelophthisen, „Panmyeloparesen“ bezeichnet. Es sind das diejenigen Zustände, die wir als frustrane kompensatorische Hyperplasie des Knochenmarks begreifen lernten. Bei den Panmyelophthisen, denen auch anatomisch ein regelrechter Knochenmarksschwund zugrunde liegt, sprechen HENSCHEN und JEZLER von einem „Markbankrott“. Wir sind demgegenüber der Ansicht, daß die aplastische Knochenmarksinsuffizienz auch im Zustand der Hyperplasie als „Markbankrott“ anzusehen ist, eben deshalb, weil die kompensatorische Markhyperplasie nun einmal „frustran“ ist. W. SCHULTZ machte den Vorschlag, derartige unter dem Bilde einer Panmyelophthise verlaufende Leukämien als panmyelophthisische Leukämien zu bezeichnen. Über ähnliche unter dem Bilde einer aplastischen Anämie verlaufende Leukämien berichten P. WEBER; BUTTNER und K. L. SCHMIDT; SOMLÓ; FONTANA; DUMITRESCO-MANTE; JEDLICKA; CLERC, DESCHAMPS und STIEFFEL; FILO; MILHIT und LAMY; BINDER; CYRAN; AMANO und HAGIO. Es ist nun nicht immer gesagt, daß bei solchen „panmyelophthisischen Leukämien“ das *ganze* Knochenmark leukämisch verändert ist. So waren in dem Fall von FONTANA im Femurmark keine aktiven erythro- und leukopoetischen Herde nachzuweisen, wohl aber im Rippenmark; auch Leber, Milz und Nieren waren in diesem Falle stark myeloid umgewandelt. Angaben über fettreiches Rippenmark (Femurmark nicht untersucht) finden sich bei einer „leucoblastomatose aleucémique“ von CLERC, DESCHAMPS und STIEFFEL. Anämie

und Leukopenie treten manchmal erst gegen Ende des Lebens auf, wie SOMLÓ bei einem 15jährigen Mädchen sah. Die Ähnlichkeit mit der aplastischen Anämie kann sogar so weit gehen, daß schubweiser, krisenartiger Verlauf beobachtet wird, was wir oben bereits als „aplastische Krisen“ kennzeichneten (JEDLICKA). Über 12 Fälle von Myeloblastenleukämien, bei denen differentialdiagnostisch Agranulocytose und aplastische Anämie in Frage kamen, berichtet FILO.

Auch bei den Formen, in deren klinischem Bild die Leukopenie im Vordergrund steht, ist die Erythropoese mehr oder weniger mitgeschädigt. Das klinische Bild dieser Formen läßt sich von dem der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz nicht abtrennen, auch wenn sie als „Agranulocytose“ geführt werden. Die bei den leukopenischen Manifestationsformen der akuten Leukämien beobachteten Verminderungen der Leukocytenzahlen können außerordentlich hochgradig sein. Werte unter 1000 sind dabei keine Seltenheit. Mit zunehmender Verschlechterung des klinischen Bildes gehen häufig auch die Leukocytenzahlen weiterhin zurück, so in dem Fall von MILHIT, FOQUET und DELORT (10jähriger Knabe), bei dem nach anfänglich noch normalen Leukocytenwerten gegen Lebensende schließlich eine Verminderung bis zu 900 Zellen eintrat. Noch niedrigere Werte wurden gegen Ende des Lebens von KNUDSEN (500 Leukocyten bei einer „lymphatischen“ Leukämie), COSTEDOAT und AUJALEU (600 Leukocyten mit reichlich „Stammzellen“ gegen Lebensende bei einem 33jährigen Mann), CONTI (100 Leukocyten bei einem 15jährigen Knaben bei gleichzeitiger hochgradiger Anämie) beobachtet. Weitere Beobachtungen über „Agranulocytose“ bei akuten Leukämien stammen von ROTHROCK; SABRAZÈS und BONNEL; LAUBRY, MARCHAL und DAMY; BICKEL; BAAR; BANTZ; HAYAMI, YAMAMOTO und TANAKA. ROTHROCK sowie BICKEL halten die von ihnen beobachteten Fälle für lymphatische Leukämien, eine Auffassung, mit der wir uns bereits eingehend auseinandergesetzt haben. SABRAZÈS und BONNEL sprechen bei ihrer Beobachtung eines 21jährigen Mannes (tödlicher Verlauf in 2 $\frac{1}{2}$  Monaten) von pathologischen lymphoiden Formen, die sich in Höhe von 57% im Blut fanden. Diese Zellen wurden als Ferratazellen gedeutet. Im übrigen war in dem Fall von SABRAZÈS und BONNEL die Gesamtzahl der Leukocyten mit 8500 nicht erniedrigt. Die Bezeichnung „Agranulocytose“ gründet sich hier also ausschließlich auf das Differentialblutbild. HAYAMI, YAMAMOTO und TANAKA fanden bei einer „Agranulocytose“ eines 28jährigen Mannes unter dem klinischen Bild von Gingivitis und Darmblutungen Infiltrationen der Organe mit kleinen Rundzellen, die sie in Anlehnung an NAEGELI als Mikromyeloblasten deuteten.

Bei der Besprechung der unter dem Bilde einer aplastischen Knochenmarksinsuffizienz verlaufenden akuten Leukämien haben wir bisher nur die eigentlichen Myeloblastenleukämien behandelt. Wir müssen nunmehr ergänzend erwähnen, daß auch die Monocytenleukämien und Reticuloendotheliosen durchaus analoge Verlaufsformen zeigen können. TORRIOLI fand bei einer 32jährigen Frau unter 3200 Leukocyten 70% Monocyten, 5% Neutrophile, 25% Lymphocyten. Die Obduktion zeigte im Knochenmark neben vielen Normoblasten und Megakaryocyten eine Hyperplasie des reticulo-histiocytären Systems. Auch in der Leber fanden sich Herde von reticulo-histiocytärer Proliferation. Diese Beobachtung wird aufgefaßt als Hämohistioblastose mit Agranulocytose. In dem Fall von BÖHNE und HUISMANS waren kurz vor dem Tode im Blut 1800 Leuko-

cyten bei 22% Monocyten gezählt worden. In allen Blutbildungsorganen konnten Wucherungen des reticuloendothelialen Systems festgestellt werden. WECHTL beschrieb unter dem Bild einer aplastischen Anämie verlaufende Wucherungsvorgänge des Gefäßbindegewebes (sog. Reticuloendotheliose). Bemerkenswert ist in einem Fall das Auftreten des BENCE-JONESSchen Eiweißkörpers im Urin. WECHTL ist der Ansicht, es müsse künftighin darauf zu achten sein, ob nicht häufiger, als bisher bekannt, die unter dem Bild der aplastischen Anämie verlaufenden Fälle auf solchen Reticuloendotheliosen mit besonderer Beteiligung der blutbildenden Organe beruhen. Im Falle einer Streptokokkeninfektion bei 2000 Leukocyten mit 53% Myeloblasten beobachtete CALLERO histologisch eine starke Beteiligung des reticuloendothelialen Systems. Solche Fälle wie die von CALLERO müssen aber stets mit Vorsicht aufgenommen werden, da die Beteiligung des reticuloendothelialen Systems durch die schwere Streptokokkeninfektion als solche hervorgerufen sein kann. Denn durch die Untersuchungen von SCHMIDTMANN, LINNIG und CAMERER wissen wir, daß ein geschädigtes Mark bei Infektionen an Stelle der normalen leukocytären eine reticuloendotheliale Reaktion zeigen kann.

Das Mosaik der kasuistischen Literatur des Gebietes der unter dem Bilde der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz verlaufenden Leukämien ist derartig vielgestaltig, daß es schwer fällt, es zum einheitlichen, als organisches Ganzes wirkenden Bilde zusammensetzen. Zunächst drängt sich einmal die naheliegende praktische Frage auf: Wo liegt denn überhaupt die Grenze zwischen einer unter dem anatomischen Bilde einer Knochenmarkshyperplasie verlaufenden aplastischen Knochenmarksinsuffizienz und einer akuten Leukämie, die aus nicht näher bekannten Gründen nun einmal unter dem Bilde einer schweren Anämie, Leukämie oder gar Thrombopenie verlaufen kann? Oder ganz auf die Praxis zugeschnitten: *Wann muß ich eine Leukämie, wann eine aplastische Anämie usw. diagnostizieren?* Auch diese rein praktischen Fragen sind in der Literatur diskutiert worden. JACKSON JR. weist darauf hin, daß Agranulocytose vor dem 12. Lebensjahr nicht vorkommt und vor dem 20. Lebensjahre selten ist, während die akute Leukämie beim Kinde am häufigsten ist. Fiebernde leukämische Kranke zeigen nach JACKSON JR. oft relatives Wohlbefinden, Agranulocytosekranke sind dagegen meist auffallend hilflos. Ferner betont JACKSON JR., daß bei Agranulocytose Stammzellen in geringer Zahl im Blute vorkommen können. Wenn deren Zahl aber 20% übersteige, so müsse eine Leukämie diagnostiziert werden. Im übrigen gibt JACKSON JR. aber durchaus zu, daß selbst pathologisch-anatomisch die Unterscheidung zwischen Agranulocytose und akuter Leukämie auf unüberwindliche Schwierigkeiten stoßen kann. Auch STRUMIA betont die weitgehende Übereinstimmung zwischen Agranulocytose und akuter Leukämie im klinischen Bilde, wobei die Knochenmarksbefunde durchaus ähnlich sein können. Nur sollen sich bei akuten Leukämien noch Infiltrate an anderen Stellen des Körpers finden (was im übrigen bei der aplastischen Anämie mit frustraner kompensatorischer Knochenmarkshyperplasie auch nicht selten vorkommt, darin dürfte also kein Unterscheidungsmerkmal liegen!). STRUMIA meint, es sei daher möglich, daß es sich bei beiden Bildern nur um etwas verschiedene Reaktionsformen auf verschiedenartige Reize handelt, wobei die hämatologische Differenzierung natürlich auf recht große Schwierigkeiten stoßen

könne. Auch LESCHER und HOBDEL meinen, daß die Unterscheidung zwischen aplastischer Anämie und akuter aleukämischer Leukämie unmöglich sein kann. Die aufgeführten Schwierigkeiten werden durch *folgende eigene klinische Beobachtung* klar beleuchtet:

Ida H., 14 Jahre alt. Klinikaufnahme am 18. 1. 40. Mit 3 Jahren Lungenentzündung, sonst angeblich nie ernstlich krank gewesen. — Einige Wochen vor der Klinikaufnahme trat eine allmählich immer stärker werdende körperliche Schwäche auf. Sie fühlte sich dauernd müde und abgeschlagen und war schon nach den geringsten körperlichen Anstrengungen vollkommen erschöpft. Den Angehörigen fiel auf, daß sie furchtbar blaß aussah. Irgendeine Blutung wurde nie beobachtet. Die Periode war zum erstenmal mit 13 Jahren aufgetreten, immer vollkommen regelmäßig, nie besonders stark, Dauer 4—5 Tage. Letzte Periode Anfang Januar hatte ausnahmsweise etwa 10 Tage gedauert. — Bei der Aufnahme fiel sofort die Blässe der Haut und sichtbaren Schleimhäute auf. Irgendwelche Hautblutungen bestanden nicht. Die Milz war nicht palpabel. Herz und Lungen o. B. Bilirubin im Blutsrum: 0,25%. Resistenzbestimmung der Erythrocyten: Beginn bei 0,46% NaCl, vollständig bei 0,34% NaCl. Blutbefund bei der Aufnahme: Hgb. 15%, Erythrocyten 830000, Leukocyten 3500. Wegen der hochgradigen lebensbedrohlichen Anämie wurde sofort eine Bluttransfusion gemacht (120 ccm). Am 19. 1. 40 wurde folgender Blutbefund erhoben: Hgb. 18%, Erythrocyten 880000, Leukocyten 3200, Reticulocyten 5<sup>0</sup>/<sub>100</sub>, Thrombocyten 32000. Differenzierung: Unreife Myelocyten 3%, reife Myelocyten 1%, Stabkernige 1%, Segmentkernige 60%, Lymphocyten 35%.

Die Behandlung, die vom 18. 1. bis 22. 5. 40 dauerte, bestand im wesentlichen in in Abständen ausgeführten Bluttransfusionen. Außerdem wurden Cebiontabletten gegeben und Höhensonnenbestrahlungen verabfolgt. Anfänglich erhielt sie auch Campolon, das dann nach einigen Tagen wieder abgesetzt wurde. Die einzelnen Werte werden tabellenmäßig aufgeführt.

Datum	Blutbild	Bluttransfusion	Eisenwert im Serum
18. 1. 40	Hgb. 15%, Ery. 830000 Leukoc. 3500		344 $\gamma$ %
18. 1. 40		1. 120 ccm	
19. 1. 40	Hgb. 18%, Ery. 880000 Leukoc. 3200, Ret. 5 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> Thromboc. 32000		
20. 1. 40		2. 150 ccm	
22. 1. 40	Hgb. 20%, Ery. 1,08 Mill. Ret. 15 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>		113 $\gamma$ %
23. 1. 40		3. 270 ccm	
24. 1. 40	Hgb. 30%, Ery. 1,52 Mill. Leukoc. 3700		
25. 1. 40		4. 250 ccm	209 $\gamma$ %
25. 1. 40	Interkurrent waren am 20. 1. plötzlich Temperaturen über 39° aufgetreten, die an den folgenden Tagen allmählich wieder absanken. Die dadurch hervorgerufene erhöhte Tätigkeit des reticuloendothelialen Systems hatte zu einem Absinken des Eisenspiegels auf 113 $\gamma$ % geführt, der dann nach dem Abklingen des Infekts wieder anstieg (209 $\gamma$ % am 25. 1.).		
28. 1. 40		5. 170 ccm	
30. 1. 40	Hgb. 38%, Ery. 1,94 Mill. Ret. 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>		
1. 2. 40		6. 350 ccm	
2. 2. 40	Hgb. 38%, E. 2,04 Mill. Ret. 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> , Thromboc. 53000		
7. 2. 40	<i>Sternalpunktion.</i> Außerordentlich zellreiches Mark. Die ganz unreifen myeloidischen Zellen überwogen. Die Erythroblasten traten vollkommen in den		

Datum	Blutbild	Bluttransfusion	Eisenwert im Serum
	Hintergrund. Es bestand demnach eine Hyperplasie des myeloischen Systems mit starker Ausreifungshemmung. Die Entwicklung der Erythropoese war stark gehemmt. Es lag demnach das Bild einer ausgeprägten Knochenmarksinsuffizienz vor, wobei weniger die Anlage als die Ausreifung stark gestört war. Differenzierung des Sternalpunktates siehe Tabelle.		
9. 2. 40		7. 500 ccm	
12. 2. 40	Hgb. 50%, Ery. 2,5 Mill.		
14. 2. 40		8. 350 ccm	
17. 2. 40		9. 450 ccm	
20. 2. 40	Hgb. 70%	10. 240 ccm	
22. 2. 40	Hgb. 80%	11. 250 ccm	
24. 2. 40	Hgb. 95%		
29. 2. 40	Hgb. 80%		
	In dieser Zeit standen subjektiv Klagen über heftige Kopfschmerzen im Vordergrund.		
1. 3. 40	<i>Sternalpunktion.</i> Gegenüber dem Sternalmarkbefund vom		
7. 2. 40	keine wesentliche Änderung. Diff. siehe Tabelle.		
2. 3. 40	Hgb. 70%		
8. 3. 40	Hgb. 50%		
11. 3. 40			179 γ%
11. 3. 40		12. 350 ccm	
13. 3. 40	Plötzlich traten hohe Temperaturen über 40° auf. Heftige Klagen über Hals- und Kopfschmerzen. Rachenring bei der Besichtigung o. B.		
14. 3. 40	Hgb. 65%, Leukoc. 9750		81 γ%
16. 3. 40	Hgb. 45%, Leukoc. 13150		
	Hohe Temperaturen bestanden noch unverändert weiter. An den Lippen und am Zahnfleisch waren zahlreiche mit Borken belegte kleine Hautdefekte aufgetreten.		
18. 3. 40	Hgb. 43%, Ery. 2,96 Mill. Leukoc. 9450	13. 250 ccm	
	Heftige Zahnfleisch- und Nasenblutungen waren aufgetreten. Patient erbrach große Mengen verschlucktes Blut. Nasenblutung mußte durch Tamponade gestillt werden. Temperaturen unverändert hoch.		
21. 3. 40	Hgb. 25%, Leukoc. 14500		79 γ%
21. 3. 40		14. 300 ccm	
23. 3. 40	Hgb. 37%, Ery. 1,0 Mill. Leukoc. 8300	15. 300 ccm	
	Temperaturen bestanden noch unverändert weiter. Eine geringe Blutung aus beiden Ohren war auch aufgetreten.		
24. 3. 40	Hgb. 42%		98 γ%
26. 3. 40		16. 300 ccm	
	Temperaturen waren jetzt auf Werte um 38° abgefallen. Aus beiden Ohren entleerte sich etwas Eiter. Nach Ansicht des hinzugezogenen Otologen hatte die starke Nasenblutung zur Entstehung eines Hämatotympanons geführt, das sich dann infiziert hatte. Auf der Körperhaut waren zahlreiche kleine punktförmige Blutungen aufgetreten.		
27. 3. 40	Hgb. 43%, Ery. 2,1 Mill. Leukoc. 7250, Thromboc. 67200 Blutungszeit 10 Min. Gerinnungszeit 2 1/2 Min.		
29. 3. 40		17. 300 ccm	

Datum	Blutbild	Bluttransfusion	Eisenwert im Serum
1. 4. 40			162 γ%
1. 4. 40		18. 270 ccm	
3. 4. 40	Das Fieber war jetzt vollkommen verschwunden.		
6. 4. 40	Hgb. 67%, Leukoc. 7700		
10. 4. 40	Hgb. 50%, Leukoc. 4750		
12. 4. 40	Hgb. 40%, E. 1,7 Mill.		148 γ%
12. 4. 40	Leukoc. 4800	19. 200 ccm	
15. 4. 40	Außer ganz geringen subfebrilen Erhebungen waren keine Temperaturen wieder aufgetreten. Immer wieder machten sich Zahnfleischblutungen bemerkbar. Die Ohreiterung wurde weiter mit Spülungen und Solluxbestrahlungen behandelt.		
15. 4. 40	Hgb. 35%, Leukoc. 3700	20. 220 ccm	173 γ%
17. 4. 40		21. 350 ccm	
19. 4. 40	Wieder waren Temperaturen zwischen 38 und 39° aufgetreten, deren Ursache in einer eitrigen Mastoiditis zu suchen war. Die Patientin klagte über heftige Ohrschmerzen. Hinter dem Ohr bestand eine Schwellung und eine heftige Druckschmerzhaftigkeit. Am heutigen Tage wurde deshalb eine Aufmeißelung durchgeführt.		
22. 4. 40	Hgb. 44%, Ery. 2,0 Mill.	22. 300 ccm	102 γ%
22. 4. 40		23. 300 ccm	
25. 4. 40	Das Fieber war jetzt wieder etwas abgesunken. Die Temperaturen erreichten aber immer noch Werte über 38°. Periodenblutung war aufgetreten.		
25. 4. 40	Hgb. 47%, Ery. 2,9 Mill.		162 γ%
26. 4. 40	Leukoc. 6500	24. 400 ccm	
29. 4. 40	Hgb. 67%, Ery. 2,7 Mill.		
29. 4. 40	Leukoc. 4850		
3. 5. 40	Hgb. 43%, Leukoc. 4950	25. 360 ccm	146 γ%
6. 5. 40	Hgb. 38%, Ery. 1,88 Mill.	26. 180 ccm	
6. 5. 40	Leukoc. 4200, Reticuloc. 1 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>		
6. 5. 40	Seit 13 Tagen ununterbrochen Genitalblutungen.		
6. 5. 40	Hgb. 14%, Leukoc. 6800	27. 380 ccm	168 γ%
7. 5. 40	Heute erreichten die Temperaturen Werte bis zu 38,8°. Starke Zahnfleischblutungen waren wieder aufgetreten.	28. 300 ccm	
10. 5. 40	Wegen der noch immer bestehenden starken Menstruationsblutungen wurde heute eine Abrasio durchgeführt. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine geringe Endometritis.	29. 400 ccm	
14. 5. 40	Hgb. 22%, Leukoc. 5450	30. 400 ccm	
	Dauernd bestanden Temperaturen über 38° und manchmal sogar über 39°.		
	Hgb. 35%, Ery. 2,1 Mill.		
	An den folgenden Tagen verschlechterte sich das Befinden zusehends. Weitere Transfusionen konnten wegen technischer Schwierigkeiten nicht mehr gemacht werden. Am 22. 5. morgens kam die Patientin ad exitum.		

Bei der Sektion fand sich eine pyoide Umwandlung des Marks der langen Röhrenknochen und eine Hämosiderose in Leber und Milz. In den Lebercapillaren, im Gewebe der GLISSON-

sehen Kapsel, im Fettmark der Röhrenknochen und in der roten Pulpa der Milz wurden zahlreiche Myeloblasten bei der mikroskopischen Untersuchung gesehen. Auch im Bindegewebe des Herzens fanden sich kleine Häufchen von Myeloblasten.

Differentialblutbilder.

	19. 1.	2. 2.	7. 2.	1. 3.	14. 3.	17. 3.	18. 3.	19. 3.	20. 3.	21. 3.	1. 4.	4. 4.	16. 4.	29. 4.	16. 5.
Myeloblasten . . . . .	—	—	—	2	23	47	58	43	53	52	3	1	11	6	30
Unreife Myelocyten . . . . .	3	1	—	1	9	14	6	15	18	11	1	1	9	6	1
Halbreife Myelocyten . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	8	4	—	9	—
Reife Myelocyten . . . . .	1	—	—	—	1	—	1	—	—	—	4	3	2	—	2
Metamyelocyten . . . . .	—	—	—	1	4	—	—	1	1	2	5	3	4	4	1
Stabkernige . . . . .	1	—	1	—	3	—	1	3	1	3	5	4	4	6	3
Segmentkernige . . . . .	60	23	42	23	46	26	15	24	20	18	30	30	32	18	17
Eosinophile . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
Basophile . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Monocyten . . . . .	—	3	—	3	1	—	—	1	—	—	3	1	1	9	—
Lymphocyten . . . . .	35	73	57	70	13	13	19	12	7	13	41	53	37	42	46

Übersicht über die Knochenmarksbefunde.

	7. 2.	1. 3.	5. 4.	22. 5.
Makroblasten <sup>1</sup> . . . . .	0,6	0,2	—	0,2
Normoblasten, basophile . . . . .	1,6	2,8	1,6	4,8
„ polychromatische . . . . .	2,2	1,2	0,4	1,2
„ orthochromat. . . . .	0,4	—	—	—
Myeloblasten . . . . .	23,6	23,8	26,6	39,0
Unreife Myelocyten . . . . .	22,2	35,0	14,4	28,0
Halbreife Myelocyten . . . . .	2,2	1,8	11,6	4,8
Reife Myelocyten . . . . .	3,2	0,6	3,2	4,8
Metamyelocyten . . . . .	6,6	3,2	9,6	6,6
Stabkernige . . . . .	5,2	5,8	7,4	1,6
Segmentkernige . . . . .	25,4	19,8	21,4	5,8
Eosinophile, unreif . . . . .	1,0	1,0	2,0	1,0
„ reif . . . . .	2,4	0,4	0,4	0,2
Basophile . . . . .	—	—	—	—
Monocytoide Formen . . . . .	3,0	3,6	1,4	5,2
Lymphocyten . . . . .	5,2	5,0	2,0	3,0

*Epikrise.* Es handelt sich um den Fall eines 14jährigen Mädchens, bei dem die Differentialdiagnose zwischen aplastischer Anämie und akuter Myelose außerordentlich schwierig zu stellen war. Die stark erhöhten Serumeisenwerte sowie der Blutbefund sprachen für eine aplastische Anämie. Unter dem Einfluß interkurrenter Infekte sank der Eisenspiegel im Serum ab, um aber nach Abklingen derselben jeweils wieder hinaufzugehen. Daß im Endstadium der Serumeisen Spiegel auch bei Infekten nicht absank, deutet auf eine schwere zunehmende Störung des gesamten reticuloendothelialen Systems. Der anfängliche Befund des zellreichen Promyelocytenmarkes sprach noch keineswegs eindeutig für das Vorliegen einer Myelose. Das Bild änderte sich jedoch, als im weiteren Verlauf eine Leukocytose mit Ausschwemmung von Myeloblasten und Promyelocyten auftrat, von denen ein Teil deutlichen monocytoiden Charakter zeigte. Nach der heute allgemein üblichen Auffassung würde dieses Vorkommen „mono-

<sup>1</sup> Zahl der Erythroblasten auf 100 ausgezählte weiße Zellen.

cytoider Elemente“, die Übergänge zu jüngeren myeloischen Vorstufen zeigen, entschieden für das Vorliegen einer Myelose sprechen. Es erscheint uns aber fraglich, ob man in jedem Fall diese Schlußfolgerung ziehen darf. Denn die starke Ausreifungshemmung bedeutet in jedem Fall einen schweren Eingriff in die Lebensvorgänge der Zelle, die sehr wohl ihren Niederschlag in morphologischen Veränderungen finden können. Daß eine Kernlappungstendenz für sich allein noch nicht für eine Myelose verwertet werden darf, wird an Hand des GLOORschen Falles auch von MOESCHLIN und ROHR zugegeben. Es ist hier nur die Frage, welche pathologische Zellveränderungen „noch“ der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz zukommen und welche „schon“ unbedingt für das Vorliegen einer Myelose sprechen. Daß eine hochgradige Zellatypie für Myelose spricht, wird niemand bestreiten wollen. Aber wir sind der Ansicht, daß sich eine strenge Scheidelinie von rein morphologischen Gesichtspunkten aus nicht ziehen läßt. Wenn überhaupt eine Differentialdiagnose möglich ist, so nur unter Berücksichtigung des gesamten klinischen Bildes. Der pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Befund läßt in der vorliegenden Beobachtung, wie uns Herr Prof. SCHMINCKE persönlich mitteilte, beide Möglichkeiten offen. Wir glauben also, daß es — trotz der Ausschwemmung jugendlicher Zellen mit Leukocytose — nicht immer möglich ist, zu einer einwandfreien Abgrenzung beider Zustände, die zwar begrifflich auseinandergehalten werden müssen, zu kommen. Ähnliche Beobachtungen wurden 1938 von NOPONEN veröffentlicht, der bereits damals zu analogen Schlußfolgerungen gelangte. Jedenfalls ist daran festzuhalten, daß es im vorliegenden Fall nicht ohne weiteres statthaft ist, das Vorliegen einer Myelose anzunehmen.

## VI. Akute Leukämien mit leukopenischem oder anämischem Vorstadium.

Neben den Verlaufsformen akuter Leukämien, die unter dem Bilde einer aplastischen Anämie oder Leukopenie einhergehen, wird immer wieder über Fälle berichtet, die einige Zeit vorher lediglich Zeichen einer Leukopenie (sehr häufig als „Agranulocytose“ bezeichnet) oder mehr oder weniger schweren Anämie boten. Auf Grund unseres eigenen Beobachtungsgutes haben wir — in Übereinstimmung mit AHLBERG und NORDENSON — den Eindruck, daß derartige Verlaufsformen gar nicht so selten sind. Ja wir sind darüber hinaus fast geneigt, zu behaupten, daß das klinische und hämatologische Bild der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz in irgendeiner Form einige Zeit — meist mehrere Monate — vor dem Manifestwerden der Myeloblastenleukämie mit zum Bilde der akuten myeloischen Leukämie gehört. Auch die Monocytenleukämien und Reticuloendotheliosen sind in diese Betrachtungen mit einzubeziehen. EDERLE und ESCHÉ beobachteten bei einer 40jährigen Frau zunächst eine Agranulocytose,  $\frac{3}{4}$  Jahre später eine typische Myeloblastenleukämie. R. SCHÄFER beschrieb bei einem 46jährigen Mann in der ersten Krankheitsperiode ebenfalls eine Agranulocytose, die mit Anämie einherging. Auch hier entwickelte sich 2 Monate später das typische Bild einer Myeloblastenleukämie. In dem Fall von PEDRO PONS begann das Krankheitsbild mit einer Angina, in deren Verlauf eine starke Verminderung der Leukocyten bis auf 2800 auftrat, die dann später bis auf 64200 mit 11% Myeloblasten anstiegen. BORCHARDT diskutiert im Anschluß an die Beschreibung des Krankheitsverlaufes bei einer 37jährigen Frau

(anfangs 3600 Leukocyten, später nach einigen Wochen typische Myeloblastenleukämie) die auffallende Tatsache, daß eine so schwere funktionelle Lähmung der Knochenmarkstätigkeit wie ein Pendel umschlägt in die entgegengesetzte Funktionsstörung der pathologisch gesteigerten Produktion unreifer Granulocyten. Eine von GSELL beobachtete 31jährige Frau, die früher häufig an Cystopyelitiden gelitten hatte, wurde am Ende ihrer normal verlaufenden 4. Schwangerschaft mit einer vor einigen Tagen aufgetretenen nekrotisierenden Angina eingewiesen. Es fand sich eine fortschreitende Agranulocytose, die erst nach der eingeleiteten Geburt eine rasche Wendung zur Besserung zeigte. Die Angina heilte aus, ebenso die auf Schwangerschaftstoxikose bezogene sekundäre Anämie. Auch subjektiv völlige Wiederherstellung. In einem bald darnach auftretenden 2. Schub der Agranulocytose fanden sich im Blutbild Mikromyeloblasten sowie ein Myeloblastenmark mit 82% Paramyeloblasten. Auf Grund dieses Befundes wurde von vornherein die Diagnose „subakute Myelose mit symptomatischer Agranulocytose“ gestellt, die durch den weiteren Verlauf bestätigt wurde, indem die Kranke 5 Monate später einem akuten Myeloseschub erlag. In einer anderen Gruppe von Veröffentlichungen steht das Bild einer Anämie im Vordergrund des klinischen Bildes. GIULI sah bei einem 10jährigen Mädchen zunächst eine hochgradige aplastische Anämie (Hgb. 20%, Erythrocyten 95000, Leukocyten 13000), aus der sich nach einiger Zeit eine „lymphatische“ Leukämie mit 28000 Leukocyten, darunter 48% „Lympho“blasten, entwickelte. Eine ähnliche Beobachtung stammt von COLARIZI. Die sich in diesem Falle 5 $\frac{1}{2}$  Monate nach Feststellung der aplastischen Anämie entwickelnde Leukämie wird als lymphoblastisch bezeichnet; wir müssen sie allerdings ebenso wie in dem Falle von GIULI auf Grund des klinischen Bildes und des Gesamtbefundes als Myeloblastenleukämie deuten. In dem Falle von TINTI hatte die aplastische Anämie (mit einer bemerkenswerten Eosinophilie bis zu 25%) 4 Jahre bestanden, bis sich schließlich das klassische Krankheitsbild der akuten myeloischen Leukämie einstellte. Eine besonders hochgradige Verminderung der Leukocyten bis zu 660 beobachteten MICHELI und PENATI bei einem 12jährigen Mädchen, das dann ebenfalls einer Myeloblastenleukämie mit 22000 Leukocyten, darunter bis zu 66,5% Myeloblasten, erlag. Zwischen der 1. Beobachtung der aplastischen Anämie und dem Auftreten einer finalen typischen Myeloblastenleukämie lagen in einer Beobachtung von H. G. SCHOLTZ 1 $\frac{1}{2}$  Jahre. Den Übergang einer aplastischen Anämie in eine ausgesprochen tumorartige Form der Myeloblastenleukämie sah GUNewardENE bei einem 3jährigen Kind. Eine ähnliche Beobachtung machte NETOUŠEK bei einem 16jährigen Mädchen. MILHIT und LAMY machen auf Grund von 2 Beobachtungen an je einem 6- und 12jährigen Kinde darauf aufmerksam, daß die Feststellung eines normalen weißen Blutbildes bei einem anämischen Kranken nicht von vornherein zur Ablehnung einer Leukämiediagnose führen darf.

## VII. Differentialdiagnose und funktionell-pathologische Beziehungen zwischen aplastischer Knochenmarksinsuffizienz und akuten Leukämien.

Mit der Feststellung der Tatsache, daß akute Leukämien unter dem klinischen Bilde einer Anämie und Leukopenie einhergehen können, sowie mit der Beobachtung, daß letztere im klinischen Verlauf das Vorstadium zu akuten Leukämien

bilden können, werden wir vor zwei wichtige Fragen gestellt, die im Zusammenhang behandelt werden müssen: 1. Wie weit besteht die Möglichkeit, beide scheinbar so grundverschiedene Zustände im klinischen Bilde differentialdiagnostisch gegeneinander abzugrenzen? 2. Handelt es sich bei der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz einerseits und den akuten Leukämien andererseits tatsächlich um grundsätzlich entgegengesetzte Prozesse (regressiv-proliferativ), oder sollten nicht vielleicht doch engere Zusammenhänge bestehen, die letzten Endes zu einer einheitlichen Auffassung beider bis jetzt streng getrennter Krankheitsbilder führen? Wir besprechen zunächst die rein praktische Frage der Differentialdiagnose: Daß das Vorkommen von Myeloblasten im peripheren Blutbild nicht unbedingt zu der Diagnose einer Myeloblastenleukämie führen muß, zeigt in besonders eindringlicher Weise der vielbesprochene GLOORSche Fall von „geheilter Myeloblastenleukämie“. Die These von JACKSON JR., daß eine akute Myelose dann vorliegen soll, wenn mehr als 20% Myeloblasten im Blut vorhanden sind, geht zu sehr an der Erfassung der diesen Krankheitsbildern zugrundeliegenden Störungen der Blutbildung vorüber, als daß sie für eine Differentialdiagnose ernstlich in Frage käme. Recht eingehend wird dieses Problem in der Monographie von SABRAZÈS und SARIC behandelt, die ihren Ausführungen nicht nur die rein hämatologischen, sondern weitgehend auch die allgemein klinischen Befunde zugrundelegen. Sie betonen besonders, daß eine Druckempfindlichkeit verschiedener Knochen, besonders des Sternums und bei gewissen Fällen auch der Epiphysen der langen Knochen und der medialen Tibiafläche im Verlaufe von Leukämien nicht selten zu beobachten ist. Diese Druckschmerzhaftigkeit soll zusammenhängen mit den sich dort abspielenden Veränderungen des Knochenmarkes: „Dort wuchern die Mutterzellen, auch im diaphysären Mark, und infiltrieren das Endost. Die so entstandenen Knochenusuren können recht beträchtlich sein. Diese dumpfen tiefen Schmerzen entstehen durch Kompression und Zerrung der Nervenstränge . . . und dürfen nicht verwechselt werden mit den mehr oberflächlichen Schmerzen der luischen Periostitiden. Derartige Schmerzen werden bei den Agranulocytosen nicht beobachtet.“ SABRAZÈS und SARIC machen ferner auf leukämische Hautinfiltrationen aufmerksam, die weit häufiger sein sollen, als bisher angenommen wird — wenn man nur darauf achtet: „Ihre Feststellung ist bei einer schwierigen Differentialdiagnose geradezu pathognomonisch für die Leukämien.“ Charakteristisch für die letzteren ist ferner nach SABRAZÈS und SARIC der wellenförmige Verlauf der Leukocytenkurve, denn man trifft nicht selten eine „Hyperleukocytose an einem Tag, der an den folgenden Tagen eine Leukopenie folgt. Diese Leukocytenstürze sind wahrscheinlich teils spontan, teils durch therapeutische Maßnahmen bedingt“. Für die Agranulocytose dagegen soll eine mehr progressive Verminderung der Leukocyten charakteristisch sein. Immerhin geben auch SABRAZÈS und SARIC zu, daß es „Fälle gibt, bei denen die Diagnose zwischen beiden Zuständen klinisch und hämatologisch unmöglich ist, und daß diese selbst bei der histologischen Untersuchung auf große Schwierigkeiten stoßen kann“.

Auch MOESCHLIN und ROHR zeigen an Hand einer klinischen Beobachtung, wie schwierig die differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen Aleukie und akuter Myelose sein kann. Die Erkrankung bei einem 23jährigen Mann hatte

3 $\frac{1}{2}$  Wochen nach Einnahme eines Prontosilpräparates (Septolix) mit einer Angina begonnen. Die außerordentlich starke Polymorphie des promyelocytären Markes, die perkussorisch vergrößerte, bei tiefer Inspiration eben fühlbare Milz lenkten von vornherein den Verdacht auf das Vorliegen einer akuten Myelose. Nachdem anfangs bei 1500 Leukocyten unreife Myelocyten im Blut fehlten, kam es nach einer Woche bei einer Gesamtleukocytenzahl von 5600 zu einer starken Einschwemmung mit 33% Myeloblasten und Promyelocyten. Die Diagnose wurde wesentlich dadurch erschwert, daß zunächst die zeitliche Entwicklung des Blutbildes (zuerst Schädigung der Thrombo- und Leukopoese, erst später auch die Beeinträchtigung der Erythropoese, wie das nach MOESCHLIN und ROHR auch bei anderen vorübergehenden Knochenmarksschädigungen beobachtet werden kann) sowie die später durchweg leicht erhöhten Reticulocytenwerte — es wurde zwischendurch sogar eine Reticulocytenkrise bis 232 $\frac{0}{100}$  beobachtet! — eher gegen eine Myelose sprachen. MOESCHLIN und ROHR vertreten die Ansicht, daß hier eine akute Myelose vorliegt, die nach einer vorübergehenden Remission mit normalen Blut- und Sternalmarkbefunden zu einem zweiten Schub mit in absehbarer Zeit letalem Ausgang geführt hat (bei Abschluß der Arbeit stand der weitere Verlauf noch aus). Über einen ähnlich gelagerten Fall mit einem Stadium weitgehender Remission berichtete kürzlich SZONELL.

Derartige Fälle wie diese Beobachtung von MOESCHLIN und ROHR legen immer wieder die Frage nahe, ob es sich bei der akuten Myelose — nur die akute Form kommt praktisch differentialdiagnostisch in Frage — und der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz tatsächlich um zwei in ihrem Wesen grundverschiedene Zustandsbilder handelt, oder ob sie nicht doch unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt zu betrachten sind. Knochenmark und Blutbild weisen tatsächlich manche Analogie auf. Zellatypien dürften in gewissen Grenzen auch bei aplastischen Anämien vorkommen. Man kann selbstverständlich die Frage nicht auf die Spitze treiben, indem man versuchen würde, die zwischen beiden Zuständen bestehenden Unterschiede einer einheitlichen Betrachtungsweise zuliebe zu verwischen. Das ist schon wegen des bei akuten Myelosen vorkommenden tumorartigen Wachstums nicht möglich. Auch hochgradige Zellatypie (besonders Mikromyeloblasten) dürfte mit Recht ausschließlich für die eigentliche Myelose in Anspruch zu nehmen sein. Darauf machen besonders SABRAZÈS und SARIC aufmerksam: „Niemals beobachtet man bei der Agranulocytose die morphologische Vielgestaltigkeit, die die leukopenische myeloische Leukämie charakterisiert, besonders den relativen Reichtum an eosinophilen und Mastzellen, wie er gerade bei myeloischen Leukämien häufig angetroffen wird.“ BORCHARDT stellt an Hand seiner eigenen Beobachtung die bereits gestreifte Frage, ob nicht bei den Fällen, in denen sich im klinischen Bilde aus einer Agranulocytose eine Myeloblastenleukämie entwickelt, das Pendel gewissermaßen nach der entgegengesetzten Seite ausschlägt. Nach SABRAZÈS und SARIC ist es wahrscheinlich, daß die von einer Agranulocytose begleitete Infektion, die wahrscheinlich an einem mehr oder weniger prädisponierten Organismus angreift, sich nach zwei Richtungen hin entwickeln kann:

„Bei der einen Gruppe von Kranken kommt es zu einem Zusammenbruch durch die Myelotoxikose, wobei lediglich noch eine gewisse Lympho- und Monopoese möglich ist. Bei der 2. Gruppe von Kranken können die anfänglich sich abspielenden Vorgänge mit denen

der 1. Gruppe weitgehend übereinstimmen, aber dann bahnt sich eine kompensatorische Reaktion an, regenerative Prozesse treten auf und schießen über das Ziel hinaus: in diesem Falle haben wir eine Leukämie vor uns, die eine Hyperplasie der aus den blutbildenden Organen (Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen) stammenden Zellen darstellt. Darüber hinaus ist das ganze reticuloendotheliale System nach der einen oder anderen Richtung an der Zellbildung beteiligt, der Art und der Intensität der jeweiligen Reize folgend. Zwischen beiden pathologischen Reaktionstypen (Agranulocytose und Leukämie) bestehen aber sicher nahe verwandtschaftliche Beziehungen.“

SABRAZÈS und SARIC weisen darauf hin, daß selbst bei der Obduktion Unsicherheiten entstehen können, indem es nicht immer möglich sei, die auf dem Boden einer Myelotoxikose entstandenen Agranulocytosen gegen die akuten leukopenischen Leukämien abzugrenzen. Das Vorhandensein von Auerstäbchen soll für Leukämie sprechen (nach unseren eigenen Erfahrungen ist freilich auch dieses Kriterium nicht ganz stichhaltig!). SABRAZÈS und SARIC stützen sich ferner auf die Arbeit von v. KRESS, der die Ähnlichkeit der histologischen Befunde bei Leukämien einerseits und infektiösen Leukocytosen andererseits hervorhebt. In der Betonung der klinischen Einheitlichkeit von Agranulocytose und Leukämie gehen SABRAZÈS und SARIC sogar noch einen Schritt weiter:

„Wenn manche solche (Agranulocytose-) Kranke nicht den hochvirulenten Infektionen erlegen wären . . . hätte sich bei ihnen vielleicht eine akute, subakute oder gar chronische Leukämie entwickelt.“

SABRAZÈS und SARIC stellen sich somit auf den Standpunkt, daß die Leukämien als hyperplastische Vorgänge aufzufassen sind. Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen Leukämien und rein reaktiven Blutkrankheiten wird dabei immerhin noch aufrechterhalten. Ferner wird kein prinzipieller Unterschied zwischen akuten und chronischen Leukämien gemacht. Nun wird aber seit C. STERNBERG — im strikten Gegensatz zu NAEGELI wie auch zu BERBLINGER — die These vertreten, daß die Myeloblastenleukämien als einfache — wenn auch aus dem üblichen Rahmen herausfallende — Markreaktionen auf einen infektiös bedingten Reiz von den chronischen Leukämien einerseits und den Leukosarkomatosen andererseits abzugrenzen sind. Der Zustand, den wir als Myeloblastenleukämien bezeichnen gelernt haben, soll also nach STERNBERG in Wirklichkeit gar keine Leukämie sein, sondern eine besondere Reaktionsform bei schweren septischen Zuständen. Ähnliche Auffassungen wurden später von VOIT und LANDES; HENNING vertreten. SEILER geht sogar noch darüber hinaus und faßt Agranulocytose, Panmyelophthise, akute und chronische Leukämien, Anämien usw. zu dem „großen Kreis der reaktiven Blutkrankheiten“ zusammen, die als einheitliche Gruppe zu betrachten seien. HARANGHY faßt eine Beobachtung akuter Leukämie als primäre Staphylokokkensepsis auf, auf die der Organismus mit fibröser Knochenmarksumwandlung, myeloblastischer extramedullärer Blutbildung und allgemeiner Reticulose reagiert habe. Die Reaktionsform soll ihren Grund haben in einer nicht weiter zu erfassenden Disposition. Auch GROSSER erkennt durchaus im Sinne von C. STERNBERG die akuten Leukämien nicht als selbständige Krankheitsbilder an, sondern faßt sie als besondere Reaktionsformen auf verschiedene, in erster Linie septische Noxen auf und vertritt den Standpunkt, daß sich von den akuten Leukämien zu den symptomatischen Aleukien alle Übergänge finden lassen.

Man muß diese Betrachtung auch auf das reticuloendotheliale System, das in der Infektabwehr ebenfalls eine entscheidende Rolle spielt, ausdehnen. Über das morphologische Verhalten desselben bei verschiedenen Belastungen im Rahmen verschiedener Krankheitszustände sowie im Tierexperiment verdanken wir TISCHENDORF und FRANK aufschlußreiche Untersuchungen. Ausgehend von der klinischen Beobachtung, daß bei Krankheiten, die mit Farbstoffspeicherungen im reticuloendothelialen System einhergehen, im Knochenmark eine Vermehrung der reticuloendothelialen Zellen gefunden wird, haben sie beim Kaninchen Tuschespeicherungsversuche angestellt. Dabei fanden sie, daß mit der Phagocytose in Knochenmark und Lymphknoten immer eine Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems und des spezifischen Blutzellgewebes einhergeht. Diese Feststellung deckt sich auch mit Knochenmarksbefunden an Kranken mit chronischen Leberleiden, wo neben der charakteristischen Bilirubinphagocytose eine Wucherung des Knochenmarkreticulums und reichlich zum Teil sehr junges erythropoetisches Gewebe beobachtet wurde. Bei lymphatischer Leukämie sei die Vermehrung der meist sehr großen endothelialen Zellen auffällig, welche sicher in sehr naher Beziehung zur lymphatisch-leukämischen Zellbildung stehen sollen. Bei lebhaftesten hyperplastischen Zellbildungen, bei der äußerst gesteigerten Erythropoese im Knochenmark hyperchromer und hämolytischer Anämien konnten Übergänge der jugendlichen, schon differenzierten Blutzellen bis zu den indifferentesten Reticulumzellen verfolgt werden. Nur so sei es zu erklären, daß metaplastische Blutbildungsstätten in Leber, Milz und Lymphknoten auftreten, indem das primitive Mesenchym die Zellbildung übernimmt. Bei dem Myelom und bei der Lymphogranulomatose können die Reticulumzellen tumorartig wuchern, wobei man alle morphologischen Übergänge der spezifischen Zellen im Myelom und bei der Lymphogranulomatose bis zu den jüngsten reticulären Zellen verfolgen könne. Den endothelialen Zellen und den jüngsten Reticulumzellen wird so eine Schlüsselstellung beim physiologischen und pathologischen Geschehen im hämopoetischen Apparat zugeschrieben. Uns scheinen diese Feststellungen für die Beurteilung der verschiedenen Krankheitsvorgänge am reticuloendothelialen System im Rahmen der pathologischen Physiologie der Blutbildung von außerordentlicher Wichtigkeit zu sein. Wenn also nun durch die Untersuchungen von TISCHENDORF und FRANK klargestellt werden konnte, daß die Belastung des reticuloendothelialen Systems mit einer Hyperplasie desselben einhergeht, so muß man unseres Erachtens diese Hyperplasie ganz in Analogie zu den Vorgängen bei den Blutbildungsstörungen als kompensatorische Hyperplasie auffassen. Denn den außerordentlich hohen Anforderungen, die im Tierversuch bei der Speicherung und bei der klinischen Beobachtung durch die starke Bilirubinphagocytose an das reticuloendotheliale System gestellt werden, kann dieses im Rahmen seiner normalen Ausdehnung kaum genügen. Dieser Mangel sowie ferner bei den verschiedenen Krankheitszuständen nicht ausbleibende Schädigungen müssen irgendwie ausgeglichen werden. Dazu wird der Weg beschritten, den wir als kompensatorische Hyperplasie gekennzeichnet haben, und der im biologischen Sinne als durchaus zweckmäßig angesehen werden muß.

Nun gibt es eine Reihe von Infekten, die mit einer mehr oder minder starken Monocytose des Blutbildes einhergehen, ganz abgesehen davon, daß im Verlaufe

eines jeden Infektes eine vorübergehende Monocytose als „Abwehrphase“ (SCHILLING) zu beobachten ist. Die Malaria scheint hier eine besondere Rolle zu spielen (SIGNORELLE; CASSUTO). Es wurde auch der Versuch gemacht, die infektiös bedingten Reticuloendotheliosen in die Reihe der allergisch bedingten Gewebsreaktionen einzuordnen (SYMEONIDES). C. STERNBERG wie auch HARBITZ unterscheiden prinzipiell infektiös bedingte Fälle von den echten Reticuloendotheliosen bzw. reticuloendothelialen Sarkomen. PÉREZ hält an Hand eines Falles von „systematischer Reticulogranulomatose der hämopoetischen Organe“ die infektiöse Grundlage dieses Zustandes für gesichert und glaubt, daß die Durchsetzung der blutbildenden Organe mit reticuloendothelialen Elementen dadurch zustande kommt, daß die Mesenchymzellen, die die Mutterzellen der Blutelemente seien, die Fähigkeit zur Bildung von roten und weißen Blutkörperchen verloren haben, und nur noch die Fähigkeit besitzen, reticuläre Elemente zu bilden. Diese Ansicht von PÉREZ deckt sich auch weitgehend mit den Untersuchungsergebnissen von SCHMIDTMANN, LINNIG und CAMERER: Das normale Tier reagiert auf künstliche Infektion leukocytär. Ist aber das Knochenmark infolge einer Benzolintoxikation, hervorgerufen durch Inhalation von Benzoldämpfen, geschädigt, so bewirkt derselbe infektiöse Reiz nicht mehr eine leukocytäre, sondern eine reticuloendotheliale Reaktion. Man muß also auch hier annehmen, daß die als Mutterzellen der Blutzellen zu betrachtenden Mesenchymzellen, die unter normalen Verhältnissen dieser Aufgabe noch genügen können, bei stärkeren Belastungen durch eine künstlich gesetzte Infektion dieser Aufgabe infolge der voraufgegangenen Benzolschädigung nicht mehr gewachsen sind und daher nur noch zur Bildung reticuloendothelialer Elemente in der Lage sind. Wenn man so von der Mesenchymzelle als der gemeinsamen Mutterzelle ausgeht, so muß man zu dem Schluß kommen, daß zwischen myeloischen und reticuloendothelialen Reaktionen kein absolut grundsätzlicher Unterschied besteht. Man kann also nicht sagen, daß im Falle einer reticuloendothelialen Reaktion ein ganz anderes System reagiert. Eine reticuloendotheliale Reaktion muß ja nicht immer — wie in den Versuchen von SCHMIDTMANN, LINNIG und CAMERER — Ausdruck einer Knochenmarksinsuffizienz sein. Es mag gewisse Reize geben, auf die die Mesenchymzellen eben weniger mit einer leukocytären als mit einer reticuloendothelialen Reaktion reagieren. Wir denken hier neben vielen anderen infektiösen Zuständen wieder in erster Linie an die Malaria. Kommt es nun bei derartigen Infekten zu einer stärkeren Hyperplasie des reticuloendothelialen Apparates, so müßten diese Vorgänge, wie wir das bereits bei der Erwähnung der Untersuchungen von TISCHENDORF und FRANK andeuteten, als kompensatorische Hyperplasie gedeutet werden, die allerdings nur dann als „frustran“ zu bezeichnen wären, wenn bei völligem Zusammenbruch des Abwehrsystems eine unverhältnismäßig starke Wucherung reticuloendothelialer Elemente vorliegen sollte. In Analogie zu den reaktiven Vorgängen müssen wir auch für die Leukosen den Schluß ziehen, daß zwischen Myelosen einerseits und leukämischen Monocytosen und Reticuloendotheliosen andererseits nahe verwandtschaftliche Beziehungen bestehen. Die „formativen Reize“ setzen stets an den Elementen des „aktiven Mesenchyms“ an (W. SCHULTZ). Je nach der Art des Reizes oder der Reaktionsbereitschaft des „aktiven Mesenchyms“ kann es nun zur Entstehung einer Myeloblasten-, Mikromyeloblasten-, Paramyelo-

blasten-, Monocytenleukämie oder ganz atypischen Leukoseformen kommen. Es ist also durchaus berechtigt, mit SCHULTZ hinsichtlich der Leukämien von einem „Polyphyletismus“ zu reden. Die lymphatischen Leukämien können in diese Betrachtung nicht mit einbezogen werden, da sie immer chronisch verlaufen. Akute lymphatische Leukämien müssen, wie wir bereits wiederholt betonten, als falsch gedeutete Mikromyeloblastenleukämien angesehen werden (NAEGELI; ROHR u. a.). Wenn man außerdem bedenkt, daß die verschiedenen Formen der akuten Leukämien ineinander übergehen können (W. SCHULTZ), so ist es sowohl vom theoretischen wie vom praktischen Gesichtspunkt betrachtet nur folgerichtig, den ganzen Formenkreis der akuten Leukämien als eine einheitliche Krankheitsgruppe zu betrachten.

Die entscheidende Frage ist nur, wie die akuten Leukämien — Myeloblasten- und Monocytenleukämien und Reticuloendotheliosen — hinsichtlich ihrer nosologischen Stellung im System der Blutkrankheiten von den einfachen myeloiden und reticuloendothelialen Reaktionen abzugrenzen sind. Für die rein praktische Frage der Differentialdiagnose hatten wir an Hand der Monographie von SABRAZÈS und SARIC sowie des außerordentlich aufschlußreichen Falles von MOESCHLIN und ROHR wichtige Gesichtspunkte kennengelernt, aber auch gesehen, daß die Differentialdiagnose im einzelnen Fall sehr schwer, wenn nicht gar unmöglich sein kann. Die starken Zellatypien bei der Myeloblastenleukämie spielen dabei eine sehr wichtige Rolle. Die Ausführungen von SABRAZÈS und SARIC sowie diejenigen von MOESCHLIN und ROHR bezogen sich in erster Linie auf die Abgrenzung von einfachen toxischen Granulocytopenien gegenüber den unter dem Bilde einer Leukopenie bzw. aplastischer Anämie verlaufenden Myeloblastenleukämien und gelten sinngemäß auch für die Differentialdiagnose zwischen myeloiden Reaktionen und akuten Myelosen. Daß die richtige Einordnung des Krankheitsbildes im einzelnen auf außerordentliche Schwierigkeiten stoßen kann, wird sowohl von SABRAZÈS und SARIC wie auch von MOESCHLIN und ROHR zugegeben. Wir müssen nun noch einen Schritt weitergehen und fragen, ob überhaupt eine grundsätzliche Trennung zwischen akuten Myelosen und myeloischen Reaktionen statthaft ist. HOFF glaubt nicht, daß die sog. akuten Leukämien zu den echten Leukämien gehören, sondern hält sie für Schwesternkrankheiten der Störungen, die er als „myeloische Insuffizienz“ beschrieb, nämlich Agranulocytose und Panmyelophthase. Nach HOFF handelt es sich dabei um einen Zusammenbruch des blutbildenden Systems unter schweren toxischen oder infektiösen Reizen und den Versuch einer stürmischen aber funktionsunfähigen Reaktion, auch hereditär konstitutionelle Momente spielen dabei eine Rolle. STERNBERG; VOIT und LANDES; HENNING; GROSSE halten die als Myeloblastenleukämien bekannten Zustände gar nicht für solche leukämischer Natur, sondern sprechen lediglich von einer besonderen Markreaktion. THUMS betont, daß zweifellos akute Leukämien beschrieben wurden, die mit Infektionen zusammenhängen. Wenn man aber diese Konsequenz zieht, muß man die zahlreichen unter dem Bilde eines Tumors verlaufenden Myeloblastenleukämien abtrennen, die sich ja nun wirklich bei dem besten Willen nicht als einfache reaktive Markreaktionen begreifen lassen. Wie verwickelt die Dinge hier liegen, zeigt der viel zitierte GLOBSche Fall einer „geheilten Myeloblastenleukämie“. Es lag bei diesem Kranken klinisch und hämatologisch ein Zustandsbild vor, das bei der Ausschwemmung von überaus zahlreichen Myeloblasten und Pri-

myelocyten als Myeloblastenleukämie angesehen werden mußte. Nehmen wir nun an, der Patient wäre damals seiner Krankheit erlegen — womit bei dem schweren allgemeinen Zustandsbild durchaus gerechnet werden mußte —, so wäre niemand auf den Gedanken gekommen, daß die Diagnose Myeloblastenleukämie zu Unrecht gestellt wurde. Selbst der Pathologe hätte wahrscheinlich kaum Einwendungen gemacht, zumal da extramedulläre Blutbildungsherde auch bei rein reaktiven Zuständen vorkommen können. Wir müssen also von vornherein damit rechnen, daß bei vielen als Myeloblastenleukämien geführten Kranken diese Diagnose zu Unrecht gestellt wird. In diese Gruppe fällt wahrscheinlich auch folgende *eigene klinische Beobachtung*:

Aus dem Krankenblatt: B., Johanna, 54jährig. Vorgeschichte: Menarche mit 18 Jahren, Regel alle 4 Wochen, Dauer 3—5 Tage, nicht schmerzhaft, normale Blutung. 1 Partus, o. B. Bisher nie krank gewesen. Oktober/November 1939 Polyarthrit. Es seien alle Gelenke befallen gewesen. Am 23. 3. 40 eine Zahnextraktion. Am 25. 3. 40 Schwellung im Mund, die immer stärker wurde. Hinzu kamen Schwellungen der Halslymphdrüsen. Allmählich stellte sich Fieber ein. Das Allgemeinbefinden wurde von Tag zu Tag schlechter. Infolge Schwellung im Mund Behinderung im Schlucken. Übler Geruch aus dem Mund. Klinikaufnahme am 23. 4. 40. Befund: Guter Ernährungszustand. Schwerkranker Eindruck. Schwellung des gesamten Gesichtes. Keine Ödeme, kein Ikterus. Schläfriges, apathisches Wesen. Kopf frei beweglich. Nirgends Klopf- oder Druckschmerz. Nervenaustrittsstellen frei. Zunge dick mit zähem Schleim belegt. Foetor ex ore. Gingivitis necroticans im Bereich des Oberkiefers. Schwellung der Unterkiefer- und Halslymphknoten. Keine Struma. Über beiden Lungen diffus bronchitische Geräusche. Herz nicht vergrößert. Leises systolisches Geräusch über der Herzspitze. Milz unter dem Rippenbogen eben tastbar. Leber etwas vergrößert. Im Bauch sonst keine pathologische Resistenz und kein Druckschmerz.

Blutbefund:

23. 4.: Hgb. 60%, Erythrocyten 2600000, Leukocyten 39200, davon 92% Myeloblasten und unreife Myelocyten, 1% halbreife und reife Myelocyten, 1% Metamyelocyten, 1% Stabkernige, 1% Basophile, 4% Lymphocyten. Keine ausgesprochen pathologischen Formen der Myeloblasten („Paramyeloblasten“).

24. 4.: Leukocyten 29000, 25. 4.: Leukocyten 36400.

Unter zunehmender Verschlechterung Exitus letalis am 26. 4.

*Sektion.* Anatomische Diagnose: Nekrotisierende Gingivitis im Bereich des Zahnfleisches am Ober- und Unterkiefer. Stauungslungen. Geringgradige Milzschwellung. Allgemeine Anämie. Schlaffer Herzmuskel.

Mikroskopisch. Knochenmark: Reichliche Entwicklung von Myeloblasten und Myelocyten. *Milz*: Blutreiche Pulpa. Vergrößerung der Sinusepithelien. Geringgradige Lipohyalinose. *Keine myeloide Umwandlung*. Herz: Starke Faserverfettung. Leber: Feintropfige Verfettung.

*Epikrise.* Nach dem klinischen und hämatologischen Befund liegt das Bild einer typischen Myeloblastenleukämie vor. Pathologisch-anatomisch wurde extramedulläre Blutbildung vermißt. Man könnte danach annehmen, daß es infolge des perakuten Verlaufes noch nicht zur Bildung extramedullärer Blutbildungsherde gekommen ist. Da andererseits aber auch pathologische Myeloblasten- und Promyelocytenformen vermißt wurden, liegt der Gedanke nahe, ob es sich nicht um eine myeloblastische Knochenmarksreaktion im Sinne jener GLOORschen Beobachtung handelt, die GLOOR, wie ROHR mit Recht betont, zu Unrecht als „geheilte Myeloblastenleukämie“ gedeutet hat. Im GLOORschen Fall ist die epikritische Beurteilung einfacher, da der Patient die Krankheit überstanden hat und jahrelang katamnestisch verfolgt werden konnte. Andererseits darf der letale Ausgang nicht in jedem Fall für die Annahme einer Myeloblastenleukämie geltend gemacht werden.

Damit stehen wir in folgendem Dilemma: Auf der einen Seite hindert uns die Tumorauffassung der Leukämien, an der wir in Anlehnung an APITZ, MOESCHLIN und ROHR u. a. mit guten Gründen glauben festhalten zu müssen, daran, Myeloblastenleukämien wie überhaupt die ganze Gruppe der akuten Leukämien mit bloßen leukämieähnlichen Reaktionen zu identifizieren. Andererseits zeigen aber klinischer Verlauf, Blut- und Knochenmarksbild so weitgehend verwandte Züge, daß es schwer fällt, hier eine ganz strenge Scheidelinie zu ziehen. Das gleiche gilt natürlich sinngemäß auch von der Abgrenzung der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz (aplastische Anämie, Aleukie) mit der von uns sog. frustranen kompensatorischen Hyperplasie des Knochenmarkes von den unter dem Bilde einer aplastischen Anämie oder Leukopenie verlaufenden Myeloblastenleukämien und Reticuloendotheliosen. Es erscheint uns gewaltsam, zwischen diesen Zuständen jegliche genetische Zusammenhänge leugnen zu wollen. Für die Vertreter der Reaktionstheorie der akuten Leukämien könnte die Tumorauffassung der Leukämien den Weg zu einem einheitlichen Verständnis dieser Vorgänge versperren. Denn oberflächlich betrachtet muß es schwer fallen, einerseits die Leukämien im ganzen als Tumoren zu begreifen, andererseits zwischen echten Leukämien und einfachen leukämieähnlichen myeloischen Reaktionen genetische Zusammenhänge behaupten zu wollen. Wir sind hingegen der Ansicht, daß gerade die Tumorauffassung der Leukämien geeignet ist, die verschiedenen Zustände sowohl in allgemein-klinischer wie auch in hämatologischer Hinsicht unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu begreifen. Aus der Tumorpathologie ist das sog. präcanceröse Stadium ein geläufiger Begriff. Wir wissen ferner aus der allgemeinen Pathologie, daß chronische Reize durch chemische, infektiöse usw. Antigene Tumoren hervorrufen können. So kann es durch fortgesetzte Behandlung einer harmlosen Hautwarze durch ätzende Stoffe zur Entwicklung eines überaus malignen Melanosarkoms kommen, das in kurzer Zeit unter ausgedehnter Metastasierung zum Tode führt. Für das Magencarcinom konnte KONJETZNY zeigen, daß chronische, immer wieder rezidivierende entzündliche Vorgänge schließlich die Entwicklung einer bösartigen Neubildung hervorrufen können. Da es sich bei den Blutzellen nun nicht um epitheliale Elemente handelt, kann man hier genau genommen schlecht von einem präcancerösen Stadium sprechen. Ihrer nosologischen Stellung sind die Leukämien als Sarkome zu begreifen (APITZ). Da aber die Bezeichnung präcancerös geeignet wäre, zu Mißverständnissen Anlaß zu geben, wollen wir ganz allgemein von einem präblastomatösen Zustand reden. Die Einführung dieses Begriffes in die Pathologie der Leukosen scheint uns in besonderer Weise geeignet, die verschiedenen heute noch herrschenden Schwierigkeiten und Widersprüche zu lösen.

*Was haben wir nun speziell in der Pathologie der Leukosen unter dem Begriff eines präblastomatösen Zustandes zu verstehen?* Wir hatten gesehen, daß die aplastische Knochenmarksinsuffizienz, die bei einer vorliegenden Eisenverwertungsstörung durch die Unfähigkeit der blutbildenden Organe, dem Organismus funktionstüchtige Blutelemente in hinreichender Zahl und Qualität zur Verfügung zu stellen, charakterisiert ist, keineswegs immer mit einem entsprechenden Knochenmarksschwund verknüpft ist, sondern sehr häufig das Bild einer ausgeprägten Markhyperplasie zeigt, unter Umständen sogar mit

extramedullärer Blutbildung. Wir hatten diesen Zustand als den Versuch des Organismus verstanden, die durch die Ausreifungshemmung der unreifen Knochenmarkszellen der 3 Hauptsysteme (Erythro-, Leuko-, Thrombopoese) gesetzten Störungen zu überwinden. Wir sprechen daher von einer *kompensatorischen Hyperplasie*, die bei dem typischen krisen- oder wellenförmigen Verlauf aplastischer Anämien usw. wenigstens zeitweise zu einem gewissen Ausgleich führen mag, besonders dann, wenn diese kompensatorischen Bemühungen des Organismus durch eine ausgiebige Transfusionsbehandlung weitgehend unterstützt werden. Bei der nun einmal infausten Prognose dieses Leidens ist der endgültige Zusammenbruch der Blutbildungsfunktion auch durch eine noch so intensive Therapie nicht aufzuhalten. Aber selbst diese finale Katastrophe braucht keineswegs zu einer Panmyelophthise, die eben einen anatomischen und nicht einen klinischen Begriff darstellt, zu führen. Der Tod erfolgt im Gegenteil sehr häufig in dem Zustand einer starken Hyperplasie des Knochenmarkes, die wir eben darum dann als *frustrane kompensatorische Hyperplasie* bezeichnen. *Dieses Bild der kompensatorischen Hyperplasie stellt nun nach unserer Auffassung das Bindeglied zu den als Tumoren aufzufassenden Leukämien dar und ist als ihr präblastomatöses Stadium aufzufassen.* Aus diesem Grunde ist es eben im einzelnen Fall sehr schwer zu sagen, ob es sich um eine aplastische Anämie mit kompensatorischer Hyperplasie des Knochenmarkes handelt, oder — wir würden nun sagen: schon — um eine Leukämie. Eine deutliche Zellatypie sowie eine stärkere Ausschwemmung unreifer myeloischer Elemente spricht im Zweifel für das Vorliegen einer Leukämie. Aber wir haben andererseits auch gesehen, wie schwierig im Einzelfall die Differentialdiagnose sein kann, die nicht selten erst auf Grund der Beobachtung des weiteren Verlaufes erfolgen kann. Die Frage, ob aus einem solchen „präblastomatösen“ Stadium der „Leukämie-Tumor“ an einer einzigen Stelle entsteht, um sich von dort metastatisch auszubreiten (APITZ), oder ob mehr oder weniger plötzlich das ganze System zum „Leukämie-Tumor“ entartet, ist dabei mehr von sekundärer Bedeutung. Prinzipiell müssen wohl beide Möglichkeiten im Auge behalten werden. In Anlehnung an Gedankengänge von FISCHER-WASELS weist ROHR auf die Besonderheiten des blutbildenden Systems hin: „Es ist bekannt, daß z. B. das Capillarsystem eines ganzen Organes in seiner Entwicklungsfähigkeit gestört sein kann und so zur Grundlage einer das ganze Organ gleichzeitig umfassenden Geschwulstbildung werden kann. Als Beispiele werden das diffuse maligne Angioendotheliom der Leber und gewisse diffuse Hämangiomatosen angeführt. Für die blutbildenden Organe gelten ganz analoge Verhältnisse. Auch hier erfolgt an sehr verschiedenen Stellen die Blutbildung, woraus gefolgert werden darf, daß auch hier Geschwulstbildung als Systemerkrankung und nicht als lokale Tumorbildung auftreten wird.“ In diesem Zusammenhang weisen wir auf eine Beobachtung von GREPPI hin, der bei einem 40jährigen Mann Endotheliome der Haut und verschiedener innerer Organe fand, verbunden mit einem schweren Zustand aplastischer Knochenmarksinsuffizienz. Im Knochenmark fanden sich vom myeloischen System nur Myeloblasten, im übrigen reichlich Normoblasten und Megakaryocyten. Aus der Beschreibung, die uns leider im Original nicht zugänglich war, geht nicht sicher hervor, ob der Fall hämatologisch als Leukämie oder lediglich als aplastische Leukopenie mit kompensatorischer

Markhyperplasie zu deuten ist. — Andere Beobachtungen machen wiederum die Annahme einer uni- oder höchstens oligolokulären Entstehung des „Leukämie-Tumors“ wahrscheinlich. Es sind dies die Fälle mit umschriebener Geschwulstbildung, ferner die Feststellung von pathologischen „Leukämie-Tumor-Myeloblasten“ neben der normalen Myeloblasten-Myelocyten-Leukocytenreihe. Gerade die letztere Erscheinung wäre schwer verständlich, wenn das ganze blutbildende System sozusagen gleichzeitig als Ganzes zum „Leukämie-Tumor“ entartete. Daß trotz einer uni- oder oligolokulären Entstehung des „Leukämie-Tumors“, die gesamten blutbildenden Organe als System erkrankt sind, findet nach MOESCHLIN und ROHR seine durchaus befriedigende Erklärung darin, daß die metastatisch verschleppten Zellen des „Leukämie-Tumors“ in den blutbildenden Organen die besten Entwicklungsmöglichkeiten vorfinden. Im übrigen gibt es ja auch genug Fälle von akuten Leukämien, die gar nicht typisch als Systemerkrankung verlaufen. Was nun die Monocytenleukämien und Reticuloendotheliosen betrifft, so liegen dort ganz analoge Verhältnisse vor. Es muß aber immer wieder berücksichtigt werden, daß viele als Monocytenleukämien beschriebene Fälle nichts weiter sind als atypische Myeloblastenleukämien, wie auch wir selbst bereits früher an Hand einer eigenen Beobachtung zeigen konnten (KRUMMEL und STODTMEISTER).

Grundsätzlich muß zwar mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß akute Leukämien aus voller Gesundheit heraus entstehen und in raschem Verlauf zum Tode führen. Je mehr man darauf achtet, desto häufiger findet man aber, daß dem Ausbruch des klassischen akut-leukämischen Bildes der Zustand einer aplastischen Knochenmarksinsuffizienz vorausgeht. Erst auf diesem Boden scheint sich der eigentliche leukämische Prozeß zu entwickeln. Von dieser Annahme aus lassen sich die keineswegs seltenen Remissionen besser begreifen. Wenn von den Vertretern der Tumorauffassung der Leukämien darauf hingewiesen wird, daß grundsätzlich auch maligne Tumoren zu spontaner Rückbildung fähig sind, so muß demgegenüber doch betont werden, daß das im allgemeinen sehr selten ist, während Remissionen im Verlaufe akuter Leukämien — wenn man sie nur frühzeitig genug zur Beobachtung bekommt und nicht erst im terminalen perakuten Stadium sieht — fast zur Regel gehören. Die Remissionen würden demnach also weniger die eigentlich leukämischen Erscheinungen als die reaktiven präblastomatösen Veränderungen betreffen.

Das *anämisch-leukopenische Vorstadium der akuten Leukämien* muß noch kurz näher charakterisiert werden. Es sind bisher noch keine Fälle bekannt, in denen eine Blutungsanämie oder ein sonstiger Eisenmangelzustand, eine perniziöse Anämie oder eine hämolytische Anämie als Vorstadium einer akuten Leukämie beobachtet worden wäre. Immer ist es ein ganz bestimmter Typ der Blutbildungsstörung, die wir als aplastische Knochenmarksinsuffizienz charakterisiert haben, und die sich in einer aplastischen Anämie, Leukopenie, Thrombopenie oder bei totaler Störung als Panmyelophthise äußern kann. Wir hatten ferner gesehen, daß eine Eisenverwertungsstörung hierbei eine maßgebliche Rolle spielt, was sich unter anderem in einer mehr oder minder beträchtlichen Erhöhung des Serumeisens äußert. Wie wir einer persönlichen Mitteilung von HEILMEYER entnehmen, kommen auch bei Myeloblastenleukämien Erhöhungen des Serumeisenspiegels vor. Bei unserer Beobachtung Ida H. fand

sich ebenfalls ein außerordentlich hoher Serumeisengehalt. Auch diese Tatsache legt den Gedanken an funktionell-pathologische Zusammenhänge zwischen aplastischer Knochenmarksinsuffizienz und akuten Leukämien nahe. Daß bei Myeloblastenleukämien namentlich im Endstadium auch starke Erniedrigungen des Serumeisenspiegels gefunden werden (BÜCHMANN), spricht nicht dagegen, da in diesem Zusammenhang nur die Erhöhung im pathognomonischen Sinne zu bewerten ist. Denn ein an sich erhöhter Serumeisenspiegel kann durch interkurrente Infekte usw. niedrig werden, wodurch das eigentliche Bild verwischt werden kann. Im übrigen pflegt auch gegen Ende des Lebens bei Leukämien der Serumeisenspiegel abzusinken (STODTMEISTER und BÜCHMANN).

Wir haben unsere Untersuchungen an dem Beispiel der akuten Leukämien durchgeführt. Damit soll nicht etwa ein prinzipieller Unterschied zwischen akuten und chronischen Leukämien aufgeworfen werden. Es ist vielmehr anzunehmen, daß die von uns aufgezeichneten Gesetzmäßigkeiten grundsätzlich auch für die primär-chronischen Leukämieformen — dazu gehört nun auch die Lymphadenose — Gültigkeit haben. Nur lassen sich die verschiedenen Zustände infolge des ausgesprochen schleichenden Verlaufs der chronischen Leukämien in der Regel nicht erfassen. Immerhin halten wir es für angezeigt, auch die chronischen Leukämien unter den von uns aufgezeigten Gesichtspunkten zu betrachten. Wir selbst konnten zeigen, daß die chronischen Leukämien im Anfang eher einen hohen Eisengehalt haben (STODTMEISTER und BÜCHMANN). Die bisherigen Beobachtungen sind aber noch zu gering, als daß hier bereits bindende Schlüsse gezogen werden könnten. Auch bei diesen Formen dürften fortlaufende Untersuchungen der Serumeisenbewegungen geeignet sein, wichtige funktionell-pathologische Zusammenhänge aufzudecken.

### VIII. Zusammenfassende Schlußbetrachtung.

Als wichtige Voraussetzungen für unsere Erörterungen sind zunächst folgende Gesichtspunkte im Auge zu behalten:

1. Die Leukämien sind als Tumoren der blutbildenden Organe aufzufassen. Dabei lassen sich manche Beobachtungen dafür anführen, daß ähnlich wie bei den meisten anderen Tumoren die Neubildung ihren Ausgang von *einer* Stelle innerhalb des Systems der blutbildenden Organe oder der Gewebe mit hämopoetischer Tendenz aus nimmt und von dort metastasiert (APITZ; MOESCHLIN und ROHR). Immerhin ist unter Berücksichtigung der besonderen Verhältnisse der blutbildenden Organe mit der Möglichkeit zu rechnen, daß das ganze System „leukämisch“ entartet (ROHR).

2. Zwischen akuten und chronischen Leukämien bestehen keine grundsätzlichen Unterschiede. Beide Verlaufsformen lassen sich weder hämatologisch noch klinisch zu zwei in ihrem Wesen verschiedenen Krankheitsbildern auseinanderreißen. Immerhin bieten die akuten Formen gewisse Besonderheiten im Verlauf sowie im hämatologischen und pathologisch-anatomischen Bilde — wobei die besondere Neigung zu auffallendem tumorartigem Wachstum mit an erster Stelle zu nennen ist —, daß es gerechtfertigt erscheint, sie gesondert abzuhandeln. Ergänzend sei hier erwähnt, daß wir in Anlehnung an NÄGELI und ROHR die in der Literatur immer wieder auftauchenden akuten lymphatischen Leukämien nicht anerkennen können. Letztere sind vielmehr als mehr oder

weniger atypische Myeloblastenleukämien (Mikro-, Paramyeloblastenleukämien) anzusehen.

3. Die Monocytenleukämien im Sinne von SCHILLING müssen gegenüber den Myeloblastenleukämien als etwas Besonderes angesehen werden. Es gibt zwar ohne Frage sog. „Monocyten“leukämien, die unter diesem Namen beschrieben wurden, diesen Namen aber nicht verdienen, da es sich lediglich um besondere Varianten von Myeloblastenleukämien handelt (monocytoide Paramyeloblastenleukämien im Sinne von NAEGELI und ROHR), wie auch wir selbst an Hand einer eigenen Beobachtung nachweisen konnten (KRUMMEL und STODTMEISTER). Es hieße aber, den Begriff des Paramyeloblasten (NAEGELI) ins Uferlose ausdehnen, wenn man alle Formen von akuten Leukämien mit monocytären Zellformen in das Schema der Myeloblastenleukämien einordnen wollte. Folgerichtig kann man die Monocytenleukämien auch als Reticuloendotheliosen bezeichnen, wobei wiederum leukämische und aleukämische Formen zu unterscheiden wären. Es muß aber berücksichtigt werden, daß sich der Begriff „aleukämisch“ nicht ohne weiteres auf alle Formen der nicht unter dem klinischen Bilde einer Leukämie verlaufenden Reticuloendotheliosen übertragen läßt. Denn unter einer aleukämischen Leukose verstehen wir einen Zustand, der in jedem Fall durch eine schrankenlose Produktion von Blutelementen in den blutbildenden Organen charakterisiert ist, aber den Übertritt dieser im Übermaß gebildeten Zellen ins Blut vermissen läßt. Bei den Reticuloendotheliosen werden aber keineswegs immer Blutelemente — auch keine pathologische Formen derselben — gebildet, wie u. a. die UEHLINGERSche Beobachtung zeigt. Es kommt also in diesen Fällen nicht zur Entfaltung der den reticuloendothelialen Elementen nun einmal inne wohnenden hämopoetischen Tendenz, wie das jeweils bei den leukämischen und aleukämischen Verlaufsformen von Myelosen und Lymphadenosen der Fall ist.

4. Wenn man so auch die Monocytenleukämien gegenüber den Myeloblastenleukämien abgrenzen muß, so läßt sich doch angesichts der außerordentlichen Vielgestaltigkeit der Zellbilder ein strenger Trialismus der Leukämieformen nicht aufrechterhalten. (Die Frage der normalen Blutzellbildung bleibt dabei weitgehend unberührt.) Mit W. SCHULTZ und KRÜGER muß man schon von einem Polyphyletismus sprechen. Dieses Problem wurde bereits von EWALD und Mitarbeitern sowie von HADORN richtig erkannt, die daher bei ihrer Nomenklatur zur Charakterisierung solcher atypischer Leukämien nicht von normalen Blutelementen ausgingen, sondern einfach von Stammzellenleukämien (EWALD) und Proleukoblastosen (HADORN) sprachen. Nach W. SCHULTZ und KRÜGER „erwacht“ das „aktive Mesenchym“ zu hemmungsloser Bildung von Blutelementen, und zwar so, daß je nach der Art des „formativen Reizes“ die verschiedenartigsten Zellformen entstehen können. Der „formative Reiz“ kann sich im Verlaufe der Krankheit ändern, so daß Umschläge vom einen zum anderen Typ beobachtet werden, so daß sich aus einer Monocytenleukämie das Zellbild einer Myeloblastenleukämie entwickeln kann oder umgekehrt. Da es sich hier ausschließlich um mehr oder weniger akute Leukämieformen handelt, scheiden die Lymphadenosen aus der Betrachtung aus. Etwaige „Umschläge“ zu Lymphadenosen müßten daher als falsch gedeutete Mikromyeloblastenleukämien od. ä. anzusehen sein. Genau genommen bedeutet diese Anschauung aber die Auf-

lösung des Begriffes der Monocytenleukämien im engeren Sinne. Die Grenzen zwischen den verschiedenen Formen der akuten Leukämien verwischen sich. Wir kommen somit wiederum auf eine einheitliche Betrachtungsweise der akuten Leukämien zurück, an der von NÄGELI stets mit Nachdruck festgehalten wurde. Nur muß man hier die Begriffe etwas weiter fassen, da sich alle atypischen akuten Leukämieformen nicht ohne Gewalt in das Schema der monocytoiden usw. Paramyeloblastenleukämien zwingen lassen. Trotz der Kritik, die wir an der von NÄGELI und ROHR vertretenen Auffassung glauben üben zu müssen, sind wir doch der Ansicht, daß die von diesen Autoren stets ziemlich kompromißlos vertretene Auffassung von der nosologischen Einheit der akuten Leukämien ihre innere Berechtigung hat.

5. Die aplastische Anämie ist ein *klinisches* Zustandsbild und darf keinesfalls mit dem anatomischen Begriff der Panmyelophthase gleichgesetzt werden. Da bei dem unter dem Namen „aplastische Anämie“ oder „Aleukie“ zusammengefaßten Krankheitsbild stets alle 3 Hauptsysteme des Knochenmarkes in Mitleidenschaft gezogen sind, halten wir es für richtiger, ganz allgemein von *aplastischer Knochenmarksinsuffizienz* zu sprechen, bei der jeweils eine aplastische Anämie, Leukopenie (mit besonderer Beteiligung der Granulocytopoese) oder Thrombopenie im Vordergrund des klinischen Bildes stehen kann. Sind alle 3 Systeme in gleicher Weise schwer geschädigt, so reden wir nicht von Panmyelophthase, sondern von *Panhämocytophthase*. Die letztere Bezeichnung stellt einen *klinischen* Begriff dar und trifft unter allen Umständen das Richtige. Denn für den klinischen Verlauf ist auf jeden Fall entscheidend, ob die blutbildenden Gewebe in der Lage sind, dem Organismus Blutelemente in hinreichender Anzahl und Qualität zur Verfügung zu stellen. Die anatomische Beschaffenheit des Knochenmarkes ist dabei weitgehend gleichgültig. Selbstverständlich gibt es genug Fälle, bei denen die aplastische Knochenmarksinsuffizienz mit einem Markschwund einhergeht. Das sind nun die Fälle, denen die Bezeichnung „Panmyelophthase“ vorbehalten bleibt. Sehr häufig findet sich aber bei aplastischer Knochenmarksinsuffizienz eine ausgesprochene Knochenmarkshyperplasie, unter Umständen sogar mit extramedullärer Blutbildung. Die biologische Bedeutung sahen wir in Analogie zu denjenigen Vorgängen, die sich beim erfolgreichen Ausgleich von sekundären Anämien und anderen auf einem Eisenmangelzustand beruhenden Formen der Blutarmut abspielen, in dem Versuch des Organismus, die Störungen der Blutbildung mittels einer Überproduktion von Zellen irgendwie auszugleichen. Bei den schweren aplastischen Störungen gelingt es nun auch durch diese Maßnahme nicht, einen endgültigen Ausgleich herbeizuführen. Wir sprechen daher von einer *frustranen kompensatorischen Hyperplasie* des Knochenmarkes (STODTMEISTER).

6. Bei der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz spielen gewisse Störungen des Eisenstoffwechsels eine erhebliche Rolle: Die Untersuchungen der Serumeisenbewegungen zeigen in der Regel einen deutlich erhöhten Serumeisengehalt im Gegensatz zu manchen anderen als Eisenmangelzustände charakterisierten Anämien. Wir müssen also in der Eisenverwerungsstörung einen wesentlichen — wenn auch wohl nicht den entscheidenden — Faktor im Bild der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz sehen. Bluttransfusionen können also zu erheblichen Erhöhungen des Serumeisenspiegels führen (s. Kurve S. 415). Ferner sind nicht

wenige Fälle bekannt, in denen sich im Verlaufe einer längeren intensiven Bluttransfusionsbehandlung eine Hämochromatose entwickelt hat (HEILMEYER).

7. Neben dem klassischen Bild der meist wellenförmig verlaufenden aplastischen Knochenmarksinsuffizienz (aplastische Anämie, Aleukie) gibt es „aplastische Krisen“, die grundsätzlich ausheilen können und nicht zum deletären Bild einer Panhämophthise zu führen brauchen. Vielleicht gehen dem Zustand der klassischen aplastischen Knochenmarksinsuffizienz jahrelang vorher solche „aplastische Krisen“ voraus, ähnlich wie über den Herzmuskel manche „Krise“ hinweggehen kann, ohne unmittelbar merkbare Folgen zu hinterlassen, bis nach vielen Jahren schließlich doch das typische Bild der Herzmuskelinsuffizienz manifest wird (SIEBECK).

8. Es gibt akute Leukämien, die lange Zeit oder sogar während des ganzen Verlaufes unter dem Bilde einer aplastischen Knochenmarksinsuffizienz verlaufen, wobei die Beeinträchtigung der Leukopoese und Erythropoese im Vordergrund steht, häufig außerdem auch schwere thrombopenische Störungen vorkommen können. Es mag paradox erscheinen, hier von einer Beeinträchtigung der Leukopoese zu sprechen. Da es vom klinischen Gesichtspunkt aus gesehen aber darauf ankommt, ob die blutbildenden Gewebe in der Lage sind, dem Organismus ausreichend funktionstüchtige Blutelemente zur Verfügung zu stellen, so muß die Leistung des Knochenmarkes ausschließlich nach dem Verhalten des peripheren Blutbildes beurteilt werden. Wir werden also von der Beeinträchtigung der Leukopoese auch dann sprechen müssen, wenn es trotz enormer Hyperplasie des Knochenmarkes und Bildung zahlreicher extramedullärer Blutbildungsherde zu einer Verminderung der funktionstüchtigen Elemente in der Blutbahn kommt, d. h. also an der Stelle, wo sie gebraucht werden. Ferner konnten wir auf Grund eigener klinischer Erfahrungen sowie zahlreicher in der Literatur beschriebener Beobachtungen darauf hinweisen, daß dem Manifestwerden einer Myeloblastenleukämie häufig der Zustand einer Leukopenie vorausgeht, die dann auch nicht selten mit einer Anämie kombiniert auftritt. BORCHARDT wie auch SABRAZÈS und SARIC haben die Meinung geäußert, daß beim Manifestwerden der akuten Leukämie gewissermaßen das Pendel nach der entgegengesetzten Seite umschlägt, wobei es dann — nach einem Stadium mehr oder weniger ausgeprägter Hemmung — zu einer überschießenden schrankenlosen Produktion unreifer Blutzellen kommt. Wir haben den Eindruck, daß derartige leukopenische Vorstadien der akuten Leukämien häufiger sind, als bisher zugegeben wurde. Das liegt wohl hauptsächlich daran, daß sie erst im „leukämischen“ Stadium zur Beobachtung gelangen. Die Differentialdiagnose zwischen einer aplastischen Knochenmarksinsuffizienz kann so außerordentlich schwierig werden, zumal da wir Zustände von Agranulocytosen und anderen Leukopenien kennen, bei denen es zu einer Ausschwemmung ganz junger myeloischer Elemente kommt. Auf Grund verschiedener morphologischer Zeichen können wir zwar das Vorliegen einer echten Myeloblastenleukämie mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit annehmen. Das ist meist dann der Fall, wenn eine ausgeprägte Zellatypie vorliegt mit Bildung von Mikro-, Para-, monocytoiden Paramyeloblasten. Eine echte akute Leukämie ist wohl mit Sicherheit stets dann anzunehmen, wenn ausgesprochenes tumorartiges Wachstum vorliegt. Ist das aber nicht der Fall, so haben wir kein sicheres Merkmal, um mit Sicherheit

eine richtige Differentialdiagnose zu stellen. Ob eine Zellatypie sich immer im Sinne einer Leukämie differentialdiagnostisch verwerten läßt, ist zum mindesten zweifelhaft. Denn die Ausreifungshemmung sowie das Bestreben jeder einzelnen Zelle, die durch die Ausreifungshemmung gesetzten Schranken zu überwinden, kann sehr wohl qualitative Änderungen an den jungen myeloischen Elementen bewirken, so daß sie ohne Frage von „Leukämie-Myeloblasten“ nicht zu unterscheiden sind und somit eine einwandfreie Diagnose nicht möglich ist. Dasselbe gilt sinngemäß von der Differentialdiagnose zwischen der Myeloblastenleukämie und den akuten myeloblastischen Reaktionen, die einer Ausheilung fähig sind. Daß es solche letztere Fälle gibt, beweist klar der viel zitierte Fall einer von GLOOR veröffentlichten „geheilten Myeloblastenleukämie“. Das entscheidende Kriterium liegt also hierbei weniger in hämatologischen oder pathologisch-anatomischen Befunden als in der Tatsache begründet, daß der Kranke geheilt aus der Klinik entlassen werden und noch über Jahre hinaus katamnestisch verfolgt werden konnte. Auf Grund dieses GLOORschen Falles müssen wir also mit der Möglichkeit rechnen, daß manche ad exitum kommende Fälle von „Myeloblastenleukämie“ in Wirklichkeit nur myeloblastische Reaktionen sind. Denn auch letztere sind in der Regel schwerste Zustandsbilder, die wohl meist tödlich verlaufen, so daß der Ausgang in Heilung nur selten die Voraussetzung für die Diagnose einer myeloblastischen Reaktion sein könnte. Das ist der richtige Kern der Anschauungen von C. STERNBERG; GROSSER; HENNING; VOIT und LANDES, die die Myeloblastenleukämien als solche nicht anerkennen, sondern diese Zustände aus dem System der Leukämien herauschälen und als abnorme Reaktion des Knochenmarkes deuten möchten. Unseres Erachtens ist es aber nicht statthaft, solche Beobachtungen einfach auf das Gesamtgebiet der Myeloblastenleukämien wie der akuten Leukämien im weiteren Sinne überhaupt zu übertragen.

9. Die Schwierigkeit der Differentialdiagnose zwischen einer Knochenmarksinsuffizienz mit erheblicher kompensatorischer Hyperplasie sowie das sichere Vorkommen myeloblastischer Markreaktionen nichtleukämischer Natur, die aber praktisch von der echten Myeloblastenleukämie nur sehr schwer, oft überhaupt nicht abzugrenzen sind, legen die Frage nahe, ob zwischen diesen nosologisch sicher verschiedenen, praktisch aber schwer zu trennenden Zuständen nicht doch funktionell-pathologische Zusammenhänge zu suchen sind. Wir werden in dieser Fragestellung bestärkt durch die verschiedenen Beobachtungen bei der chronischen Benzolvergiftung. Man findet bei diesem Zustand, bei dem übrigens die Beeinträchtigung der Leukopoese in der Regel schwerwiegender und schlechter reversibel ist (STODTMEISTER; ADLER-HERZMARK), im Knochenmark gar nicht selten eine gesteigerte Erythropoese (LAMY, KISSEL und PIERQUIN; GALL) und Myelopoese (FELLER; ANDERSEN; SCHILOWA). Solche Vorgänge wird man durchaus im Sinne einer kompensatorischen Hyperplasie als „regenerative Vorgänge“ deuten dürfen (W. HESS), und es ist verständlich, daß im großen und ganzen derartige Fälle besser auf die übliche Bluttransfusions-therapie reagieren als solche mit zellarmem Mark (BUDELMANN). Daneben gibt es — klinisch und experimentell — Beobachtungen von Benzolvergiftungen mit ausgeprägten Leukocytosen (PENATI und VIGLIANI; SCHMIDTMANN), die sich mit Polycythämien und Thrombocytosen kombinieren können (OSGOOD). Der-

artige Fälle leiten über zu den ausgesprochenen Benzol-leukämien (PENATI und VIGLIANI; FALCONER; ÉMILE-WEIL) und den gelegentlich beobachteten Benzol-Reticuloendotheliosen (LEDERER). Infolge chronischer Schädigungen durch Röntgenstrahlen soll es ebenfalls zu Entwicklung einer Leukämie kommen können. Die Richtigkeit dieser von WEITZ auf Grund der Beobachtung an einer Röntgenassistentin aufgestellten Behauptung wird zwar von SPINDLER bestritten. Selbstverständlich läßt sich das Vorliegen einer Strahlenschädigung immer nur von Fall zu Fall entscheiden. Die Möglichkeit einer Leukämieentstehung durch Röntgenstrahlenschädigung kann aber — durchaus in Analogie zu den besser bekannten Vorgängen bei der chronischen Benzolvergiftung — nicht ohne weiteres von der Hand gewiesen werden. Auch angesichts der Mannigfaltigkeit der durch Benzol hervorgerufenen Erscheinungen, die oft scheinbar völlig entgegengesetzt sind (regressive und proliferative Vorgänge an den blutbildenden Organen), müssen wir uns die Frage vorlegen, ob die Ursache dieser Mannigfaltigkeit wirklich nur in einer individuellen Empfindlichkeit und Dosierung zu suchen ist oder ob zwischen den oberflächlich gesehen so verschiedenartigen Zuständen nicht doch irgendwie funktionell-pathologische Zusammenhänge bestehen.

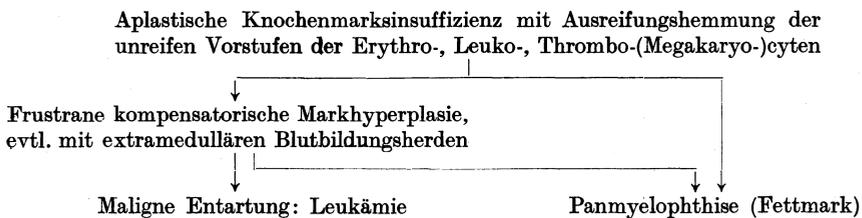
10. Die letztere Vermutung wird ferner noch nahegelegt durch die Untersuchungen der Serumeisenbewegungen bei aplastischer Knochenmarksinsuffizienz einerseits und den akuten Leukämien andererseits. Da jeder interkurrente Infekt eine Erniedrigung des Serumeisens bedingen kann (BÜCHMANN), ist diese letztere Veränderung also nur unter Berücksichtigung des gesamten klinischen Bildes zu beurteilen. Das ist aber bei aplastischen Leukopenien usw. sowie bei den akuten Leukämien außerordentlich schwierig, da beide Zustände häufig unter fieberhaften Erscheinungen verlaufen. Wir haben nun bereits wiederholt darauf hingewiesen, daß bei der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz Störungen der Eisenverwertung eine erhebliche Rolle spielen. Als Ausdruck dieser Störung ist der Serumeisenspiegel bei unkomplizierter aplastischer Knochenmarksinsuffizienz in der Regel erhöht. Über die akuten Leukämien liegen noch keine so zahlreiche Beobachtungen vor. Sicher ist aber, daß bei Myeloblastenleukämien erhöhte Serumeisenwerte vorkommen. Auch diese Tatsache legt neben vielen anderen die Vermutung funktionell-pathologischer Zusammenhänge zwischen aplastischer Knochenmarksinsuffizienz und akuten Leukämien nahe.

*Kurz zusammengefaßt* bestehen also zwischen aplastischer Knochenmarksinsuffizienz und akuten Leukämien folgende funktionell-pathologische Zusammenhänge:

Bei der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz, die sich, falls alle 3 Hauptblutbildungssysteme betroffen sind, klinisch als Panhämocytophthase äußert, findet sich keineswegs immer das anatomische Bild der Panmyelophthase, sondern recht häufig der Zustand einer ausgeprägten Knochenmarkshyperplasie, die wir als frustriert kompensatorisch bedingt auffassen. Das Vorkommen extramedullärer Blutbildungsherde sowie gewisse pathologische qualitative Veränderungen der ganz jungen myeloischen Zellen sind dabei keineswegs ausgeschlossen und dürfen als solche nicht ohne weiteres als pathognomonisch für Myelose angesehen werden. Auch wenn es zur Ausschwemmung ganz junger myeloischer Elemente in die Blutbahn mit Leukocytose kommt, ist das Vorliegen einer echten Myelose noch

keineswegs sicher. Eine Abgrenzung kann in solchen Grenzfällen praktisch unmöglich sein (NOPONEN).

Angesichts dieser praktischen Schwierigkeiten wäre es nun freilich verkehrt, aplastische Knochenmarksinsuffizienz mit „frustran kompensatorischer“ Markhyperplasie und akute Leukämien „in einen Topf zu werfen“. Beide Zustände sind vielmehr begrifflich scharf voneinander zu trennen. Trotzdem handelt es sich nicht um zwei voneinander grundverschiedene Krankheiten, sondern um Vorgänge, die unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zusammenzufassen sind. Es gibt zwar sicher Fälle von akuter Leukämie, die sich mehr oder weniger perakut aus voller Gesundheit heraus entwickeln. Je mehr man aber dem Verlauf dieser Krankheit systematisch nachgeht, um so häufiger findet man, daß dem akut-leukämischen Zustand nicht selten das Bild einer mit einer Anämie kombinierten „aplastischen“ Leukopenie vorausgeht. Der Schlüssel für das Verständnis der vom rein praktisch-klinischen Gesichtspunkt in letzter Zeit immer wieder hervorgehobenen Ähnlichkeit des Krankheitsverlaufes beider scheinbar so entgegengesetzter Zustände (HEILMEYER, SCHULTEN) sehen wir darin, daß die „kompensatorische“ Markhyperplasie bei aplastischer Knochenmarksinsuffizienz als das präblastomatöse Stadium der als Tumoren der blutbildenden Organe aufzufassenden Leukämien zu deuten ist. Die praktische differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen beiden Zuständen wird dadurch außerordentlich erschwert, daß sich eine solche „malign-leukämische Entartung“ gar nicht immer in einer Änderung im peripheren Blutbild zu äußern braucht, sondern streng „aleukämisch“ bleiben kann. So wird es immer wieder Fälle geben — das Studium der umfangreichen kasuistischen Literatur sowie eigene klinische Erfahrung bestätigen das —, bei denen es auch auf dem Sektionstisch kaum möglich ist, zu entscheiden, ob es sich „noch“ um eine aplastische Knochenmarksinsuffizienz mit starker kompensatorischer Markhyperplasie handelt oder ob „bereits“ infolge „maligner Entartung“ derjenige Zustand vorliegt, den wir als Leukämie bezeichnen müssen. Die auf S. 400 wiedergegebene schematische Übersicht wäre demnach wie folgt zu erweitern:



Die Gedankengänge wurden an Hand der sog. akuten Leukämien erörtert. Die Zusammenhänge zwischen Myeloblastenleukämien, Monocytenleukämien, Reticuloendotheliosen und verwandten Zuständen wurden dabei eingehend besprochen. Da nun zwischen den „akuten“ und den klassischen chronischen Leukämien grundsätzliche Unterschiede nicht bestehen, muß angenommen werden, daß die geschilderten Beziehungen modifiziert auch auf die letzteren übertragen werden können. Die BÜNGELERSchen Versuche sprechen entschieden für diese Annahme. Denn BÜNGELER konnte zeigen, daß der Leukämieent-

stehung durch chronische Indolvergiftung bei der Maus stets das Stadium einer Anämie, also einer deutlichen Knochenmarksschädigung, vorausging.

Wir kommen zuletzt zu der Frage, ob es überhaupt berechtigt ist, in diesem Zusammenhang allgemein von akuten Leukämien zu sprechen. Wir verstehen darunter die Fälle mit starkem Überwiegen ganz junger myeloischer Elemente neben wenigen ausgereiften Zellen bei fast völligem Fehlen der mittleren Reifungsstadien (Hiatus leucæmicus nach NÄGELI). Daß diese Leukämieformen gar nicht immer so akut verlaufen, müssen wir mit zunehmender Verfeinerung der hämatologischen Diagnostik immer mehr feststellen. Auch die vorliegende Arbeit trägt nicht wenig dazu bei, den Begriff der Akuität dieser Leukämien weiter zu unterhöhlen. Trotzdem haben wir bewußt darauf verzichtet, eine Änderung der Nomenklatur vorzuschlagen. Denn „wesentlicher als die Namensgebung ist das Verständnis für das pathologisch-physiologische Geschehen“ (BORCHARDT). Und der nicht ganz korrekte Gebrauch eines nun einmal eingefahrenen jedem geläufigen Begriffes erscheint uns als das kleinere Übel gegenüber der Gefahr, durch eine neue Namengebung Verwirrung zu schaffen.

# VIII. Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Klinik<sup>1</sup>.

Von  
**PETER BÜCHMANN-Heidelberg.**

Mit 17 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	446
I. Geschichtlicher Überblick . . . . .	451
II. Serumeisengehalt bei Anämien . . . . .	453
III. Über die Eisenresorption . . . . .	459
IV. Das Verhalten des Serumeisenspiegels bei Tumoren . . . . .	467
V. Die Beeinflussung des Serumeisenspiegels durch Infekte . . . . .	469
VI. Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Diagnose und Behandlung der perniziösen Anämie . . . . .	474
VII. Über Eisenmangelzustände bei perniziösen Anämien . . . . .	479
VIII. Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Beurteilung und Prognose des hämolytischen Ikterus . . . . .	484
IX. Der Serumeisengehalt bei der Hämochromatose . . . . .	486
X. Das Verhalten des Serumeisenspiegels bei Leukämien . . . . .	488
XI. Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Diagnose und Beurteilung der aplastischen Anämie . . . . .	490
XII. Über Veränderungen des Serumeisenspiegels bei „Ikteruserkrankungen“ . . . . .	502

## Literatur.

- ABDERHALDEN: Assimilation des Eisens. Z. Biol. **39**, 193 (1900).  
— Die Beziehungen des Eisens zur Blutbildung. Z. Biol. **39**, 483 (1900).  
— Die Resorption des Eisens, sein Verhalten im Organismus und seine Ausscheidung. Z. Biol. **39**, 113 (1900).  
— E., u. R. HANSLIAN: Das Verhalten der anorganischen Bestandteile der Nahrungsmittel im Magen-Darmkanal. Hoppe-Seylers Z. **80**, 121 (1912).  
BARKAN, G.: Eisenstudien. I. Mitt. Zur Frage der Einwirkung von Verdauungsfermenten auf das Hämoglobineisen. Hoppe-Seylers Z. **148**, 124 (1925).  
BAUER, F.: Über die Löslichkeitsbedingungen des Eisens in Säuren als Grundlage für die Eisenresorption im Organismus. Arch. f. exper. Path. **161**, 400 (1931).  
BECKERT, W.: Zehn Jahre Lebertherapie. Erfahrungen aus einer Perniciosa-Ambulanz. Münch. med. Wschr. **1940**, Nr 4, 92.  
VON BOROS: Die Behandlung der Anämien. Erg. in. Med. **42** (1932).

<sup>1</sup> Aus der Ludolf Krehl-Klinik Heidelberg, Medizinische Universitätsklinik (Direktor: Prof. J. STEIN).

- BÜCHMANN, P.: Die Bewegung des Serumeisens bei Myeloblastenleukämien. *Klin. Wschr.* **1939**, Nr 8, 218.
- u. E. HEYL: Die Bewegung des Serumeisens bei der Grippe. *Klin. Wschr.* **1939**, Nr 29, 990.
- BUNGE: Über die Eisentherapie. *Verh. d. Kongr. inn. Med.* **13**, 133—147 (1895).
- Über die Assimilation des Eisens. *Hoppe-Seylers Z.* **9**, 49 (1885).
- DENNIG, H.: Die ärztliche und soziale Versorgung von Kranken mit perniziöser Anämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1939**, Nr 14, 545.
- DWORAK: Zur Kenntnis der Hämochromatose. *Münch. klin. Wschr.* **1929** **I**, 743.
- EICHHOLTZ, FR.: Neue Erkenntnisse zur Pharmakologie und Therapie des Eisens. *Med. Klin.* **1939**, Nr 39.
- F., u. A. ORTEGA: Über die allgemein katalytischen Wirkungen des Eisens. *Arch. f. exper. Path.* **147**, 217 (1933).
- ENGELBRETH-HOLM, J.: Ergebnisse der Leukoseforschung der letzten Jahre. *Erg. inn. Med.* **56** (1939).
- Übersicht über die Leukoseforschung der letzten Jahre. *Klin. Wschr.* **1938**, Nr 29, 993.
- EPPINGER, H.: Die Leberkrankheiten. Wien: Julius Springer 1937.
- FOWLER, W. M., and ADELAIDE P. BARER: Iron metabolism in hemochromatosis. *J. Labor. a. clin. Med.* **23**, 47, 52 (1937).
- FOWWEATHER, F. S.: The Determination of iron in Blood-Plasma. *Biochemic. J.* **28**, 1160 (1934).
- GÄNSSLEN: Bericht über einen injizierbaren Leberextrakt. *Kongr. inn. Med.* **1939**.
- GAULE: Der Nachweis des resorbierten Eisens in der Lymphe des Ductus thoracicus. *Dtsch. Med. Wschr.* **1896**, 373.
- GLOOR, W.: Ein Fall von geheilter Myeloblastenleukämie. *Münch. med. Wschr.* **1930** **I**, 1096.
- GUTHMANN, BRÜCKNER, EHRENSTEIN u. WAGNER: Das ultrafiltrable Eisen im Serum der Frau. *Arch. Gynäkol.* **147**, 469 (1931).
- GOTTLIEB: Über die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. *Hoppe-Seylers Z.* **15**, 371 (1891).
- HAMBURGER, E. W.: Über die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. *Hoppe-Seylers Z.* **2**, 191 (1878); **4**, 248.
- HEFFTER u. HEUBNER: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. III. Bd., 2. Teil (STARKENSTEIN).
- HEILMEYER, LUDWIG: Der konstitutionelle und erworbene hämolytische Ikterus. *Med. Klin.* **1939**, Nr 7, 201.
- Die hämolytische Hypersplenie. *Dtsch Arch. klin. Med.* **178**, 89 (1935).
- Die Sphärocytose als Ausdruck einer pathologischen Funktion der Milz. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 292 (1936).
- Erkennung und Behandlung der Anämien. *Erg. inn. Med.* **55** (1938).
- Neuere Forschungsergebnisse über die Pathogenese des hämolytischen Ikterus. *Klin. Wschr.* **1939**, Nr 19, 661.
- Über die Pathogenese der echten Chlorose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, H. 2 (1938).
- L., u. H. KOCH: Eisenstoffwechseluntersuchungen. I. Mitt. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **185**, H. 1 (1939).
- u. PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena: Gustav Fischer 1937.
- HEMMELE, G.: Serumeisen und Eisentherapie. *Schweiz. med. Wschr.* **1939**, Nr 14, 316.
- Serumeisen und Leber. *Klin. Wschr.* **1939**, Nr 37, 1245.
- HETTICHE, H. O.: Die Bedeutung der körpereigenen Metalle für die Toxinentgiftung des Organismus. *Klin. Wschr.* **1939**, Nr 45, 1437.
- HEUBNER, W.: Bemerkungen zur Eisentherapie. *Z. klin. Med.* **100**, 675 (1924).
- HOFF, F.: Blutpathologie und Magensekretion sowie ihre erbpathologischen Beziehungen. *Münch. med. Wschr.* **1939**, 531.
- HITZENBERGER, K., u. W. BLUMENCRON: Ulcus duodeni und Eisenstoffwechsel. *Med. Klin.* **1940**, Nr 41, 1131.
- HOFFMANN, P.: Über den Eisengehalt des Harns. *Z. anal. Chem.* **40**, 73 (1901).
- HONIGMANN: Bemerkungen zur Frage über die Eisenresorption und -ausscheidung beim Menschen. *Virchows Arch.* **152**, 191 (1898) — *Arch. Verdgskrkh.* **2**, 196 (1896).
- KLETZINSKY: Ein kritischer Beitrag zur Chemiatrie des Eisens. *Z. k. k. Ges. d. Ärzte in Wien* X. Jahrg., **2** (1894).

- KLIMA, R.: Sternalpunktion und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1938.
- KOBERT u. KOCH: Über den jetzigen Stand der Eisenfrage. Petersb. med. Wschr. **1891**, 9.
- KOCH, H.: Über unsere Erfahrungen in der Dauerbehandlung der perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1939**, Nr 31, 1232.
- KUNKEL: Blutbildung aus anorganischem Eisen. Pflügers Arch. **61**, 595 (1895).  
— Zur Frage der Eisenresorption. Pflügers Arch. **50**, 1 (1891).
- LANGER, A.: Über den Gehalt an Ferrieisen in normalen und pathologischen Seren. Biochem. Z. **242**, 316 (1931).
- LEHNARTZ, E.: Einführung in die chemische Physiologie. Berlin: Julius Springer 1939.
- LINTZEL, W.: Ein neues Experiment zur Frage der Resorption des Eisens. 14. Internationaler Physiologenkongreß, Rom 1932. Arch. di Sci. biol. **18**, 227 (1933).  
— Neuere Ergebnisse der Erforschung des Eisenstoffwechsels. Erg. Physiol. **31**, 844 (1931).
- LOCKE, MAIN u. ROSBASH: The Copper and non-hemoglobinous iron contents of the blood serum in Disease. J. clin. Invest. **11**, 527 (1932).
- MACALLUM, A. B. (Toronto): On the absorption of iron in the animal body. J. of Physiol. **16**, 268—297 (1894).
- Med. Klin. **1939**, Nr 45—47: Aussprache über: Welche Leberfunktionsprüfungen verwenden Sie am Krankenbett und welche halten Sie für die geeignetste?  
— **1938**, Nr 7, 209: Umfragen: Formen und Behandlung der Hyperchromanämien.
- MEYER, E.: Über die Resorption und Ausscheidung des Eisens. Erg. Physiol. **5** (1906).  
— HANS, u. F. WILLIAMS: Über akute Eisenwirkung. Arch. f. exper. Path. **70** (1881).
- MOESCHLIN, S., u. K. ROHR: Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma. Erg. inn. Med. **57**, 723 (1939).
- MOORE, ARROWSMITH, QUILLIGAN and READ: I. Studies in iron transportation and metabolism. J. clin. Invest. **16**, 613 (1937).  
— DOAN and ARROWSMITH: II. The mechanism of iron transportation. Its significance in iron utilization in anemie states in varied aetiology. J. clin. Invest. **16**, 626 (1937).
- MÜLLER, FRANZ: Beiträge zur Frage nach der Wirkung des Eisens bei experimentell erzeugter Anämie. Virchows Arch. **164**, 436 (1901).
- NEUMANN, A.: Einfache Veraschungsmethoden und vereinfachte Bestimmung von Eisen usw. Hoppe-Seylers Z. **37**, 115 (1902).  
— u. A. MAYER: Über die Eisenmengen im menschlichen Harn unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Hoppe-Seylers Z. **37**, 143 (1902).
- NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1931.
- QUINCKE u. HOCHHAUS: Arch. f. exper. Path. **37**, 183.
- REIMANN, F., u. F. FRITSCH: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wirkung des Ferrum reductum. Z. klin. Med. **117**, 304 (1931).  
— — Über die Bedeutung des in der Nahrung enthaltenen Eisens. Z. klin. Med. **120**, 16 (1932).
- ROHR, KARL: Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Georg Thieme 1940.
- ROMINGER, E., HUGO MEYER u. C. BOMSKOV: Anämiestudien am wachsenden Organismus. I. Mitt. Über die Pathogenese der Ziegenmilchanämie. Z. exper. Med. **89**, 786 (1933).
- ROOSEN-RUNGE: Beitrag zur Methodik der Bestimmung des „leicht abspaltbaren“ Eisens im Serum und einige klinische Ergebnisse. Klin. Wschr. **1935**, Nr 43, 1540.
- SCHAEFFER, K.: Untersuchungen über den exogenen Eisenstoffwechsel bei fieberhaften Infekten im Kindesalter. Klin. Wschr. **1940**, Nr 38, 979.
- SCHIROKAUER, H.: Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel. Z. klin. Med. **68**, 303 (1909).
- SCHMID, A.: Zur Frage der Hämochromatose. Inaug.-Diss. Heidelberg 1939.
- SCHMIDT, M. B.: Der Einfluß eisenarmer und eisenreicher Kost auf Blut und Körper. Jena: Gustav Fischer 1928.
- SCHMIEDEBERG, O.: Über das Ferratin und seine diätetische und therapeutische Anwendung. Arch. f. exper. Path. **33**, 101.
- SCHULTEN, H.: Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig: Georg Thieme 1937.  
— Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig: Georg Thieme 1939.  
— Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder. Erg. inn. Med. **46** (1934).

- SOCIN, C. A.: Hoppe-Seylers Z. **15**, 91 (1891).
- STARKENSTEIN: Lehrbuch der Pharmakologie, Toxikologie und Arzneiverordnung. Leipzig und Wien: Franz Deuticke 1938.
- E.: Über den intermediären Eisenstoffwechsel. Z. exper. Med. **68**, 425 (1929).
- Über die Resorbierbarkeit von Eisenverbindungen aus dem Verdauungskanal. Arch. f. exper. Path. **127**, 101 (1927).
- u. H. WEDEN: Über das anorganische Eisen im Organismus. Arch. f. exper. Path. **134**, 274 (1928).
- — Über das Schicksal des anorganischen Eisens in überlebenden Organen. Arch. f. exper. Path. **134**, 288 (1928).
- — Über das Schicksal des anorganischen Eisens im Organismus nach Zufuhr einfacher anorganischer Ferro- und Ferriverbindungen. Arch. f. exper. Path. **134**, 300 (1928).
- STODTMEISTER, R.: Die Bedeutung der Sternalpunktion für die Beurteilung Kranker mit sekundären Anämien. Dtsch. med. Wschr. **1937**, Nr 45, 1681.
- Die biologische Bedeutung der Knochenmarkshyperplasie bei aplastischer Anämie und verwandten aregeneratorischen Knochenmarkszuständen. Klin. Wschr. **1940**, Nr 40, 1021.
- u. P. BÜCHMANN: Die Bedeutung des Serumeisenspiegels für die Beurteilung Leukämiekranker. Klin. Wschr. **1939**, Nr 42, 1365.
- STRANSKY, E.: Untersuchungen über die Pharmakologie der Gallensekretion. 4. Mitt. Z. exper. Med. **77**, 807 (1931).
- SWIRSKI: Über die Resorption und Ausscheidung des Eisens im Darmkanal des Meer-schweinchens. Pflügers Arch. **74** (1899).
- TARTAKOWSKY: Über die Resorption und Assimilation des Eisens. Pflügers Arch. **101**, 423 (1904).
- THIELE, W.: Über Anämien vom Typ der essentiellen Hypochromanämie bei Männern. Dtsch. med. Wschr. **1939**, Nr 6, 208.
- Zur Pathogenese der essentiellen hypochromen Anämie. Z. klin. Med. **136**, 288 (1939).
- THOENES, F.: Zur Kenntnis des intermediären Eisenstoffwechsels im Kindesalter. Klin. Wschr. **1933**, Nr 43, 1686.
- u. R. ASCHAFFENBURG: Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Abh. Kinderheilk. Berlin **1934**, H. 35.
- VANNOTTI: Das Verhalten des leicht abspaltbaren Eisens des Blutes bei den Pigmentstoff-wechselstörungen. Schweiz. med. Wschr. **1937**, Nr 26; Nr 6, 33 — Helvet. med. acta **4**.
- VILLARET u. Mitarbeiter: Étude anatom. clin. des cirrhoses pigm. Leurs place dans le cadre nosologique des cirrhose. Presse méd. **1932**, 672.
- — Hämolyse bei der Pigmentcirrhose. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **3**, 48, 778.
- — Histochemische Untersuchungen der Eisenpigmente bei der Pigmentcirrhose. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 954 (1931).
- — Pigmentcirrhose, Siderose mit Hämosiderin und Hämo-fuscin. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1932**.
- — Pigmentcirrhose mit Adenom, Hämosiderin und Hämo-fuscin dans les cellul. adénom. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **3**, 48, 767.
- VOIT, FRITZ: Beiträge zur Frage der Sekretion und Resorption im Dünndarm. Z. Biol. **29** (1893).
- VONKENNEL, J., u. TH. TILLING: Eisenbestimmung im Liquor. Klin. Wschr. **1940**, Nr 8, 177.
- WARBURG, O.: Methode zur Bestimmung von Kupfer und Eisen und über den Kupfergehalt des Bluteserums. Biochem. Z. **187**, 255 (1927).
- Über Eisen, den sauerstoffübertragenden Bestandteil des Atmungsfermentes. Biochem. Z. **152**, 479 (1924) — Berliner Dtsch. Chem. Ges. **58**, 1001 (1925).
- u. H. A. KREBS: Über locker gebundenes Kupfer und Eisen im Bluteserum. Biochem. Z. **190**, 143 (1927).
- WILDEGANS u. KRÖNING: Der Einfluß der Bluttransfusion auf die Blutbildung im Knochen-mark. Med. Klin. **1940**, Nr 13, 353.
- WOHLFELT, T.: Bakterielle Fermente und ihre Beziehungen zur Krankheitsentstehung und zum Krankheitsverlauf. Klin. Wschr. **1937**, Nr 40, 1369.
- ZALESKI: Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Tierkörper und zur Frage über die Mengen dieses Metalls bei hungernden Tieren. Arch. f. exper. Path. **23**, 317.

## I. Geschichtlicher Überblick.

Die Kenntnis von der Bedeutung des Eisens für den menschlichen Organismus ist schon sehr alt. Bevor man auch nur den groben Aufbau des menschlichen Körpers kannte und noch viel weniger über seine einzelnen Bausteine orientiert war, wurde das Eisen schon therapeutisch verwandt. In Schriften von PLINIUS, CELSUS u. a. ist es als Heilmittel gegen verschiedene Krankheiten, Zauberei usw. erwähnt.

Die Anfänge einer genauen Erforschung des Eisenstoffwechsels lassen sich erst im 18. Jahrhundert nachweisen. 1713 stellten LEMERY und GEOFFROY Eisen in der Asche tierischer Gewebe fest. Einige Jahre später fand BADIA Eisen im Blut. 1745 konnte MENGHINI nachweisen, daß das Eisen im Blut an die roten Blutkörperchen gebunden ist. 1825 entdeckte ENGELHARD, daß es ein integrierender Bestandteil des roten Blutfarbstoffes ist.

Der Gesamtorganismus des erwachsenen Menschen enthält nach übereinstimmenden Angaben ungefähr 1,8 g Eisen, von dem bei weitem der größte Teil im Blut, und zwar vor allem im Hämoglobin gefunden wird. Zur Bildung von 1 g Hämoglobin sind 3,35 mg Eisen erforderlich. Darüber hinaus kam man zunehmend zu der wichtigen Erkenntnis, daß im Organismus auch das nicht an Hämoglobin gebundene Eisen von erheblicher biologischer Bedeutung ist. Mit diesem Gewebeeisen beschäftigte man sich erst in neuerer Zeit und erkannte, daß es als Katalysator für den Ablauf aller Lebensvorgänge unentbehrlich ist. So ist das WARBURGSche Atmungsferment eine eisen- und stickstoffhaltige Substanz und ein naher Verwandter des Hämins. Das Eisen des Ferments wird durch den Sauerstoff von der 2wertigen in die 3wertige Stufe umgewandelt. Diese letztere ist reaktionsfähiger als der molekulare Sauerstoff. In dieser Erscheinung liegt die überragende Bedeutung des Ferments für die Zellatmung. Darüber hinaus kann das Eisen auch als solches, ohne in komplizierter Bindung in einem Ferment oder in Hämoglobin vorzuliegen, katalytische Fähigkeiten entwickeln (EICHHOLTZ).

Lange war die Ansicht vorherrschend, daß das im Blut enthaltene Eisen ausschließlich dem Hämoglobin angehört, und daß das Serum absolut oder wenigstens nahezu eisenfrei ist. Erst ABDERHALDEN, HÄUSERMANN, FOWELL, FONTÈS und THIVOLLE u. a. fanden im Blut Eisen, das nicht dem Hämoglobin entstammte. Eingehende Untersuchungen über das Nichthämoglobineisen wurden von BARKAN ausgeführt. Er fand, daß bei Einwirkung von Salzsäure auf Blutlösungen sich sehr schnell ionisiertes Eisen in einer Menge von etwa 5–6% des vorhandenen Hämoglobineisens bildete. Dieses Eisen entstammte nicht dem Hämoglobin, das als organische komplexe Eisenverbindung keine Eisenionen abspaltet. Es konnte sich dabei also nur um eine Aufschließung anorganischer Eisenverbindungen handeln. Die Menge war ziemlich konstant und änderte sich auch bei längerer Einwirkung der Salzsäure nicht. BARKAN sprach dabei von dem „leicht abspaltbaren“ oder auch dem „säurelöslichen“ Eisen und glaubte damit das Transporteisen oder das Atmungseisen der Erythrocyten gefunden zu haben. Im Blutserum konnte BARKAN ebenfalls durch Behandlung mit verdünnter Säure ionisiertes Eisen erhalten. Beim Rind und beim Kaninchen bestimmte er in 1 ccm Serum 0,5 bis  $2,2 \cdot 10^{-3}$  mg Fe, also 50–220  $\gamma\%$ . Er zweifelte allerdings daran, ob es sich hierbei um einen normalen

Serumbestandteil handelte. Er vertrat vielmehr die Auffassung, daß dieses Eisen nachträglich aus den Blutzellen abgespalten worden sei.

Mit der BARKANSCHEN Methode arbeitete auch ROOSEN-RUNGE, der im Serum etwa 0,11 mg% fand; ein Wert, der nach unseren heutigen Kenntnissen durchaus brauchbar war. Er gibt allerdings eine Schwankungsbreite von  $\pm 20-25\%$  an, die für klinische Zwecke zu groß ist.

Mit der Cysteinmethode bestimmte WARBURG das „locker gebundene Eisen“ im Serum. Diese beruht darauf, daß in Gegenwart von gewissen Schwermetallen Cystein durch Sauerstoff zu Cystin oxydiert wird, ein Vorgang, dessen Geschwindigkeit der Schwermetallmenge parallel geht. Dabei wird die in einer bestimmten Zeit verbrauchte Sauerstoffmenge gemessen. Auf diese Weise fand er  $0,7 \cdot 10^{-3}$  mg locker gebundenes Eisen pro Kubikzentimeter menschlichen Serums.

Auch STARKENSTEIN und WEDEN fanden eine sicher nicht dem Hämoglobin entstammende Eisenfraktion im Serum, die nach ihrer Auffassung mit dem BARKANSCHEN leicht abspaltbaren Bluteisen identisch ist. Dieser anorganische Eisenanteil ist bei den einzelnen Individuen außerordentlich konstant. Sie gewannen es durch Auskochen mit Salzsäure und fanden sowohl Ferro-, wie auch Ferrieisen. Dabei glauben sie, daß das Ferroeisen erst beim Auskochen des Blutes durch die vorhandenen geringen Glykogenmengen durch Reduktion aus dem Ferrieisen entstanden sei.

Mit der Titanchloridmethode von BRUCK bestimmte A. LANGER das Ferrieisen und fand im Mittel 0,11 mg%. FOWWEATHER ermittelte bei Männern durchschnittlich 125  $\gamma\%$  und bei Frauen 105  $\gamma\%$  Eisen, und LOCKE, MAIN und ROSBASH stellten bei Männern einen Mittelwert von 100  $\gamma\%$  und bei Frauen einen solchen von 77  $\gamma\%$  fest. GUTHMANN, BRÜCKNER, EHRENSTEIN und H. WAGNER bedienten sich der Methode von BARKAN-BECHHOLD, die darauf beruht, daß sich im Ultrafiltrat von Serum, das 24 Stunden mit 0,8proz. Salzsäure bei 37° gestanden hat, ionisiertes Eisen bildet, das colorimetrisch mit Hilfe der Rhodanreaktion nachgewiesen werden kann. Bei Männern fanden sie einen mittleren Wert von 65,5  $\gamma\%$  und bei Frauen einen solchen von 67,6  $\gamma\%$ . In Übereinstimmung mit BARKAN und allen anderen Untersuchern konnten sie ebenfalls eine auffallende Konstanz der Eisenwerte nachweisen. Auch einen Unterschied hinsichtlich des Lebensalters der untersuchten Personen bemerkten sie nicht. Weitere Untersuchungen wurden von DOMINICI gemacht, der in 100 ccm Menschenblut 0,92—4,46 mg leicht abspaltbares Eisen bestimmte.

Der 1. Versuch einer klinischen Auswertung der Serumeisenuntersuchungen geht auf THOENES und ASCHAFFENBURG (1934) zurück. Sie bedienten sich dabei der Rhodanmethode. Diese beruht auf der Reaktion zwischen Ferriion und Rhodanidion, bei der eine Rotfärbung entsteht, die colorimetrisch ausgewertet werden kann. Allerdings liegt nach ihren eigenen Angaben die Genauigkeitsgrenze der Methodik bei  $\pm 0,5 \cdot 10^{-3}$  mg/ccm, das sind  $\pm 50 \gamma\%$ . Dieser Wert reicht, wie wir später noch sehen werden, bei weitem nicht aus, um alle Erscheinungen zu erfassen. Trotzdem kamen sie schon zu sehr beachtlichen Ergebnissen, auf die wir später bei der Besprechung der Einzelergebnisse noch genauer eingehen werden.

Nachdem man so auf verschiedenen Wegen das Eisen im Serum qualitativ und quantitativ nachgewiesen hatte, war es naheliegend, etwas über die Bindungs-

art dieses Eisens zu erfahren. Mit dieser Frage beschäftigten sich besonders STARKENSTEIN und Mitarbeiter. In mehreren Versuchsreihen setzten sie verschiedene Eisenverbindungen dem Blut zu und untersuchten, in welcher Art das Eisen im Serum gebunden wird. Selbstverständlich konnten bei Versuchen nur eiweißniederschlagende Eisenverbindungen verwendet werden. Im einzelnen gingen sie so vor, daß sie das betreffende Eisensalz dem defibrierten Blut zusetzten, das Eiweiß mit Trichloressigsäure ausfällten und das enteiweißte Plasmafiltrat auf seinen Eisengehalt untersuchten. Gleichzeitig ermittelten sie auch die Oxydationsstufe dieses Eisens. Dabei fanden sie, daß Ferrochlorid zu einer Ferriverbindung oxydiert wird. Dieser Vorgang soll unter der Einwirkung des Hämoglobins vor sich gehen. Das so entstandene Ferrieisen wird aber bei längerem Stehen teilweise wieder zu einer Ferroverbindung reduziert. Diese letztere unterschied sich aber von dem zugesetzten Ferrochlorid, war also nicht damit identisch. STARKENSTEIN konnte nun feststellen, daß es sich bei der intermediär entstandenen Ferriverbindung um eine komplexe Ferrieiweißverbindung handelt, die an die Globulinfraktion der Serumeiweißkörper gebunden ist. Hinzu kommt, daß nach den vorliegenden Ergebnissen das Eisen höchstwahrscheinlich nur in der Ferroform aus dem Magen-Darmkanal resorbiert werden kann. Auch nach Injektion von Ferrochlorid konnte er die Oxydation zu Ferrieisen feststellen. Er glaubte, mit dieser Ferriglobulinverbindung das Transporteisen gefunden zu haben, das dann wieder in eine 2wertige Form übergeht, in der wir es im Hämoglobin und als Depoteisen wiederfinden.

Damit sind unsere bisherigen Kenntnisse über das Serumeisen kurz skizziert. So wertvoll und aufschlußreich diese Untersuchungen für die Physiologie auch waren, so war ihre Bedeutung für die Klinik doch nicht sehr groß. Die Bestimmungsmethoden waren meist zu kompliziert und zu zeitraubend, und die Ergebnisse nicht so genau, daß eine Anwendung für den klinischen Betrieb in Frage gekommen wäre. Erst nachdem HEILMEYER und PLÖTNER eine verhältnismäßig einfache, aber doch hinreichend genaue und ohne große Schwierigkeiten anzuwendende Methode angegeben hatten, war der Weg für die praktische klinische Verwertung der Serumeisenbestimmungen freigeworden. Diese Methode beruht darauf, daß nach Zusatz von Salzsäure das Eiweiß mit Trichloressigsäure gefällt und mit o-Phenanthrolin eine gefärbte Eisenverbindung hergestellt wird, die mit dem ZEISS'schen Stufenphotometer photometriert wird. Nach HEILMEYER und PLÖTNER geht man dabei folgendermaßen vor:

Vor allem ist peinlichste Sauberkeit erforderlich, um Verunreinigungen mit dem im Laboratorium allgegenwärtigen Eisen zu vermeiden. Zur Blutentnahme verwendet man am besten innenpolierte Kanülen aus V 2 A-Stahl. Das Blut läßt man direkt in Zentrifugengläser laufen und zentrifugiert nach Eintreten der Gerinnung scharf.

Dann werden 2 ccm Serum in ein Erlenmeyerkölbchen abpipettiert. Dazu gibt man 1ccm Salzsäure (etwa 6fach normal), schüttelt gut um und läßt das Ganze 10 Minuten stehen. Danach gibt man 2 ccm 20proz. Trichloressigsäure zu, läßt weitere 10 Minuten nach Umschütteln stehen und filtriert dann durch ein säurefreies Filter. (SCHLEICHER und SCHÜLL Nr. 589, 7 cm Durchmesser).

Nun wird 1 ccm des Filtrates (= 0,4 ccm Serum) nach Zusatz von 1 Tropfen Paranitrophenol (1proz. alkoholische Lösung) mit Ammoniak (etwa 15—20proz.) neutralisiert und mit  $n/2$   $H_2SO_4$  gerade leicht angesäuert. Jetzt wird 1 Tropfen einer 2proz. Hydrochinonlösung zugegeben. Danach wird 1 Tropfen einer o-Phenanthrolinlösung (1proz. Lösung von o-Phenanthrolinhydrochlorid) zugefügt und die Entwicklung der Farbe abgewartet. Das

Endvolumen der Farblösung, das für die Berechnung von großer Wichtigkeit ist, haben wir nicht, wie HEILMEYER und PLÖTNER mit einer Stangenpipette bestimmt, sondern wir verwendeten zur Erhöhung der Genauigkeit ebenfalls wie VONKENNEL und TILLING für unsere Untersuchung graduierte Reagensgläser, an denen man das Endvolumen ablesen konnte. Nach etwa 10 Minuten wird die Mikroküvette der Firma ZEISS von 5 cm Schichtdicke mit der Endlösung gefüllt und unter Gegenschaltung einer zweiten mit Aqua dest. gefüllten Mikroküvette unter Verwendung des Filters S 50 im ZEISSschen Stufenphotometer photometriert. Die Ausführung der Bestimmungen ist nach Überwindung einiger anfänglicher Schwierigkeiten relativ einfach. Diese bestehen vor allem in der Aufgabe, wirklich eisenfreies Material (eisenfreie Nadeln, Reagenzien usw.) zu bekommen. Da es nun unmöglich ist, alle Reagenzien vollkommen eisenfrei zu erhalten, muß jedes Mal ein Blindwert mit 2 ccm eisenfreiem Wasser anstatt 2 ccm Serum unter Verwendung aller Reagenzien in Ansatz gebracht werden, den man dann bei der Berechnung, die nach einer bestimmten Formel vorgenommen wird, in Abzug bringt. Nach HEILMEYER und PLÖTNER beträgt die Fehlergröße etwa  $\pm 4\%$ .

Der so bestimmte Serumeisengehalt ist bei gesunden Menschen auffallend konstant. HEILMEYER und PLÖTNER fanden bei einer größeren Anzahl von Männern einen Mittelwert von 126  $\gamma\%$ , bei Frauen 89  $\gamma\%$ . Der niedrigere Wert bei Frauen ist nach diesen Autoren auf die physiologischen Blutverluste durch die Menstruation zurückzuführen. Nach unseren Erfahrungen bei zahlreichen Untersuchungen kann man Werte um 100  $\gamma\%$  für Männer wie auch für Frauen für den allgemeinen klinischen Betrieb als normal bezeichnen. Auf Grund der Tatsache, daß viele Frauen einen den Männern gleichen Serumeisenwert aufweisen, glauben wir annehmen zu können, daß der etwas niedrigere Durchschnittswert bei Frauen (HEILMEYER und PLÖTNER) streng genommen schon einen chronischen Eisenmangelzustand darstellt, der auf die regelmäßigen menstruellen, nur mangelhaft durch die Nahrung ersetzten Eisenverluste zurückzuführen ist.

## II. Serumeisengehalt bei Anämien.

Das klinische Hauptgebiet für die Ausführung der Serumeisenbestimmungen sind zweifellos die Anämien. Jeder Kliniker weiß, wie schwierig oft die Differentialdiagnose der verschiedenen Anämien ist. Hinzu kommt die Unzulänglichkeit der in der Praxis gebräuchlichen Hämometer, die nach den Untersuchungen von SCHULTEN bis um 40% Abweichungen voneinander zeigen. Erst nach der Einrichtung einer Hämometerprüfungsstelle auf Veranlassung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, die nach Grundsätzen, die auf SCHULTEN und HEILMEYER zurückgehen, arbeitet, ist diese Fehlerquelle beseitigt worden. Eine Ungenauigkeit von  $\pm 10\%$  kann aber immer noch auftreten, da das quantitative Absorptionsspektrum des salzsauren Hämatins, das bei den meisten Hämometern verwendet wird, von der Eiweißzusammensetzung des Blutplasmas und von anderen Blutfaktoren abhängig ist (HEILMEYER, BARKAN und OLESK). Bei diesen aufgezählten Fehlermöglichkeiten kann selbstverständlich die Berechnung des Färbeindex für die Erkennung einer Anämie nur mit Einschränkung herangezogen werden.

Eisen wird schon seit langer Zeit therapeutisch angewandt. Nur war die Art der Eisenwirkung lange umstritten. In Schriften von PLINIUS, CELSUS u. a. wird, wie oben schon angeführt wurde, Eisen empfohlen. SYDENHAM (17. Jahrhundert) verordnete Eisenspäne in Rheinwein. Um 1830 wurden von PIERRE BLAUD die nach ihm benannten BLAUDschen Pillen angegeben. Um die Mitte

des vorigen Jahrhunderts war die Wirksamkeit des Eisens bei der Chlorose eine erwiesene Tatsache, worauf ANDRAL, GAVARET und DELAFOND als erste hinwiesen. Es dauerte aber noch sehr lange, bis man sich allgemein von der Nützlichkeit der Eisenmedikation bei sekundären Anämien überzeugte. Dies ist zum Teil darauf zurückzuführen, daß es in damaliger Zeit fast unmöglich war, die einzelnen Anämieformen differentialdiagnostisch gegeneinander abzugrenzen, so daß die Erfolge des einen von dem anderen wegen ungeeigneter Fälle abgestritten wurden.

Was nun die pharmakologische Wirkung des Eisens betrifft, so vertraten NAEGELI, JAGIC, v. NOORDEN, ASHER u. a. die Ansicht, daß die Wirkung des Eisens in erster Linie auf einer Knochenmarksreizung beruhe. Den Beweis für diese Anschauung sahen sie in der bei Beginn der Eisentherapie auftretenden Reticulocytenkrise. Ferner zogen sie die Beobachtung heran, daß beim Einsetzen der Eisentherapie die Erythrocyten mehr Sauerstoff verbrauchen (ROESINGH); eine Erscheinung, die auf das Vorhandensein zahlreicher junger Erythrocyten zurückzuführen ist, und damit die gleiche Bedeutung wie die Reticulocytenkrise hat. Andere Autoren gingen noch einen Schritt weiter und sahen in der Eisenwirkung, besonders bei der Chlorose neben einer reizenden auf das Knochenmark, mehr eine allgemeine auf den ganzen Stoffwechsel, besonders auf das inkretorische System (MORAWITZ), und schrieben dem Eisen außerdem noch einen tonisierenden Einfluß zu.

Nachdem man nun aber wußte, daß der größte Teil des Eisens im menschlichen Körper im Hämoglobin enthalten ist, war es gegenüber der oben skizzierten Reiztheorie natürlich naheliegend, anzunehmen, daß das therapeutisch gegebene Eisen als Baustein für dieses Verwendung finden würde. Diese Anschauung wurde aber jahrelang nur von sehr wenigen vertreten und unter dem Einfluß der schon erwähnten Ansicht namhafter Kliniker ganz zurückgedrängt. Erst neuerdings, nicht zuletzt durch die HEILMEYERSCHEN Forschungsergebnisse, ist hierin eine Änderung eingetreten. Dieser konnte wirklich überzeugend nachweisen, daß es sich bei der Erniedrigung des Serumeisenspiegels, die er bei Anämien fand, um einen echten Eisenmangelzustand handelt, und daß diese nicht durch Einströmen von Gewebswasser verursacht ist. Er betonte, daß der Serumeisengehalt gegenüber dem Hämoglobingehalt eine vollkommene Eigengesetzlichkeit zeigt. Auch ROÖSEN-RUNGE, THOENES und ASCHAFFENBURG, andere und wir machten dieselbe Beobachtung. Zu einem bestimmten Serumeisenwert gehört nicht ein bestimmter Hämoglobingehalt, wie wir bei vielen Bestimmungen feststellen konnten. Aus der folgenden Tabelle geht das Gesagte deutlich hervor.

Die *Höhe des Serumeisenwertes bei Anämien* ist nach Entleerung der Eisendepots *abhängig von der „Regenerationsstärke“ des Knochenmarks*, die bei verschiedenen Menschen und in verschiedenen Lebensaltern durchaus unterschiedlich ist. Es gibt einen *Schwellenwert*, bei dem das Knochenmark des betreffenden Menschen dem Serum nicht mehr genügend Eisen zur Regeneration zu entziehen vermag. Es tritt dann ein *schleichend verlaufendes, ein „torpides Geschehen“* ein. Beginnt man dann mit der Eisentherapie, so genügt bereits dieser Anstoß, um das Knochenmark sofort zu stärkerer Tätigkeit anzuregen. Bereits kleine Eisendosen genügen, um die Regenerationsstärke des Knochenmarks zu erhöhen; das bedeutet also, daß dadurch das Knochenmark instand gesetzt wird,

Name	Diagnose	Blutbefund	Serumeisenwert
H., Else, 29 Jahre . . . .	sek. Anämie (Menses)	Hgb. = 67 % Ery. = 3,7 Mill.	49 γ%
D., Hermann, 56 Jahre . .	hämorrh. Diathese, Nephritis, Anämie	Hgb. = 53 % Ery. = 2,8 Mill.	59 γ%
P., Emma, 47 Jahre . . . .	essentielle hypochrome Anämie	Hgb. = 30 % Ery. = 1,48 M.	35 γ%
D., Johann, 60 Jahre . . . .	sek. Anämie	Hgb. = 45 % Ery. = 3,2 Mill.	16 γ%
M., Leonhard, 51 Jahre . .	sek. Anämie	Hgb. = 37 % Ery. = 2,6 Mill.	15 γ%
v. M., Ernestine, 46 Jahre .	essentielle hypochrome Anämie	Hgb. = 55 % Ery. = 3,7 Mill.	16 γ%
O., Emilie, 49 Jahre . . . .	essentielle hypochrome Anämie	Hgb. = 27 % Ery. = 2,0 Mill.	10 γ%
L., Jakob, 58 Jahre . . . .	sek. Anämie, Magenblutung	Hgb. = 30 % Ery. = 1,8 Mill.	9 γ%
H., Oskar, 42 Jahre . . . .	sek. Anämie, Magenblutung	Hgb. = 25 % Ery. = 1,53 M.	13 γ%
Sch., Anna, 30 Jahre . . . .	essentielle hypochrome Anämie	Hgb. = 60 % Ery. = 2,84 M.	21 γ%
St., Emilie, 45 Jahre . . . .	Anämie durch Blutungen aus Uterus myomatosus	Hgb. = 35 % Ery. = 2,51 M.	19 γ%
F., Frieda, 19 Jahre . . . .	Anämie durch zu starke und unregelmäßige Menses	Hgb. = 20 % Ery. = 1,56 M.	21 γ%
F., Otto, 24 Jahre . . . .	Anämie unklarer Genese	Hgb. = 25 % Ery. = 2,22 M.	21 γ%
G., Magdalena, 53 Jahre . .	essentielle hypochrome Anämie	Hgb. = 60 % Ery. = 4,12 M.	71 γ%
W., Elise, 29 Jahre . . . .	Anämie durch verstärkte Peri- odenblutungen	Hgb. = 60 % Ery. = 3,88 M.	28 γ%

auch die geringen vorhandenen Eisenmengen im Serum zu assimilieren. Das führt dazu, daß ein Teil des Serumeisens, das vorher nicht verwertet werden konnte, da es infolge seiner geringen Menge unterhalb des Schwellenwertes lag, nunmehr vermittels der durch die Eisengaben bewirkten erhöhten Regenerationsstärke des Knochenmarks doch noch ausgenützt werden kann. Insofern liegt also eine Reizwirkung des therapeutisch gegebenen Eisens vor. Wenn nun durch diese Knochenmarksreizung ein Teil des Serumeisens doch noch zur Hämoglobinbildung herangezogen wird, so müßte sich das in einer wenigstens anfänglichen Senkung des Serumeisenpiegels im Beginn der Eisentherapie zeigen. Das ist, wie die weiteren Beobachtungen zeigen, nun auch tatsächlich der Fall.

*Fall 1.* H., Luise, 48 Jahre alt. Patientin kam wegen allgemeiner körperlicher Schwäche, wegen Abgeschlagenheit, Mattigkeit und Müdigkeit in die Klinik.

Es fand sich bei ihr eine Anämie von Hb. = 40% und Erythrocyten = 2,5 Millionen. Nach dem ganzen Untersuchungsbefund handelte es sich um eine *essentielle hypochrome Anämie*. Behandelt wurde sie mit großen Eisendosen (3mal 5 Pillen Ce-Ferro täglich) und außerdem wurden gegen Ende der Klinikbehandlung zur Beschleunigung des Heilungsverlaufes drei große Bluttransfusionen gemacht. Der sehr schnelle Anstieg der Serumeisenkurve auf 80 γ% in der letzten Zeit ist im wesentlichen auf diese Transfusionen zurückzuführen, da dadurch sehr viel verwertbares Eisen übertragen wurde. Die Entlassung geschah mit folgendem Blutbefund: Hb. = 75% und Erythrocyten = 4,24 Millionen (Abb. 1).

*Fall 2.* F., Frieda, 19 Jahre alt. Die Patientin kam von der Frauenklinik zu uns, weil sie sich sehr müde, matt und kraftlos fühlte. Man hatte dort eine hochgradige *Anämie*

festgestellt, deren Ursache über längere Zeit bestehende, sehr starke und verlängerte Regelblutungen waren. Es handelte sich um eine glandulär-cystische Hyperplasie.

(Abb. 2. Der Zeitmaßstab mußte wegen Raummangel geändert werden.)

Aus Abb. 2 geht die bei Beginn der Eisenbehandlung eintretende Depression der Serumeisenkurve wegen eines anderen Maßstabs nicht so ausgeprägt hervor, wie aus Abb. 1. Die Kurven zeigen, wie wir schon ausgeführt haben, wie es zuerst zu einer Regeneration des Blutbildes kommt, und wie sich erst dann der Serumeisen Spiegel im Verlauf von Monaten normalisiert.

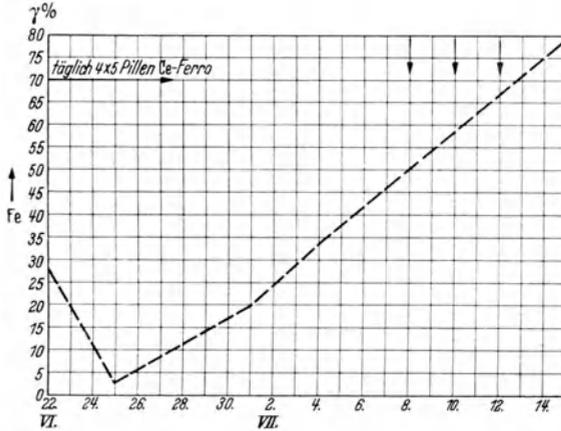


Abb. 1. (Erklärung im Text.)

Wie man sieht, kommt dem Eisen entsprechend der früher vorherrschenden Ansicht doch auch eine gewisse Reizwirkung zu, wenn auch die reine Substitutionswirkung durchaus im Vordergrund steht. HEILMEYER konnte ebenfalls bei intravenöser Verabfolgung von Ce-Ferro, unter gleichzeitiger Verfolgung der Reticulocytenbewegung, eine Reizwirkung nachweisen. Nach jeder Injektion war deutlich eine Reticulocytenvermehrung im Blut nachweisbar.

In Übereinstimmung mit HEILMEYER und PLÖTNER fanden wir ebenfalls, daß unter der Eisentherapie zuerst der Hämoglobinwert normalisiert wird. Danach füllen sich die Eisendepots wieder auf. Erst zuletzt kehrt der Serumeisenwert zur Norm zurück. Daher ist es durchaus verständlich, daß man bei normalen Hämoglobinwerten zum Teil noch recht erheblich erniedrigte Serumeisenwerte finden kann. Bei längerem Bestehen der Serumeisenerniedrigung wird es allerdings schließlich zu einem Absinken des Hämoglobinwertes kommen, da das Knochenmark

auf die Dauer das Mehr an Leistung nicht aufbringt, das zweifelsohne darin liegt, das für den fortlaufenden Regenerationsprozeß benötigte Eisen aus dem Blutserum bei dessen stark vermindertem Gehalt abziehen.

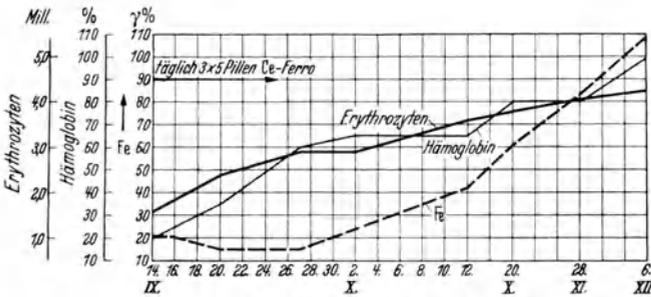


Abb. 2. (Erklärung im Text.)

auf die Dauer das Mehr an Leistung nicht aufbringt, das zweifelsohne darin liegt, das für den fortlaufenden Regenerationsprozeß benötigte Eisen aus dem Blutserum bei dessen stark vermindertem Gehalt abziehen. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich für die praktische Therapie die eindeutige Konsequenz, daß bei länger bestehenden Anämien noch mehrere Wochen nach Erreichung eines normalen Hämoglobinwertes weiterhin Eisen gegeben werden muß. Diese Beobachtungen sind in erster Linie wichtig bei der Beurteilung und Behandlung der chronischen Blutungsanämie und der essentiellen hypochromen

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich für die praktische Therapie die eindeutige Konsequenz, daß bei länger bestehenden Anämien noch mehrere Wochen nach Erreichung eines normalen Hämoglobinwertes weiterhin Eisen gegeben werden muß.

Diese Beobachtungen sind in erster Linie wichtig bei der Beurteilung und Behandlung der chronischen Blutungsanämie und der essentiellen hypochromen

Anämie, bei denen eine weitgehende Erschöpfung der Eisendepots vorliegt. Bei frischen *akuten* Blutungsanämien hingegen verwischt sich das Bild durch Einströmen von Eisen aus den Depots in die Blutbahn. Jeder Arzt weiß, daß eine Anämie, die durch eine einmalige große Blutung entstanden ist, ohne Eisenmedikation vollkommen regenerieren kann. Dabei sind die im Körper vorhandenen Eisendepots vollkommen ausreichend und können den Eisenbedarf ohne Schwierigkeit sicherstellen. Durch das täglich mit der Nahrung zugeführte und resorbierte Eisen füllen sich die Depots allmählich wieder auf. Im Gegensatz hierzu kommt es bei fortgesetzt sich wiederholenden Blutungen und bei ungenügend gefüllten Eisendepots schließlich zu einer Erschöpfung, als deren Folge dann die oben aufgezeigten Regenerationsstörungen auftreten.

Die *essentielle hypochrome Anämie* ist ein Krankheitsbild, das erst in den letzten Jahren schärfer umrissen und genauer bekannt geworden ist. Als erste wiesen EINHORN (1903) und DA COSTA (1905) auf das Vorkommen von unklaren Anämien mit Achylia gastrica hin. KAZNELSON, REIMANN und WEINER beschrieben 1929 ein Krankheitsbild unter dem Namen achylische Chlorämie. 1934 faßte SCHULTEN in einer ausführlichen Abhandlung unsere Kenntnisse über diese Anämie zusammen. Von ihm stammt auch der Name essentielle hypochrome Anämie, der sich jetzt allgemein eingebürgert hat. Er wollte damit zum Ausdruck bringen, daß es sich um eine hypochrome Anämie unklarer Genese handelt, bei der ein konstitutioneller Faktor eine wesentliche Rolle spielt. Eine Familiendisposition konnte in einer Reihe von Fällen nachgewiesen werden. Bei den allermeisten findet man Störungen in der Magensaftsekretion und kann bei diesen erst nach Histamin im Magensaft freie Salzsäure gewinnen. Vollkommen histaminrefraktäre Fälle kommen vor, sind aber relativ selten. Die wenigen, bei denen man auch ohne Histamin Salzsäure im Magen findet, sind meistens deutlich subacide. Diese Befunde wurden von vielen zur Klärung der Ätiologie herangezogen. Man glaubte, daß wegen des Mangels an Salzsäure die Eisenresorption aus der Nahrung gestört sei und so allmählich nach Erschöpfung der noch vorhandenen Vorräte die Anämie entstehen würde. Gegen diese einfache Erklärungsweise wendet SCHULTEN aber mit Recht ein, daß lange nicht jeder Achyliker anämisch würde. Auch kann man das Krankheitsbild nicht durch Gaben von Salzsäure und Pepsin günstig beeinflussen. Man war aber doch allgemein der Ansicht, daß der Achylie neben innersekretorischen und anderen Einflüssen, neben kleineren Blutungen, Schwangerschaften usw. eine wesentliche pathogenetische Bedeutung zukommt. Ebenfalls war man ex iuvantibus zu der Feststellung gekommen, daß es sich bei dieser Anämieform, obgleich man anamnestisch keine größeren Blutungen nachweisen konnte, um einen Eisenmangelzustand handelt. Die Größe der erforderlichen Eisendosen (nach SCHULTEN bis zu 10 g Ferrum reductum täglich über viele Wochen) deutete schon darauf hin, daß irgendwelche Eisenresorptionsstörungen eine Rolle bei dem Zustandekommen des Krankheitsbildes spielen. SCHULTEN weist besonders auf die therapeutische Schwelle hin. Er konnte wiederholt die Beobachtung machen, daß bis zu einer gewissen Menge einer von Fall zu Fall verschiedenen Dosierung keine erkennbare Wirkung eintritt. Erst bei Überschreitung dieses Schwellenwertes, oft bei einer verhältnismäßigen geringen Steigerung der gegebenen Eisenmengen, steigt der Hämoglobingehalt sehr schnell an. Nach DAVIDSON und STRAUSS war die Ernährung solcher Kranker häufig

sehr eisenarm, und WINTROBE stellte fest, daß die betreffenden häufig sozial schlechtergestellten Bevölkerungsklassen angehörten. Durch diese Beobachtungen war ein Eisenmangelzustand als Ursache der Erkrankung sehr wahrscheinlich gemacht worden, der dann auch durch die Untersuchungen von HEILMEYER und PLÖTNER sowie durch MOORE und Mitarbeiter bewiesen wurde. Man findet in solchen Fällen immer stark herabgesetzte Serumeisenwerte. In der aufgeführten Tabelle sind auch einige solcher Fälle enthalten. Wieweit bei dem Entstehen dieses Krankheitsbildes eine Beschleunigung der Magen-Dünndarmpassage ursächlich eine Rolle spielt, auf die neuerdings THIELE hinweist, ist schwer zu entscheiden. Man kann schon annehmen, daß dadurch die Resorption etwas gestört wird, aber wohl nicht in einem solchen Ausmaß, daß dadurch das ganze Krankheitsbild geklärt würde.

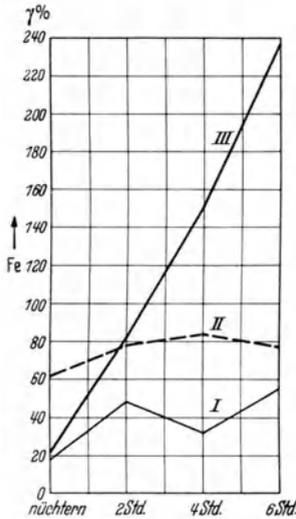


Abb. 3. (Erklärung im Text.)

Wie schon angedeutet, ist als Ursache der essentiellen hypochromen Anämie eine Eisenresorptionsstörung anzunehmen. HEILMEYER und KOCH konnten an einer Reihe von Fällen die Resorptionsstörung einwandfrei nachweisen. Sie gaben den Versuchspersonen morgens nüchtern 1 g Ferrum reductum und bestimmten nüchtern und nach 2, 4 und 6 Stunden den Serumeisenwert. Bei allen war die nachzuweisende Resorption außerordentlich gering. Bei Versuchen unter den gleichen Bedingungen kamen wir zu denselben Ergebnissen. Aus den nebenstehenden Kurven (*Kurve I* und *II*, Abb. 3), bei denen zum Vergleich eine Resorptionskurve bei einer Blutungsanämie mit aufgezeichnet wurde (*Kurve III*), geht die Resorptionsstörung sehr deutlich hervor. Dabei tritt während der Behandlung im Gegensatz zur Chlorose, wie wir noch sehen werden, keine Besserung der Resorptionsleistung ein.

Diese Resorptionsstörungen sind zweifellos als die Ursache der essentiellen hypochromen Anämie anzusehen. Daraus erklärt sich auch zwanglos die Tatsache des häufigeren Vorkommens der Erkrankung bei Frauen (SINEK: 80% Frauen, ROSENTHAL: 80% Frauen, WITTS: 86% Frauen). Die regelmäßigen Eisenverluste durch die Menstruation, die man auf 20–30 mg bei jeder normalen Menstruation schätzt und die wesentlich höheren bei Schwangerschaften, können wegen der bestehenden Resorptionsstörung nicht oder nur schwer ersetzt werden, und so muß es zwangsläufig nach Erschöpfung der Eisenvorräte im Körper zu den Anämien kommen. Gleichzeitig sind damit auch die therapeutisch erforderlichen hohen Eisendosen erklärt, die gegeben werden müssen, um die noch vorhandene geringe Resorptionsleistung auszunutzen.

Die oben angeführten Zahlen über die Häufigkeit der essentiellen hypochromen Anämie bei Frauen haben nur bedingten Wert. An sich ist das Krankheitsbild bei Männern gar nicht so selten, nur tritt es nicht in Erscheinung, weil bei den Männern nicht derartige regelmäßige Eisenverluste vorhanden sind. In einer Reihe von Fällen konnten wir auch bei Männern solche Resorptionsstörungen feststellen, die bei Frauen ohne Frage zu dem ausgeprägten Krankheitsbild einer essentiellen hypochromen Anämie geführt hätten.

### III. Über die Eisenresorption.

Mit den obigen Andeutungen über das *Resorptionsproblem* haben wir schon ein Gebiet gestreift, das in der gesamten Eisenforschung von jeher eine große Rolle gespielt hat und auch jetzt noch ganz im Vordergrund des Interesses steht. In der 2. Hälfte des vorigen Jahrhunderts war die Anschauung BUNGES absolut maßgebend, die zeitweise zur alleinherrschenden Lehre wurde. Dieser vertrat die Ansicht, daß nur das in der Nahrung enthaltene organische Eisen resorbiert würde und nicht das medikamentös gegebene anorganische. Bei dieser Annahme spielte auch die Überlegung eine Rolle, daß auf Grund der Tatsache, daß das Eisen im menschlichen Körper in organischer Form vorhanden ist, notwendigerweise organische Eisenverbindungen auch am besten resorbiert werden müßten. Der Nutzen des medikamentös gegebenen anorganischen Eisens sollte allenfalls nur darin bestehen, daß es den im Darm sich bildenden Schwefelwasserstoff binde und dadurch das organische Eisen vor der Zersetzung bewahren würde. Diese Hypothese wurde aber von vielen Untersuchern widerlegt und später auch von BUNGE selbst wieder aufgegeben. Man ging sogar zeitweise so weit, die Nichtresorption von Eisen als eine weise Einrichtung der Vorsehung zu bezeichnen und stützte sich dabei auf die Versuche von HANS MEYER und FRANCIS WILLIAMS über die Toxizität des Eisens. Diese Autoren hatten eine schwach alkalische Lösung von weinsaurem Eisenoxynatron Tieren direkt in die Blutbahn gespritzt und dadurch Katzen, Kaninchen und auch Hunde getötet. Ausgehend von der Erwägung, daß das Eisen in Form organischer Verbindungen besonders leicht resorbierbar sei, entstanden viele organische Eisenpräparate, wie das BUNGESche Hämotogen, SCHMIEDEBERGS Ferratin und viele andere.

Die Versuche, die zum *Nachweis der Resorbierbarkeit bzw. Nichtresorbierbarkeit verschiedener Eisenpräparate* angestellt wurden, gestalteten sich in der Anordnung und Durchführung recht schwierig. Vor allem handelte es sich immer nur um minimale Eisenmengen, die nachgewiesen werden mußten. Es zeigte sich nun, daß durch die Nieren normalerweise kein Eisen ausgeschieden wird. Bei eingehender Durchsicht der vorliegenden Literatur kann man sagen, daß mit fortschreitender Verfeinerung der Methodik immer weniger Eisen im Urin gefunden wurde. NEUMANN, HOFFMANN, BUSCH u. a. gaben Tagesmengen von 1 mg an. LINTZEL konnte überhaupt kein Eisen im Harn mehr feststellen. Vollkommen anders liegen die Verhältnisse bei intravenöser Eisenzufuhr, wobei anscheinend die dadurch erzeugte hohe Konzentration im Blut die Ausscheidung durch die Nieren verursacht. Allerdings sollen nach STARKENSTEIN nur komplexe Eisenverbindungen eine Eisenausscheidung durch die Nieren hervorrufen. LINTZEL konnte auch bei subcutaner Injektion einen hohen Prozentsatz des gegebenen Eisens im Harn wiederfinden.

Nach dieser Erkenntnis, daß die *Nieren normalerweise als Ausscheidungsorgan für Eisen nicht in Frage* kommen, brauchte man bei *Bilanzversuchen nur den Darminhalt* berücksichtigen. Nun waren derartige Versuchsergebnisse sehr schwer zu beurteilen, weil man keine Kontrolle über die tatsächlich stattgehabte Resorption und über die möglicherweise nachträglich wieder eingetretene Ausscheidung bereits resorbierten Eisens hatte. Solche Versuche wurden von KLETZINSKY, FRITZ VOIT, KUNKEL, GOTTLIEB, HONIGMANN, FRIEDRICH MÜLLER, ABDERHALDEN u. a. mit sehr wechselnden Ergebnissen gemacht.

Eine genaue Kenntnis über den Ort der Eisenresorption und Ausscheidung war so nur sehr schwer zu erzielen. Da in dieser Hinsicht Methoden, die das Eisen direkt am Ort der Resorption bzw. Ausscheidung nachweisen würden, mehr Erfolg versprachen, wandte man sich mikrochemischen Methoden des Eisennachweises zu. Vor allem QUINCKE und HOCHHAUS und auch TARTAKOWSKY wiesen das Eisen in der Darmwand mit Hilfe der Schwefelammoniumreaktion nach. Sie fanden dabei Eisen vor allen Dingen in der Schleimhaut des Duodenums und des Dickdarms. Aus ihren Versuchen schlossen sie, daß das Eisen im Duodenum resorbiert und im Dickdarm und Coecum ausgeschieden würde. Mc. CALLUM kam zu ähnlichen Resultaten. TARTAKOWSKY und CLOËTTA schrieben dagegen auch dem Dickdarm resorptive Fähigkeiten zu.

Ein weiterer Weg zur Klärung dieser ganzen Frage war die *Bestimmung des Eisengehalts des Gesamtorganismus sowie der einzelnen Organe*. BUNGE, GOTTLIEB, ZALESKI, KUNKEL u. a. fanden dabei besonders eine Anhäufung von Eisen in der Leber, die dadurch als wichtiges Speicherorgan erkannt wurde. KUNKEL konnte durch Bestimmungen des Eisengehaltes von Aderlaßblut und ABDERHALDEN durch Bestimmungen des Hämoglobins im ganzen Organismus eine Resorption nachweisen.

In der *Frage des Resorptionsweges* standen sich zwei Ansichten gegenüber. HOCHHAUS und QUINCKE sowie McCALLUM und TARTAKOWSKY glaubten, daß das Eisen aus dem Duodenum auf dem Lymphwege in die Mesenterialdrüsen übergeführt würde. Als Träger wurden die Leukocyten angesehen. Sie nahmen aber auch teilweise eine Resorption auf dem Blutwege an. SWIRSKI und GAULE vermuteten die Fortführung des Eisens auf dem Lymphwege. FRANZ MÜLLER wies dagegen nach, daß das Eisen vorwiegend in die Blutbahn aufgenommen wird. STARKENSTEIN vertrat die gleiche Ansicht.

Die Ergebnisse dieser ganzen Untersuchungen, die durchweg im letzten Drittel des vorigen Jahrhunderts gemacht wurden, waren in ihrer Gesamtheit noch recht problematisch. Sie waren mit den verschiedensten Eisenpräparaten und unter sehr mannigfachen Bedingungen erzielt worden. Dementsprechend fielen auch die Resultate recht widersprechend aus.

Um die Jahrhundertwende stand die Lehre BUNGES von der ausschließlichen Resorbierbarkeit organischer Eisenverbindungen noch immer durchaus im Vordergrund, doch gaben viele auch die Resorbierbarkeit anorganischer Verbindungen zu, die durch immer mehr Beweise erhärtet wurde. Es ist das Verdienst STARKENSTEINS und seiner Mitarbeiter, die Bedingungen, unter denen die bestmögliche Eisenresorption erfolgt, klar herausgearbeitet zu haben. Es zeigte sich, daß die bis dahin gültigen Anschauungen über das organische und anorganische Eisen in der Form wie bisher gar nicht haltbar waren. Man hatte es sich zu leicht gemacht, indem man einfach Eisenverbindungen, die man aus der Pflanzen- und Tierwelt gewonnen hatte, als organische bezeichnete. Es konnte beispielsweise nachgewiesen werden, daß in dem viel besprochenen Ferratin das Eisen gar nicht in organischer Bindung, sondern als kolloidales Eisenhydroxyd vorliegt. Ähnliches gilt für andere derartige „organische“ Eisenpräparate. Das was man bisher als organische Eisenverbindung bezeichnet hatte, ist etwa identisch mit der komplexen Eisenverbindung, also mit solchen Verbindungen, die die Reaktionen auf Eisenionen, wie die Berlinerblaureaktion, die Schwefelwasser-

stoff- sowie die Rhodankaliumreaktion und andere nicht oder nur in geringem Grad geben. Genaue Untersuchungen ergaben, daß es sowohl komplexe Verbindungen mit organisch, wie auch mit anorganisch gebundenem Eisen gibt. Beide kommen im tierischen Organismus vor. Die Art der Bindung ist, wie später noch ausgeführt wird, von großer Bedeutung für alle biologischen Reaktionen.

Die einfachen Eisensalze, wie Eisenchlorid und andere, sind anorganischer Natur. Sie geben die Ionenreaktionen, da die beim Eisen gewöhnlich vorhandenen 6 Nebervalenzen durch Wasser abgesättigt sind.

Komplexbildung tritt dann ein, wenn die einzelnen Valenzen des Eisens durch andere Gruppen abgesättigt werden und das Wasser verdrängt wird. Die Ionenreaktion wird dabei teilweise oder vollkommen unterdrückt, je nachdem, wieviel Eisenion solche Verbindungen noch enthalten. Sehr viele Verbindungen geben Komplexbildung mit Eisen, wie z. B. Weinsäure, Traubensäure, Traubenzucker, Glycerin und andere.

Bei den anorganischen Komplexverbindungen ist das Eisen nicht unmittelbar an Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden. Sie geben alle mehr oder weniger noch Ionenreaktionen. Hierher gehören Eisencitrat, -lactat und -acetat und andere (STARKENSTEIN).

Komplexe mit organischer Eisenbindung sind diejenigen, bei denen das Eisen direkt oder durch Vermittlung von Stickstoff an Kohlenstoff gebunden ist. Diese Verbindungen geben überhaupt keine Eisenionenreaktionen. Letztere treten erst nach vollständiger Oxydation auf. Dazu gehören das Hämoglobin und seine Derivate, die ferro- und ferricyanwasserstoffsäuren Salze und viele andere. Die komplexen organischen Verbindungen sind viel haltbarer als die anorganischen und spalten erst bei der Oxydation Eisenionen ab, während die anorganischen dies schon in der Kälte bei der Hydrolyse bzw. beim Behandeln mit Säuren tun.

Diese Kenntnis der verschiedenen Formen der Eisenbindung ist zum Verständnis der Resorptionsvorgänge unbedingt erforderlich, denn die Resorptionsgröße hängt weitgehend mit der Bindungsart des Eisens zusammen, von der wiederum die Aufschließbarkeit durch den Verdauungsvorgang abhängig ist. Die Eisenverbindungen erfahren im Magen und Darm verschiedenartige Umwandlungen, wodurch zum Teil erst die Voraussetzungen für die Resorbierbarkeit geschaffen werden. Als Sinn des ganzen Verdauungsvorganges muß die Herstellung wasserlöslicher Verbindungen, die resorbiert werden können, angesehen werden. Daneben spielt für die Resorption auch die Lipidlöslichkeit der Eisenverbindungen eine Rolle. Von großer Wichtigkeit für die Umwandlung wasserunlöslicher Eisenverbindungen in wasserlösliche ist die Löslichkeit in Säuren und Alkalien. Dabei wird das Wasserstoffion durch metallisches Eisen verdrängt. Die Lösungsgeschwindigkeit ist nach BAUER nicht allein abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration. Es sind auch Unterschiede zwischen den einzelnen Säuren vorhanden. Ganz schwach dissoziierte organische Säuren lösen Eisen stärker als man nach der H-Ionenkonzentration erwarten würde. Auch an die Möglichkeit der Oxydation und Reduktion muß gedacht werden. Das Eisen liegt für gewöhnlich in 2- oder 3wertiger Form vor, und es ist immerhin möglich, daß das Eisen im Organismus von der einen Oxydationsstufe in die

andere übergeht, und daß dabei manche mehr oder weniger wichtige Reaktionen ablaufen. Ferner müssen die Dialysierbarkeit und die Möglichkeit einer eiweiß fällenden Wirkung berücksichtigt werden.

Betrachten wir nun unter diesen Voraussetzungen das *Schicksal der verschiedenen Eisenverbindungen im Organismus*. Das früher die Therapie beherrschende Ferrum reductum wird durch die Salzsäure des Magens zu Ferrochlorid gelöst. Liegt metallisches Eisen längere Zeit an der Luft, dann bildet sich leicht Ferrobicarbonat, das unter Einwirkung von Salzsäure leicht in Ferrochlorid umgewandelt werden kann. Ferrobicarbonat könnte allerdings auch als solche resorbiert werden, da es, wie alle einfachen Ferrosalze nach STARKENSTEIN durch tierische Membranen dialysabel ist. BAUER verdanken wir eingehend Untersuchungen über die Lösungsbedingungen des metallischen Eisens in Säuren. Er fand, daß die Lösungsgeschwindigkeit in Salzsäure mit steigender Eisenmenge sehr schnell zurückging, weil die Salzsäure verbraucht wird. Für die praktische Resorbierbarkeit spielt dieser Gesichtspunkt aber kaum eine wesentliche Rolle, da nach SINEK und REIMANN das gelöste Ferrochlorid stark sekretionsanregend wirkt. Im Magensaft ist die Lösungsgeschwindigkeit bei großem Eisenüberschuß ungefähr dem  $p_H$  proportional. Bei Anwesenheit von viel organischen Säuren und wenig freier Salzsäure ist sie, relativ gesehen, nämlich auf das  $p_H$  bezogen größer, weil die organischen Säuren das Eisen viel schneller lösen, als ihrer H-Ionenkonzentration entspricht. Da der H-Ionengehalt der organischen Säuren aber sehr klein ist, lösen sie im ganzen betrachtet mit viel geringerer Geschwindigkeit, so daß bei geringen Eisenmengen praktisch im Magen nur die Salzsäure von Bedeutung ist. Weiter geht aus den Untersuchungen hervor, daß, je größer der Überschuß an Eisen ist, um so mehr Ferrochlorid entsteht.

Über die Löslichkeitsverhältnisse von Ferrum reductum im Darm wissen wir nur sehr wenig. Es ergeben sich aber verschiedene Möglichkeiten. Organische Säuren, vor allem die Gallensäuren, könnten das Eisen lösen. Durch die vorhandene Kohlensäure könnte Ferrobicarbonat entstehen. Durch Untersuchungen von REIMANN und FRITSCH wissen wir, daß auch in den alkalisch reagierenden Teilen des Darmes Eisen gelöst wird, da die alkalische Reaktion vorwiegend durch Pufferung zustande kommt und nicht durch freie Hydroxyde. Sonst müßte man annehmen, daß gelöste anorganische Eisenverbindungen in den alkalisch reagierenden Darmteilen ausgefällt würden. Aus den gleichen Gründen wird durch Schwefelwasserstoff kaum unlösliches Schwefeleisen gebildet, weil ganz geringe Säuremengen schon sofort daraus Eisenionen abspalten würden. Damit wird auch die alte Theorie, die glaubte, die Nützlichkeit des anorganischen Eisens läge in der Bildung des Schwefelwasserstoffs, vollkommen hinfällig.

Weiter muß noch die gute Lipidlöslichkeit der Ferrosalze, besonders der Chloride, auf die STARKENSTEIN hingewiesen hat, beachtet werden. Bekannt ist, daß aus dem Magen nur lipidlösliche Stoffe resorbiert werden können.

Wir entnehmen aus diesen Ausführungen, daß man aus rein theoretischen Überlegungen, unterstützt durch entsprechende Versuche, zu der Annahme gekommen ist, daß die *Ferroform die geeignetste für die Resorption* ist. HEUBNER wies übrigens als erster darauf hin, daß Ferroionen gut resorbiert würden. Fast im gesamten Magen-Darmkanal sind demnach Bedingungen vorhanden, die die Resorption von Ferroverbindungen ermöglichen. Auch Ferriverbindungen

können, wie wir noch sehen werden, in die Ferroform übergeführt werden. Die anorganischen Ferriverbindungen sind dadurch charakterisiert, daß sie Eiweiß fällen und dabei unlösliche Verbindungen eingehen, wodurch ihre Resorption unmöglich gemacht wird. STARKENSTEIN und WEDEN wiesen nun nach, daß der Magen- und Darminhalt eine starke reduzierende, aber keine oxydierende Kraft haben. STARKENSTEIN konnte feststellen, daß im Magen und Darm Ferri-eisen zu Ferroeisen reduziert wird, ein Vorgang, der in saurer Lösung schneller als in alkalischer oder neutraler vor sich geht. Unter dem Einfluß der Salzsäure bildet sich dann Ferrochlorid.

Die komplexen Verbindungen mit anorganisch gebundenem Eisen verhalten sich im wesentlichen so wie die Ferriverbindungen. Sie werden bei schwach saurer Reaktion schon gespalten und dissoziieren dann Ferriionen ab. Verhindert man die Ionisation durch Zugabe eines Überschusses der komplexbildenden Säure, dann wird kaum etwas resorbiert (LINTZEL).

Die *komplexen Verbindungen mit organisch gebundenem Eisen* interessieren in diesem Zusammenhang besonders, gehören hierher doch das Hämoglobin und große Teile des Nahrungseisens. Diese enthalten Eiweiß, durch das die Komplexität gegeben ist. Das Eiweiß wird im Verdauungstrakt abgebaut. Durch diesen Vorgang kann das gebundene Eisen freigegeben werden, wie es auch durch eine Reihe von Untersuchungen nachgewiesen worden ist. SCHIROKAUER fand zuerst, daß die Säure im Magen das Eisen aus Eisenverbindungen als Ion abspaltet. ABDERHALDEN und HANSLIAN unterwarfen Pferdefleisch der Pankreatinverdauung und konnten dann freies Eisen nachweisen. Besonders aufschlußreich sind die Versuche von REIMANN und FRITSCH, die Magensaft auf Leber einwirken ließen und nachwiesen, daß Eisen, und zwar vorwiegend Ferriionen, aus der Lebersubstanz herausgelöst werden. Nach ihren Versuchsergebnissen kommt es dabei auf das Zusammenwirken der Fermente mit der Salzsäure an; je saurer der Magensaft ist, desto mehr Eisen wird gelöst. Demnach spaltet ein achylischer, anacider Magensaft wenig Eisen ab. Das Nahrungseisen wird also auch, um resorbiert werden zu können, zu Ferrosalzen abgebaut. Zum Nachweis der Bildung von Ferriionen gab LINTZEL die Reaktion mit  $\alpha$ - $\alpha$ -Dipyridil an, das mit Ferriionen eine rote Komplexverbindung bildet. Er gab Ratten zum Futter dieses Reagens und sah 1—2 Stunden später im Magen eine rote Färbung. Sehr interessant in diesem Zusammenhang ist auch die Frage, ob aus dem Blut Eisen gelöst wird. BARKAN und auch LINTZEL fanden nur eine geringe Eisenabspaltung. Auch Zusatz von Pankreatin änderte kaum etwas an dem Ergebnis. BARKAN stellte, wie oben bereits angeführt, fest, daß bei Einwirkung von Salzsäure allein sehr schnell etwa 5—6% des vorhandenen Hämoglobineisens abgespalten werden. Durch Pepsin und Pankreatin und auch durch längere Einwirkung der Salzsäure wurde die Abspaltung in keiner Weise beeinflußt. Wegen dieser Ergebnisse kam BARKAN zu dem Schluß, daß das Eisen nicht aus dem Blutfarbstoff stammt, und bezeichnete es als das „leicht abspaltbare Bluteisen“. Das *Hämoglobin hat demnach als Eisenquelle für den Organismus keine Bedeutung*.

Nach diesem Stand der Eisenforschung in der Resorptionsfrage sind Ferrosalze, und zwar in erster Linie das Ferrochlorid, für die Resorption die geeignetsten. Eine mögliche *aktive Zelleistung* war dabei vollkommen außer acht gelassen

worden. Wenn auch, wie im einzelnen ausgeführt wurde, auf histochemischem Wege Eisen in den Zellen des Magens und Darms gefunden und die Resorption an diese Stelle verlegt worden war (QUINCKE und HOCHHAUS, TARTAKOWSKI u. a.), so war dabei eine aktive Zelleistung kaum erwähnt worden. BARKAN hatte allerdings darauf hingewiesen, daß die Eisenablagerungen, die man nach der Literatur in Darmepithelien nach Verfütterung von Blutfarbstoffpräparaten gefunden hatte, möglicherweise auf eine spezifische Fähigkeit der Darmzellen hindeuten. LINTZEL prüfte unter Verwendung physiologischer Eisenmengen in umfangreichen Untersuchungen Resorption und Retention. Er kam dabei zu dem Ergebnis, daß es einen Mechanismus geben müsse, der den Organismus vor einer Eisenüberschwemmung bewahrt. Er konnte zeigen, daß bei Zufuhr einer konstanten Eisenmenge sehr bald die gleiche Menge täglich ausgeschieden wird; bei Variationen derselben stellte sich stets wieder ein entsprechendes Gleichgewicht ein. Der Organismus paßte sich also sehr schnell einer großen wie auch einer kleinen Eisenzufuhr an. Daß so geringe Mengen, wie wenige Milligramm, aufgenommen und bei einem täglichen inneren Eisenumsatz, der nach den Untersuchungen über die Gallenfarbstoffausscheidung 40 mg beträgt, sofort wieder ausgeschieden würden, war kaum anzunehmen. Bei einmaliger großer Eisenzufuhr war die Retention ziemlich konstant und betrug ungefähr immer 15 mg. Diese Erscheinung war nur so zu erklären, daß bei einer so plötzlichen Eisenzufuhr der Organismus zunächst Eisen retiniert, daß er aber dann über einen Mechanismus verfügt, der eine weitere Aufnahme verhütet und den Organismus vor einer Eisenüberschwemmung bewahrt. THOENES und ASCHAFFENBURG kamen experimentell zu ähnlichen Ergebnissen. Sie konnten durch lange Medikation von Eisen weder beim Säugling noch beim Tier eine über die Norm hinausgehende Steigerung des Serumeisens erreichen.

HEILMEYER und KOCH prüften die Resorptionsfrage unter Verwendung der von HEILMEYER und PLÖTNER angegebenen Methode der Serumeisenbestimmung. Sie gaben den Versuchspersonen morgens nüchtern 1 g Ferrum reductum und bestimmten den Serumeisen Spiegel vor Beginn des Versuchs und nach 2, 4 und 6 Stunden. Während dieser Zeit bekamen die Patienten nur etwas Tee und Zwieback. Sie konnten in Übereinstimmung mit REIMANN, HAHN, BALL, LAWRENCE und WHIPPLE zeigen, daß die Eisenresorption weitgehendst von dem Bedarf abhängt. Bei ausgeglichenem Eisenbestand war sie viel niedriger als beim Vorliegen eines Eisenmangelzustandes. Auch fanden sie eine deutliche Beeinflussung durch die Salzsäure. Sie sahen aber die Salzsäure nicht als den allein ausschlaggebenden Faktor an. Sie nahmen einen Regulationsmechanismus an, der die Eisenaufnahme in Abhängigkeit von dem Bedarf steuert.

HAHN, BALL, LAWRENCE und WHIPPLE kamen, wie schon erwähnt, zu den gleichen Ergebnissen. Sie bedienten sich einer vollkommen neuartigen und sehr instruktiven Methode. An eisengesättigte und an eisenhungrige Hunde verfütterten sie künstlich radioaktiv gemachtes Eisen, das sehr leicht in den Organen nachzuweisen war. Dabei fanden sie nur bei eisenhungrigen Tieren eine nennenswerte Resorption.

*Nach dem heutigen Stande der Eisenresorptionsfrage ist demnach eine spezifische Zelleistung der wesentlichste Faktor.* Diese kann, wie wir schon sahen, bei verschiedenen Erkrankungen gestört sein, wie z. B. bei der essentiellen hypo-

chromen Anämie und wie wir später bei der Perniciosa noch sehen werden. Diese Störungen sind bei den genannten Erkrankungen irreversibel, während sie bei der Chlorose, wie HEILMEYER zeigen konnte, durch konsequente, über lange Zeit durchgeführte Behandlung mit hohen Eisendosen weitgehend behoben werden können. Erst durch die Arbeit von HEILMEYER, der 2 Fälle von Chlorose beobachten konnte, haben wir einigen Einblick in die Pathogenese dieser Erkrankung erhalten. Bis vor wenigen Jahren war noch die Ansicht vorherrschend, daß es sich bei der Chlorose, die in den letzten Jahrzehnten außerordentlich selten geworden ist, um eine endokrine Erkrankung auf erbter konstitutioneller Basis handelt. HEILMEYER fand bei seinen Fällen enorm niedrige Serumeisenwerte und eine hochgradige Eisenresorptionsstörung, die sich charakteristischerweise durch die Eisenbehandlung außerordentlich besserte. Damit ist die Chlorose einwandfrei als Eisenmangelkrankheit erkannt, wie ja auch schon im vorigen Jahrhundert von erfahrenen Klinikern wie QUINCKE und anderen immer wieder auf die gute therapeutische Wirksamkeit von Eisenpräparaten bei diesem Leiden hingewiesen worden war. Bei dem Zustandekommen dieser Erkrankung spielen aber eine Reihe von Faktoren wie eisen- und vitaminarme Ernährung, mangelhafte Füllung der Eisendepots bei der Geburt, erhöhter Eisenbedarf durch das Wachstum und Einsetzen der Menstruation eine Rolle. Dazu kommt als wichtigster Faktor die Eisenresorptionsstörung, die wahrscheinlich auf dem Boden einer neurogenen Dysfunktion zustande kommt, welche auch in der Motorik des Magens im Sinne einer Atonie und Ptose zum Ausdruck kommt, die ebenfalls durch die Behandlung gebessert wird. Das Ziel der Therapie muß die Durchbrechung des Circulus vitiosus sein, der in dem mangelhaften Eisenbestand des Körpers und der damit verbundenen Eisenmangeladynamie liegt, die wieder die Eisenresorption sehr ungünstig beeinflußt. Dieses kann durch konsequente, über Monate fortgeführte Behandlung mit großen Eisendosen erreicht werden.

HEILMEYER und PLÖTNER geben an, daß der Unterschied in der Höhe des Serumeisenspiegels zwischen Männern und Frauen durch die Blutverluste bei der Menstruation bedingt sei und daß nach dem Eintreten des Klimakteriums eine Angleichung erfolgt. Dies mag in vielen Fällen richtig sein. Nicht selten findet man aber gerade bei Frauen und, wenn auch seltener, bei Männern im Alter erniedrigte Serumeisenwerte. Hier muß man wohl annehmen, daß bei sonst gleichen äußeren Bedingungen eine Verminderung der Resorptionsleistung im Laufe des Lebens eingetreten ist, die in ausgeprägten Fällen dann zum Bilde der essentiellen hypochromen Anämie führt.

Durch diese neuen Forschungsergebnisse über das Zustandekommen der Eisenresorption könnte man leicht den Eindruck gewinnen, daß die von STARKENSTEIN und vielen anderen in umfangreichen Untersuchungen gewonnenen Anschauungen nicht mehr voll zu Recht bestehen. Allerdings war in der Tat lange die Meinung vorherrschend, daß die Eisenresorption allein von den in ihren Arbeiten aufgezeigten Faktoren abhängig ist. Nach dem heutigen Stande kommen diesen aber nur begünstigende Eigenschaften zu. HEILMEYER zeigte, wie durch *Zugabe von Vitamin C die Resorption wesentlich gefördert* werden kann. So erklärt sich auch die günstige Wirkung von Äpfeln bei Blutarmut, die schon seit alters her bekannt ist. Man hat sogar Äpfel gegeben, in die man rostige

Nägel gesteckt hatte. Das Eisen ist in Äpfeln in Form von Ferrosalzen vorhanden und hinzu kommt die die Resorption fördernde Wirkung des Vitamins C. Andererseits konnte die Resorption durch Beigabe von Citronensäure, einer komplex bildenden Säure, die zur Bildung einer komplexen Eisenverbindung führt, weit gehend unterdrückt werden, was auch schon STARKENSTEIN behauptet hatte. Ähnliches gilt für die Magensalzsäure, der man auch eine ausschlaggebend Bedeutung zugemessen hatte. Auch sie fördert nur die Resorption. So fanden HITZENBERGER und BLUMENCRON bei Hypersekretion des Magens, besonders bei Ulcus duodeni-Kranken, eine Erhöhung des Serumeisenspiegels mit einem Mittelwert von 188  $\gamma\%$ . Es ist aber nicht so, daß die Anwesenheit von Salzsäure unbedingt eine gute Resorption gewährleistet, was folgender Fall zeigt, den zu beobachten wir Gelegenheit hatten.

B., Rudolf, 41 Jahre alt. Klinikaufnahme am 31. 5. 39.

Patient leidet an einer Bleivergiftung. Er arbeitet in einer Edelsteinschleiferei, wo er zuletzt bleihaltige Emailen pulverisierte. 1936 bekam er zum erstenmal Darmkoliken und starke Stuhlverstopfung. Nach einem halben Jahr wiederholten sich diese Erscheinungen. Zu gleich bemerkte er eine zunehmende Müdigkeit und eine Lähmung besonders im linken Arm. Damals soll er schon zu wenig Blutfarbstoff gehabt haben und bekam deswegen Eisenarsen. Die linke Hand konnte er nicht mehr zu seiner gewohnten Arbeit gebrauchen. Zeitweilig traten immer wieder Beschwerden von seiten des Darmes auf.

Bei der Aufnahme fand sich eine linksseitige Ulnaris- und Medianusparese mit Atrophie und außerdem rechts eine geringe Beteiligung des Ulnaris. Ein Bleisaum war nicht vorhanden. Im Blutaussstrich fanden sich basophil getüpfelte Erythrocyten und im Sternalmark eine starke Vermehrung der Normoblasten und zahlreichere basophil punktierte Erythrocyten als im Blut. Sonstiges Blutbild war bei der Aufnahme: Hämoglobin = 50%, Erythrocyten = 2,44 Millionen, Leukocyten 13400. Differentialblutbild: Eosinophile 2%, Stäbkernige 1%, Segmentkernige 52%, Lymphocyten 42%, Monocyten 3%. Fraktionierte Magensaftausheberung:

	Freie HCl	Gesamtacidität
Nüchtern . . . . .	+30	+50
20 Minuten nach Bouillon . . . . .	+35	+65
30 „ „ „ . . . . .	+50	+72
40 „ „ „ . . . . .	+60	+90
50 „ „ „ . . . . .	+55	+80
60 „ „ „ . . . . .	+30	+65

Der Eisenresorptionsversuch mit 1 g Ferrum reductum ergab folgende Werte:

Serumeisen in  $\gamma\%$ .

Nüchtern . . 56  $\gamma\%$ , 2 Std. . . 64  $\gamma\%$ , 4 Std. . . 59  $\gamma\%$ , 6 Std. . . 68  $\gamma\%$ .

Wahrscheinlich ist in diesem Fall die Eisenresorptionsstörung auf die Bleiintoxikation zurückzuführen, da bei Bleivergiftungen Störungen im Bereich des Magen-Darmkanals häufig sind. Jedenfalls liegt keine Knochenmarksschädigung vor, da die Anämie durch die bestehende Erniedrigung des Serumeisenspiegels hinreichend geklärt ist.

An dieser Stelle möchten wir auch kurz auf die *Wirkungsweise der Bluttransfusionen* eingehen. In allen Veröffentlichungen wird unseres Erachtens die Frage des reinen Blutersatzes und die Funktion der Erythrocyten als Sauerstoffüberträger zu sehr in den Vordergrund geschoben. Man liest die widersprechendsten Angaben über die Lebensdauer der so übertragenen Erythrocyten. Dabei wird die Bedeutung des übertragenen verwertbaren Eisens zu sehr ver-

nachlässigt, die unserer Ansicht nach bei hypochromen Anämien die Hauptrolle spielt, während die Fähigkeit der Erythrocyten, den Sauerstoff zu übertragen, doch nur bei hochgradig anämischen Zuständen mit starker Dyspnoe eine Bedeutung hat. Das Serumeisen kann dabei vom Empfänger sofort verwertet werden. Hinzu kommen dann die erheblich größeren Eisenmengen, die durch den allmählichen Zerfall der transfundierten Erythrocyten frei werden. Vor einiger Zeit ist eine sehr aufschlußreiche Arbeit von WILDEGANS und KRÖNING erschienen. Beide Autoren haben das rote und weiße Blutbild nach Transfusionen genau verfolgt. Nach ihrer Ansicht wirken das Fremdblut und seine Abbauprodukte „anpeitschend, belebend, roborierend und vielleicht auch ernährend“. Der 4. und 6. Tag nach der Bluttransfusion wird als der Zeitpunkt angesehen, wo die Reizwirkung voll zur Geltung kommt. Als Beweis führen sie das Verhalten der Vitalgranulierten (Reticulocyten) an, die nach ihren Untersuchungen in Übereinstimmung mit anderen Autoren vom 2. bis 4. Tag nach der Transfusion deutlich ansteigen, sich dann einige Tage auf derselben Höhe halten und danach wieder absinken. Genau dieselbe Beobachtung kann man bei reiner Eisenmedikation machen. Wir möchten daher den Wert der Bluttransfusion bei hypochromen Anämien, bei Eisenmangelanämien, doch zur Hauptsache in der Übertragung des verwertbaren Eisens sehen. Selbstverständlich ist eine gewisse Reizwirkung nicht vollkommen zu leugnen, auf die auch andere Erscheinungen hindeuten; ihr ist aber nur eine geringere Bedeutung zuzumessen.

#### IV. Das Verhalten des Serumeisenspiegels bei Tumoren.

Auf die Veränderungen des *Serumeisenspiegels bei Tumoren* haben als erste HEILMEYER und PLÖTNER hingewiesen. Brauchbare Ergebnisse anderer Untersucher sind bisher nicht bekanntgeworden. GUTHMANN und Mitarbeiter wollten bei Carcinomen trotz bestehender Anämie erhöhte Serumeisenwerte gefunden haben. Es ist eine allgemeine ärztliche Erfahrungstatsache, daß im Verlaufe von malignen Tumoren allmählich hochgradige sekundäre Anämien auftreten. In sehr vielen Fällen können diese beim Sitz im Magen-Darmkanal auf begleitende Blutungen zurückgeführt werden. Es blieb aber immer noch ein großer Teil übrig, bei dem nicht eine derartige Erklärung gefunden werden konnte. In solchen Fällen half man sich und sprach von toxischer Knochenmarksschädigung.

In umstehender Tabelle ist eine Reihe von Fällen von Tumoren mit den entsprechenden Blut- und Serumeisenwerten aufgeführt. Man sieht ohne weiteres, daß bei allen eine *starke Erniedrigung des Serumeisenspiegels* vorhanden ist, obgleich zum Teil die Werte für Hämoglobin und Erythrocyten noch normal sind. Besonders aufschlußreich sind diejenigen, bei denen mit Sicherheit keine Blutungen aufgetreten sind wie bei den Lungentumoren. Gerade diese zeigen uns, daß irgendwelche andere Ursachen gesucht werden müssen. Wahrscheinlich liegen hier die Verhältnisse ähnlich so wie bei den Infektanämien, auf die wir später noch eingehen werden. Durch den Tumor wird ein erhöhter Eisenbedarf hervorgerufen, der befriedigt werden muß. Es kommt dabei zu einer Umkehrung der bei Gesunden vorliegenden Verhältnisse. Wie wir schon dargelegt haben, sorgt bei Gesunden der Organismus immer an erster Stelle für ein normales Blutbild, und erst in zweiter Linie wird Eisen für die Füllung der Depots und für andere Zwecke bereitgestellt. Bei Tumoren hingegen kommt es zu einer

Name	Diagnose	Blutbefund	Serumeisenwert
1. H., Adolf, 63 Jahre . . .	Magencarcinom	Hgb. = 70 % Ery. = 4,4 Mill.	53 γ %
2. W., Marie, 40 Jahre . . .	Magencarcinom	Hgb. = 60 % Ery. = 3,26 Mill.	32 γ %
3. K., Elisabeth, 66 Jahre . .	Magencarcinom	Hgb. = 20 % Ery. = 2,16 Mill.	39 γ %
4. H., Frieda, 36 Jahre . . .	Magencarcinom	Hgb. = 60 % Ery. = 3,68 Mill.	28 γ %
5. H., Felix, 42 Jahre . . .	Bronchialcarcinom	Hgb. = 85 % Ery. = 4,2 Mill.	18 γ %
6. U., Gustav, 33 Jahre . . .	Bronchialcarcinom	Hgb. = 72 % Ery. = 4,36 Mill.	3 γ %
7. S., Walter, 42 Jahre . . .	Bronchialcarcinom	Hgb. = 68 % Ery. = 2,5 Mill.	48 γ %
8. K., Karl, 62 Jahre . . . .	Lymphogranulomatose	Hgb. = 75 % Ery. = 3,8 Mill.	49 γ %
9. Sch., Anna, 26 Jahre . . .	Lymphogranulomatose	Hgb. = 65 % Ery. = 3,6 Mill.	43 γ %

starken Abwanderung von Eisen aus dem Blutplasma, ohne Rücksicht auf den Bedarf des Knochenmarks. Dieses führt schließlich zum Auftreten von Anämien. Auch darin zeigt sich die Malignität des Tumors. Dabei kann im Anfang das Blutbild noch vollkommen normal sein. Auch bei blutenden Magencarcinomen kann man die oft vorhandene starke Anämie bei der meistens nur kurzen Anamnese kaum auf den in der Regel doch verhältnismäßig geringen Blutverlust zurückführen. Eine sichere Erklärung ist für diese Erscheinung noch nicht gefunden. Ob es sich dabei, wie bei den Infekten, um eine gesteigerte Tätigkeit des reticulo-endothelialen Systems handelt, welches das Eisen benötigt und an sich zieht, oder ob das Carcinomgewebe selbst für seinen Aufbau entsprechend seinem raschen Wachstum einen solchen hohen Eisenbedarf hat, ist schwer zu sagen. Zu den gleichen Schlußfolgerungen waren auch HEILMEYER und PLÖTNER gekommen. Aus diesen Erscheinungen erklärt sich auch der im Gegensatz zu komplikationslosen Blutungsanämien geringe therapeutische Erfolg einer Eisenmedikation. Erst durch eine über sehr lange Zeit durchgeführte Behandlung mit großen Eisenmengen erreicht man eine Besserung des Blutbildes. — Die gleichen Erscheinungen finden wir bei der Lymphogranulomatose, von der 2 Fälle in der Tabelle mit aufgeführt wurden.

Sehr wichtig wäre es nun für die Klinik, wenn man diese aufgezeichneten Erscheinungen zur *Frühdiagnose des Carcinoms* verwenden könnte. Sehr große Kritik und Zurückhaltung muß dabei aber geübt werden. Unbedingt warnen möchten wir davor, nun bei bestehendem Tumorverdacht jede Erniedrigung des Serumeisenspiegels für die Diagnose heranzuziehen. Man kann höchstens sagen, daß in solchen Fällen ein normaler Eisenspiegel meistens gegen das Vorliegen eines solchen verwertet werden kann, aber auch das nur mit größter Vorsicht. Wie wir noch zeigen werden, muß der Tumor in der Regel schon eine gewisse Ausdehnung erreicht haben, ehe es zu einer Senkung des Serumeisenspiegels kommt. Bei langsam wachsenden und röntgenologisch nicht sicher zu klärenden Carcinomen, z. B. des Magens, kann bei gleichzeitig vorhandener Anämie das schlechte Ansprechen auf eine Eisenbehandlung wertvolle Hinweise geben. Von den zahl-

reichen von uns beobachteten Fällen möchten wir eine besonders eindrucksvolle Beobachtung herausgreifen.

W., Marie, 40 Jahre alt. Klinikaufnahme am 15. 7. 39. Patientin kam zur Aufnahme, weil sie sich schwach fühlte, an Gewicht abgenommen und unregelmäßigen Stuhlgang hatte. Sie verspürte manchmal ein Brennen in der Magengegend und hatte saures Aufstoßen. Auch hatte sie öfters erbrochen; das Erbrochene war aber nie schwarz gefärbt gewesen. In der letzten Zeit war ihr aufgefallen, daß der Stuhl gelegentlich ganz schwarz ausgesehen habe. Bei einer im Februar 1939 anderswo vorgenommenen Röntgenuntersuchung des Magens war angeblich nichts gefunden worden.

Die Patientin befand sich in einem mäßigen Ernährungszustand. Die Blutwerte waren folgende: Hgb. = 50%, Erythrocyten = 3,6 Millionen, Leukocyten 3200, und das Ergebnis der Benzidinprobe im Stuhl wechselnd. Bei der fraktionierten Magenaussheberung fanden sich normale Säurewerte. Die erste röntgenologische Magenuntersuchung am 18. 7. 39 ergab keinen sicheren Befund. Erst bei einer Kontrolle am 3. 8. 39 fand sich ein *Antrumcarcinom mit Stenoseerscheinungen*. In der Chirurgischen Klinik wurde daraufhin eine Resektion nach BILLROTH II vorgenommen.

Die erste Serumeisenbestimmung bei der Patientin ergab den immerhin stark erniedrigten Wert von 32%. Bei dem Resorptionsversuch mit 1 g Ferrum reductum unter den schon geschilderten Bedingungen wurde ein ausgezeichnetes Ergebnis erzielt:

Nüchtern . . 32%, 2 Std. . . 133%, 4 Std. . . 163%, 6 Std. . . 329%.

Nach diesem Ergebnis mußte unbedingt angenommen werden, daß die Frau das Nahrungseisen ausgezeichnet ausnützte, so daß das Zustandekommen der Anämie vollkommen unklar war und sich daher der Verdacht auf das Vorliegen eines Tumors verstärkte, der dann auch bei einer zweiten Röntgenuntersuchung sicher diagnostiziert wurde. Wir behielten die Frau weiter in unserer ambulanten Beobachtung und konnten eine allmähliche Normalisierung des Blutbildes und des Serumeisenspiegels feststellen, ohne daß ein Eisenpräparat gegeben wurde. In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Werte ausgeführt:

Bei einer Kontroll-  
durchleuchtung am  
18. 4. 40 wurde schon  
wiederein Weiterwach-  
sen des Carcinoms im  
Magenstumpf gefun-  
den, obgleich, wie aus  
der Tabelle hervor-

Datum	Blutbild	Eisenspiegel
18. 7. 39	Hgb. = 50% Ery. = 3,6 Mill.	32%
<i>Operation</i>		
12. 9. 39	Hgb. = 65% Ery. = 4,16 Mill.	51%
23. 11. 39	Hgb. = 68% Ery. = 4,00 Mill.	77%
18. 4. 40	Hgb. = 70% Ery. = 4,5 Mill.	106%

geht, der Serumeisenwert noch vollkommen normal war. Wir sehen darin eine Bestätigung unserer Auffassung, daß der Tumor erst eine gewisse Ausdehnung erreichen muß, ehe es zu einer Senkung des Serumeisenspiegels kommt. Andererseits hatte uns in diesem Fall umgekehrt das Ergebnis des Resorptionsversuches darauf hingewiesen, daß höchstwahrscheinlich ein Tumor als Ursache des ganzen Krankheitsbildes vorhanden sein mußte, weil sonst das Zustandekommen der Anämie unerklärlich gewesen wäre.

## V. Die Beeinflussung des Serumeisenspiegels durch Infekte.

Schon bei der Besprechung der Ergebnisse der Serumeisenbestimmungen bei den Tumoren haben wir erwähnt, daß bei den Infekten ähnliche Verhältnisse vorliegen, die zur Entstehung hypochromer Anämien führen. Auch hier deckten

erst systematisch ausgeführte Serumeisenbestimmungen die wahren Ursachen für das Auftreten von Anämien im Verlauf von chronischen Infektionskrankheiten auf. Die bisher angenommenen Erklärungsmöglichkeiten, wie lange bestehende Appetitlosigkeit und schlechte Ausnützung der zugeführten Nahrungsmittel wegen bestehender Magen-Darm-Erscheinungen, befriedigten in keiner Weise. Auch die Annahme einer toxischen Schädigung des Knochenmarks mit Einführung des Begriffes der toxischen Anämie war zur Erklärung nicht ausreichend und verbarg nur die eigene Unkenntnis über das Wesen dieses Vorganges.

LOCKE, MAIN und ROSBASH konnten bei Pferden nach Injektion von Diphtherie- und Tetanustoxin eine Senkung des Serumeisenspiegels erzielen. THOENES und ASCHAFFENBURG sahen bei Infektionen eine Senkung des Eisenspiegels, die aber meistens nur auf die ersten Tage der Krankheit beschränkt war. Bei Scharlach, Diphtherie und Masern beobachteten sie während der ersten Tage niedrige, später aber hohe Werte. Öfters bestimmten sie bei Scharlach und auch bei Masern in der Rekonvaleszenz erniedrigte Werte und glaubten irgendwelche Komplikationen als Ursache dafür annehmen zu können. Tuberkulose und unkomplizierte Keuchhustenerkrankungen beeinflussten nach ihnen den Serumeisenspiegel gar nicht oder nur wenig.

HEILMEYER und PLÖTNER haben in umfassenden Untersuchungen gezeigt, daß bei Infektionskrankheiten eine Senkung des Serumeisenspiegels vorhanden ist. Sie konnten mit größter Wahrscheinlichkeit nachweisen, daß die Ursache für diese Erscheinung in einer mit der Abwehr zusammenhängenden gesteigerten Tätigkeit des reticuloendothelialen Systems zu suchen ist. Das reticuloendotheliale System benötigt das Eisen für die Infektabwehr und entzieht es der Blutbildung. So wandert auch intravenös zugeführtes Eisen viel schneller aus der Blutbahn ab als bei Gesunden. Eine Hemmung der Blutmauserungsfunktion des reticuloendothelialen Systems und damit eine Verminderung der Menge des anfallenden „endogenen“ Eisens, an die THOENES und ASCHAFFENBURG glaubten, konnte von HEILMEYER widerlegt werden, der im Gegenteil eine Steigerung des Blutzerfalls bei schweren Infekten nachwies. THOENES und ASCHAFFENBURG hatten nämlich nach Speicherung des reticuloendothelialen Systems mit Elektro-Kollargol-Heyden und mit Thorotrast eine starke Senkung des Eisenspiegels gesehen. Sie führten diese auf die durch die Speicherung eingetretene Blockade des reticuloendothelialen Systems und der dadurch bedingten Bremsung der Blutmauserung zurück und glaubten nun, die Senkung des Serumeisenspiegels bei Infekten auf diese verminderte Blutmauserung beziehen zu können, eine Ansicht, die aber von HEILMEYER widerlegt wurde. Besonders sprechen die Beobachtungen bei der Malaria, bei der trotz des sehr stark gesteigerten Blutzerfalls eine Senkung des Serumeisenspiegels eintritt, gegen diese Anschauung. In jüngster Zeit konnte SCHAEFER durch Eisenbilanzversuche nachweisen, die er bei fiebernden Kindern über mehrere Wochen durchführte, daß diese während des Fiebers bei gleicher Nahrungszufuhr weniger Eisen mit dem Stuhl ausschieden als nach Abklingen des Infektes. Er schloß daraus, daß wegen des durch den Infekt erzeugten erhöhten Eisenbedarfs mehr Eisen resorbiert würde. Kurz dauernde Eisenbelastungen mit Ferrostabil führten während des Infektes zu wesentlich geringeren und flüchtigeren Serumeisenerhöhungen als bei den gleichen

Patienten einige Wochen nach Abklingen der fieberhaften Erkrankung. Diese Befunde wurden so gedeutet, daß das Eisen wohl gut resorbiert, aber wegen des erhöhten Bedarfs viel schneller der Blutbahn entzogen wird. Auch ist das Fieber nicht die Ursache dieser Erscheinungen, sondern der Infekt an sich. Wird das Fieber aus therapeutischen Erwägungen durch Pyramidon, wie es beim Typhus oft geschieht, gedrückt, so kommt es, wie wir feststellen konnten, dabei nicht zu einem Wiederanstieg des Serumeisenwertes. Jeder Vorgang, der zu einer Steigerung der Tätigkeit des reticuloendothelialen Systems führt, verursacht eben eine Senkung des Serumeisenspiegels, wie man es auch bei der Malaria und experimentell nach Pyriferinjektionen (HEILMEYER und PLÖTNER), nach Injektion von Diphtherie- und Tetanustoxin (LOCKE, MAIN und ROSBACH und THOENES und ASCHAFENBURG) und in eigenen Untersuchungen auch nach Schwefelinjektionen beobachten kann.

Mit dieser Erscheinung der Serumeiserniedrigung ist der Klinik ein neues Hilfsmittel für die Krankenbeurteilung in die Hand gegeben. Dieses ist um so wertvoller, weil es nicht auf die gleichen Ursachen zurückzuführen ist wie die Senkungsbeschleunigung und die Steigerung der Leukocytenzahl. Sie beruht nicht auf einer Änderung der Eiweißzusammensetzung des Serums, sondern stellt ein vollkommen neues Moment dar. Die Senkungsbeschleunigung und Serumeisenverminderung gehen auch in keiner Weise miteinander parallel, was man oft beobachten kann.

Während der Influenzaepidemie im Winter 1938/39 führten BÜCHMANN und HEYL systematische Serumeisenbestimmungen während des Krankheitsverlaufes bei einer großen Anzahl von Patienten durch. Zwei besonders charakteristische Verläufe entnehmen wir dieser Arbeit.

Während der Influenzaepidemie im Winter 1938/39 führten BÜCHMANN und HEYL systematische Serumeisenbestimmungen während des Krankheitsverlaufes bei einer großen Anzahl von Patienten durch. Zwei besonders charakteristische Verläufe entnehmen wir dieser Arbeit.

*Fall 1.* P. Schw., 44 Jahre alt. Patientin erkrankte plötzlich mit Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Husten, Schnupfen und Fieber bis  $39,1^{\circ}$ . An den inneren Organen kein besonderer krankhafter Befund. Es handelte sich um eine Grippe. Komplikationsloser Verlauf. Abb. 4. (Aus BÜCHMANN und HEYL, Klin. Wschr. 1939, Nr 29.)

*Fall 2.* D., Herta, 23 Jahre. In klinischer Behandlung vom 21. 2. bis 15. 4. 39. Patientin war plötzlich am 19. 2. erkrankt. Sie fühlte sich matt und abgeschlagen und hatte starke Stirnkopf- und Gliederschmerzen. Bei der Aufnahme an den inneren Organen kein besonderer krankhafter Befund. Blutbild: Hgb. = 75%, Erythrocyten = 3,4 Millionen, Leukocyten 7200. Differentialblutbild: Eos. 6%, Stabk. 6%, Segmentk. 70%, Lympho. 18%. Senkungsgeschwindigkeit nach WESTERGREEN: 32/46. Gegen Ende des Monats Februar traten Schmerzen in der linken Brustseite mit erneutem Fieberanstieg auf. Auscultatorisch geringes pleuritisches Reiben hörbar, später vereinzelte kleinblasige klingende Rasselgeräusche. Röntgenologisch wurde links infraclaviculär ein pneumonisches Infiltrat mit einem Cavum gefunden. Durch Kurzwellenbehandlung wurde im Verlaufe der nächsten Wochen der Lungenbefund zur Abheilung gebracht. Entlassung am 15. 4. 39. Abb. 5. (Aus BÜCHMANN und HEYL, Klin. Wschr. 1939, Nr 29.)

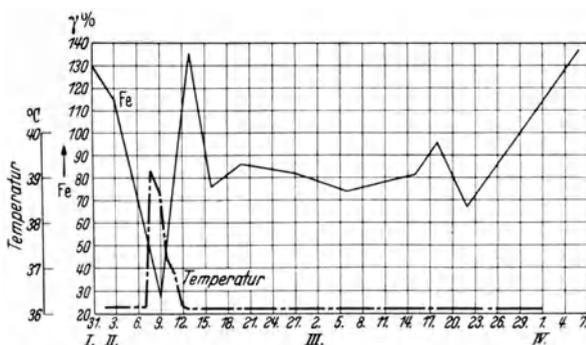


Abb. 4. (Erklärung im Text.)

Diese beiden Kurven sind in mehrfacher Hinsicht sehr aufschlußreich; einmal zeigen sie uns, wie der Infekt mit einer starken Senkung des Serumeisenspiegels einhergeht. Dabei ist die erste Kurve besonders interessant. Es handelt sich hier um eine Schwester, bei der gerade kurz vor Beginn der Erkrankung zu Versuchszwecken eine Serumeisenbestimmung gemacht worden war. Weiter zeigt uns gerade diese Kurve, wie lange der Eisenspiegel nach Überwindung der Erkrankung noch erniedrigt und labil sein kann. Die Schwester befand sich schon lange wieder im Dienst und fühlte sich subjektiv vollkommen wohl. Doch der Eisenspiegel deutete darauf hin, daß noch nicht alle Erscheinungen des Infektes trotz des subjektiven Wohlbefindens abgeklungen waren. Nun wissen wir, besonders von der Grippe, daß sie oft von einer langen Rekonvaleszenz gefolgt ist. Während dieser Zeit befindet sich das reticuloendotheliale System

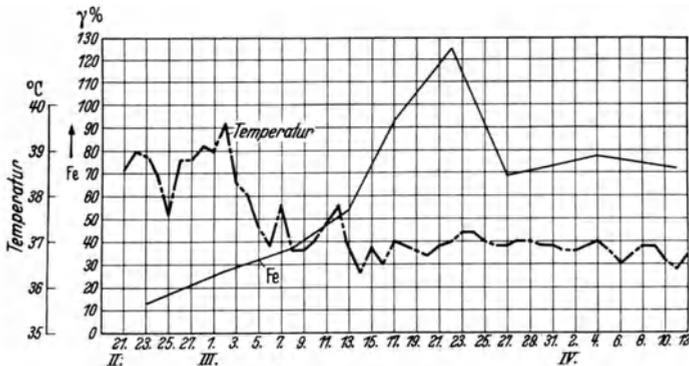


Abb. 5. (Erklärung im Text.)

noch in einem gewissen Abwehrzustand und benötigt daher noch vermehrt Eisen, das es dem Blutplasma entzieht. Etwas Ähnliches zeigt die nächste Kurve, bei der die Verhältnisse aber insofern anders liegen, als hier die Ursache der Senkung des Serumeisenspiegels in einem komplizierenden Lungenabsceß zu suchen ist. Auch hier wieder dasselbe Geschehen: erst nach vollkommenem Abklingen des Prozesses wurden im Serum wieder normale Werte bestimmt.

Wir möchten nun noch auf eine Erscheinung aufmerksam machen, die gerade diese beiden Kurven recht charakteristisch zeigen. Sofort nach Überwindung des akuten Stadiums im Krankheitsverlauf kommt es zu einem steilen Wiederanstieg des Serumeisenspiegels, der aber sofort wieder von einem erneuten Abfall gefolgt ist. Es handelt sich hier gewissermaßen um eine *überschießende Reaktion*, um eine sehr plötzliche Freigabe von Eisen aus dem reticuloendothelialen System, was gewissermaßen die ganze Eisenregulation aus dem Gleichgewicht bringt. Mit Rücksicht auf diese Vorgänge genügen bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes nach Überwindung des akuten Stadiums einmalige Bestimmungen nicht, sondern zur Erlangung einer zuverlässigen Beurteilung sind mehrere Bestimmungen an verschiedenen Tagen erforderlich.

Mit diesen Veränderungen des Serumeisengehalts sind *im Verlauf von lang dauernden Infekten auftretende Anämien* ohne weiteres als *hypochrome*, und zwar als *Eisenmanganämien* charakterisiert. *Therapeutisch* kommen daher nur gut resorbierbare Eisenpräparate in Frage. Eine erkennbare Wirkung tritt aber

erst wie bei den Tumoren nach sehr langem Gebrauch ein, da der Eisenbedarf des reticuloendothelialen Systems sehr groß ist. Oft beobachtet man, daß nach Überwindung der Krankheit das rote Blutbild sich von selbst normalisiert, weil das dann vom reticuloendothelialen System wieder freigegebene Eisen zum Blutaufbau verwendet werden kann.

Es ist nun natürlich naheliegend, unter Berücksichtigung dieser Erscheinungen zu versuchen, den Krankheitsverlauf durch Eisenmedikation günstig zu beeinflussen. WALBAUM und Mitarbeiter injizierten Metallsalze in geringen Mengen und beeinflussten damit den Infektionsablauf und die Antikörperbildung bei Versuchstieren. WOHLFEIL konnte durch prophylaktische Zufuhr von Kupfer und Eisen, besonders von Ferrosalzen, das Entstehen einer Diphtherieerkrankung hemmen.  $\frac{3}{4}$  blieben bei Behandlung mit Ferrosalzen am Leben, während von den Kontrolltieren  $\frac{3}{4}$  starben. Er glaubte durch Zufuhr von Metallen direkt auf die Fermenttätigkeit der Bakterien einwirken zu können, die gehemmt werden soll. Außerdem wird diesen Metallen auch noch eine katalytische Wirkung zugesprochen, die zu einer Stoffwechselsteigerung führt und damit zu einer Resistenzsteigerung und Erhöhung der Abwehr. HETTCHÉ kam in jüngster Zeit durch umfangreiche Versuche zu anderen Schlußfolgerungen. Er verfütterte Ferrosalze; anderen injizierte er kleine Mengen Eisen, Mangan oder Kupfer. Nach dieser Vorbehandlung, die längere Zeit durchgeführt wurde, erhielten die Tiere das Toxin (Diphtherie). Dabei zeigten die gefütterten Tiere keine Verlängerung der Lebensdauer, während diese bei den mit Eisensalzinjektionen vorbehandelten Tieren um das 3fache verlängert wurde. Ähnliche Ergebnisse erzielte er bei Verwendung von Tetanus- und Botulinustoxin. Durch entsprechende Versuchsordnung kam er zu dem Schluß, daß das Metall wie das Antitoxin nur auf das frei kreisende oder locker gebundene Toxin wirkt. Es zeigte sich weiter, daß die Menge des in Milz und Leber gespeicherten Eisens keine Rolle spielt; daß also nur das frei kreisende Eisen von Bedeutung ist. Er fand histochemisch nachweisbares Eisen nur in der Milz, und zwar war die größte Menge bei den mit Eisen injizierten Tieren vorhanden. Aus diesen ganzen Versuchen glaubte er schließen zu können, daß die Wirkung auf einer Aktivierung der Eisendepots beruht, die dazu führt, daß sehr viel freies Eisen in der Blutbahn kreist und hier die Toxine vernichtet. Bestätigt sah er diese Anschauung durch Befunde, die er nach Behandlung mit Mangan und Kupfer erheben konnte. Auch diese Tiere wiesen histologisch den gleichen Befund auf. Diese von HETTCHÉ vertretene Ansicht steht nun in gewissem Gegensatz zu der von HELMEYER und PLÖTNER, die glauben, daß das Eisen zur Abwehr vom Reticuloendothel benötigt wird. Vielleicht lassen sich aber beide Anschauungen miteinander in Einklang bringen, daß die injizierten Metalle für eine schnelle Ausschüttung des Eisens sorgen und somit dem Reticuloendothel vermehrt Eisen für die Abwehr zugeführt wird.

Wir haben nun wiederholt versucht, chronische, schleichend verlaufende Infekte mit Eisen zu behandeln; allerdings gaben wir das Eisen per os. Einen eindeutigen Erfolg haben wir bisher nicht gesehen, was mit den Befunden von HETTCHÉ übereinstimmen würde. Dazu ist aber zu sagen, daß derartige Versuche außerordentlich schwer zu beurteilen sind. Die Dinge liegen hier vielleicht ähnlich so wie bei der Vitamin C-Behandlung von Infekten. Nur große Versuchs-

reihen können uns da weiterhelfen und zu einer endgültigen Klärung des Für und Wider einer solchen Behandlung führen.

Eine gesonderte Besprechung verlangt noch die *Tuberkulose*. Gerade bei dieser Erkrankung kommt die Unterschiedlichkeit in der Bewertung der Ergebnisse der Serumeisenbestimmungen und der Blutsenkungen zum Ausdruck und besonders auch ihre Eigengesetzlichkeit, die eben, wie schon hervorgehoben wurde, in den verschiedenen Ursachen ihre Erklärung findet. Wir konnten wiederholt im Gegensatz zu HEILMEYER und PLÖTNER beobachten, daß ganz leichte frische Tuberkulosefälle, z. B. kleine Infiltrate, schon eine geringe Senkungsbeschleunigung aufwiesen, aber noch keine Serumeisenerniedrigung. Der Vergleich mit den Verhältnissen bei den Tumoren ist naheliegend. Auch der Tumor muß erst eine gewisse Ausdehnung und Größe haben, ehe Veränderungen am Serumeisengehalt eintreten. Umgekehrt gibt es bei schwersten Tuberkulosefällen enorm niedrige Serumeisenwerte bei normaler Senkung, die wohl als Ausdruck der vollkommenen Anergie zu werten ist. Als Ergebnis unserer Untersuchungen können wir in Übereinstimmung mit HEILMEYER und PLÖTNER sagen, daß ein erniedrigter Eisenspiegel bei der Tuberkulose immer als Ausdruck einer besonderen Aktivität und daher Behandlungsbedürftigkeit des tuberkulösen Prozesses zu werten ist. Andere Ursachen für eine Erniedrigung des Serumeisenspiegels wie eine begleitende wirkliche Anämie müssen selbstverständlich ausgeschlossen oder entsprechend berücksichtigt werden.

#### VI. Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Diagnose und Behandlung der perniziösen Anämie.

Sehr bedeutungsvoll und für die klinische Diagnostik außerordentlich gut verwendungsfähig sind die Ergebnisse, die bei der Untersuchung des *Serumeisenspiegels bei hämolytischen Anämien* erzielt werden. LOCKE, MAIN und ROSBASH und auch DOMINICI bestimmten bei *perniziösen Anämien erhöhte Serumeisenwerte*. ROSEN-RUNGE fand bei einem Fall einen normalen Wert. Nach HEILMEYER und PLÖTNER findet man bei unbehandelten perniziösen Anämien erhöhte oder mindestens normale Werte. Nach dem Einsetzen der Leberextraktbehandlung tritt dann sehr schnell ein starkes Absinken der Serumeisenwerte ein, das durch den durch die Regeneration hervorgerufenen großen Eisenverbrauch zu erklären ist. Zum Teil dürfte bei diesem Vorgang allerdings auch das Aufhören des gesteigerten Blutzerfalls eine Rolle spielen. Diese Erscheinungen, der erhöhte Eisenspiegel im Zusammenhang mit einer hochgradigen Anämie und das Absinken des Eisenspiegels nach Leberbehandlung, sind so charakteristisch und kommen bei keiner anderen Anämie vor, daß man darauf ohne weiteres die Diagnose einer perniziösen Anämie ohne Zuhilfenahme anderer Symptome aufbauen kann. Das geht aus der beigefügten tabellenmäßigen Zusammenfassung zahlreicher Fälle ohne weiteres hervor. Wir möchten noch besonders betonen, daß es sich bei diesen um eindeutige, durch die Sternalpunktion verifizierte Perniciosafälle handelt.

Wir hatten weiterhin Gelegenheit, einen Fall einer beginnenden perniziösen Anämie zu beobachten, der unsere Ambulanz aufsuchte. Es handelte sich um eine 60jährige Frau E., die über allgemeine Beschwerden wie Schwindelgefühl, Ohnmacht, Kopfschmerzen, Herzklopfen usw. klagte. Es bestand eine histamin-

Name	Blutbild	Eisenspiegel	
		vor Behandlung	nach Behandlung
1. B., Anna, 47 Jahre	Hgb. = 35 % Ery. = 1,5 Mill.	20. 11. 39 200 $\gamma$ %	21. 11. 39 52 $\gamma$ %
2. A., Philipp, 36 Jahre	Hgb. = 40 % Ery. = 1,05 Mill.	15. 2. 40 209 $\gamma$ %	19. 2. 40 27 $\gamma$ %
3. B., Anna, 55 Jahre	Hgb. = 50 % Ery. = 2,12 Mill.	29. 2. 40 203 $\gamma$ %	4. 3. 40 13 $\gamma$ %
4. S., Rosa, 36 Jahre	Hgb. = 40 % Ery. = 2,0 Mill.	29. 2. 40 120 $\gamma$ %	4. 3. 40 8 $\gamma$ %
5. T., Nicolaus, 69 J.	Hgb. = 30 % Ery. = 1,09 Mill.	21. 6. 39 147 $\gamma$ %	26. 6. 39 16 $\gamma$ %
6. K., Maria, 63 Jahre	Hgb. = 32 % Ery. = 600000	20. 11. 39 141 $\gamma$ %	21. 11. 39 58 $\gamma$ %
7. H., Sofie, 25 Jahre	Hgb. = 10 % Ery. = 720000	8. 6. 39 255 $\gamma$ %	12. 6. 39 131 $\gamma$ %
8. B., Anna, 58 Jahre	Hgb. = 23 % Ery. = 890000	23. 6. 39 110 $\gamma$ %	26. 6. 39 21 $\gamma$ %
9. S., Anna, 72 Jahre	Hgb. = 35 % Ery. = 1,5 Mill.	8. 9. 38 104 $\gamma$ %	12. 9. 38 60 $\gamma$ %
10. H., Emma, 43 Jahre	Hgb. = 35 % Ery. = 1,28 Mill.	21. 3. 39 148 $\gamma$ %	24. 3. 39 47 $\gamma$ %

refraktäre Achylie; die Blutwerte waren: Hgb. = 65%, Erythrocyten = 2,4 Millionen, Färbeindex = 1,35. Keine Zeichen einer funikulären Myelose. Es konnte sich demnach um eine perniziöse Anämie handeln. Unbedingt sicher war die Diagnose aber nicht. Die Eisenbestimmung am 14. 9. 39 ergab den Wert von 118  $\gamma$ %. Bei weiteren Kontrollen wurden folgende Werte gefunden: am 12. 10. 39: 148  $\gamma$ %, am 22. 11. 39: 184  $\gamma$ %. Damit war die Diagnose so gut wie sicher. An diesen Eisenwerten kann man sehr gut das allmähliche Hervortreten des hämolytischen Charakters der Anämie und die zunehmende Eisenstauung im Blutplasma verfolgen. Am 23. 11. und am 24. 11. erhielt sie nun je 5 ccm Campolon. Die Eisenbestimmung am 27. 11. ergab das erwartete Absinken, nämlich einen Wert von 93  $\gamma$ %. Mit diesem Wert war nach obigen Ausführungen die Diagnose absolut gesichert, die dann auch durch den weiteren Behandlungserfolg noch bestätigt wurde.

Einen ähnlichen Fall konnten wir im Juni 1939 beobachten, der anzeigt, ein wie feiner Indicator für die Erkennung der Behandlungsbedürftigkeit einer Perniciosa die Eisenbestimmung ist.

Der 74jährige Patient Sch., Peter, von dem bekannt war, daß er an einer perniziösen Anämie litt, kam zu einer Nachuntersuchung in die Klinik. Er hatte in den letzten Jahren immer 2—3 mal wöchentlich  $\frac{1}{2}$  Pfund rohe Leber gegessen. Die Blutwerte waren folgende: Hgb. = 90%, Erythrocyten = 2,9 Millionen, Färbeindex = 1,55. Abgesehen von einer starken Erhöhung des Färbeindexes waren die Werte ziemlich unverdächtig, wenigstens nicht so, daß man aus ihnen die absolute Behandlungsbedürftigkeit, d. h. die „Dekompensation“ der Perniciosa ablesen würde. Bei der Eisenbestimmung wurde nun der sicher erhöhte Wert von 184  $\gamma$ % gefunden, der deutlich auf eine verstärkte Hämolyse hinwies. Wir begannen daraufhin mit der Campolonbehandlung, und die 5 Tage später wiederholte Eisenbestimmung ergab den erwarteten abgesunkenen Wert von 118  $\gamma$ %.

In solchen Fällen, die recht häufig und gerade in ihrer Beurteilung anlässlich ambulanter Nachuntersuchungen sehr schwierig sind, kann die Eisenbestimmung

von unschätzbarem Wert sein. Wir haben kein zuverlässiges Mittel, das uns den Beginn einer Dekompensation bei einer perniziösen Anämie anzeigt. Auch sehen wir aus diesen Fällen, daß die einfache Hämoglobinbestimmung und die Würdigung des Allgemeinzustandes, die von KOCH und DENNIG als ausreichend bezeichnet werden, in keiner Weise genügen. Damit kann der Beginn einer erneuten Dekompensation nicht erfaßt werden; dasselbe gilt von der Anlegung von PRICE-JONESSchen Kurven und dem Auftreten von Urobilinogen im Urin, worauf BECKERT besonderen Wert legt. Gerade diese letzte Erscheinung ist nach unseren Erfahrungen ein sehr unsicheres Symptom.

Die Angaben über die Menge des zu gebenden Leberextraktes schwanken sehr erheblich. Einig sind sich alle Autoren darin, daß Rohleber abzulehnen ist, da die regelmäßige Einnahme an dem Widerwillen der Patienten scheitert und auch mit sehr erheblichen Kosten verbunden ist. Betont wird von fast allen Autoren, daß die Behandlung sehr individuell sein muß und daß die erforderliche Leberpräparatmenge für jeden Patienten verschieden ist. Von neuerlichen Arbeiten erwähne ich DENNIG, der durchschnittlich alle 3 Wochen 2 ccm eines Leberextraktes injiziert. KOCH gibt jeden Monat 2 ccm Pernaemyl forte und BECKERT durchschnittlich alle 3—6 Wochen 5 ccm Campolon oder 2 ccm Pernaemyl forte. Wir beobachten in unserer Ambulanz seit langer Zeit eine Reihe von Perniciosapatienten, bei denen wir die Kontrolle unter Zuhilfenahme der Serumeisenbestimmung nach den oben aufgezeigten Grundsätzen vornehmen. Gleichbleibende Serumeisenwerte deuten auf einen ausgeglichenen Blutstatus hin. Bei unseren Beobachtungen, die noch ihren Fortgang nehmen, kommen wir auf wesentlich größere Zeiträume als die von den erwähnten Autoren angegebenen. Einige konnten wir bei Mengen von nur 2 ccm Campolon über 3—4 Monate kompensiert halten. Hervorheben möchten wir aber auch, daß man streng individuell vorgehen und jeden Schematismus vermeiden muß.

Durch die *Serumeisenbestimmung* ist uns auch ein Mittel in die Hand gegeben, um die *Wirksamkeit verschiedener Leberpräparate zu prüfen*, für die es bisher keine brauchbare Methode gab. Man muß dazu nur den Zeitraum feststellen, in dem ein Patient gerade bei Anwendung eines Mittels kompensiert bleibt. Wird dann das Präparat gewechselt und tritt Dekompensation ein, oder kann der Zeitraum zwischen den einzelnen Injektionen noch verlängert werden, dann kann man mit den dadurch gewonnenen Ergebnissen eindeutig etwas über die Güte des betreffenden Präparates aussagen. Natürlich müssen bei solchen Überlegungen auch die Menge und der Preis des Extraktes berücksichtigt werden.

Recht aufschlußreich ist auch die *Verfolgung der zeitlichen Änderung der Eisen-, Bilirubin-, Reticulocyten-, Hämoglobin- und Erythrocytenwerte*. Wir haben bei 2 Patientinnen täglich diese Bestimmungen ausgeführt und sie kurvenmäßig zur Darstellung gebracht. Es wird zuwenig berücksichtigt, daß man bei jeder dekompensierten perniziösen Anämie auch leicht erhöhte Bilirubinwerte im Blutserum findet, eine Tatsache, die man sehr gut zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen Anämien verwerten kann. Werte über 0,70—0,80 mg % sprechen bei hochgradigen Anämien in den meisten Fällen für eine perniziöse Anämie. Durch die Behandlung wird ebenfalls der Bilirubingehalt sehr schnell gesenkt und normalisiert.

B., Anna, 47 Jahre alt. Patientin kam zur Aufnahme, weil sie seit etwa 3 Wochen an Müdigkeit, Mattigkeit und Kurzatmigkeit, besonders bei Anstrengungen litt. Abends sei eine Anschwellung beider Beine vorhanden, die am Morgen wieder verschwunden sei.

Die Patientin hatte eine leicht gelbliche Hautfarbe. Ödeme waren an beiden Beinen vorhanden. Der Babinski war rechts positiv. Fraktionierte Magenausheberung: Histaminrefraktäre Achylie. Blutwerte: Hgb.= 37%, Erythrocyten= 1,3 Millionen, Färbeindex= 1,42,

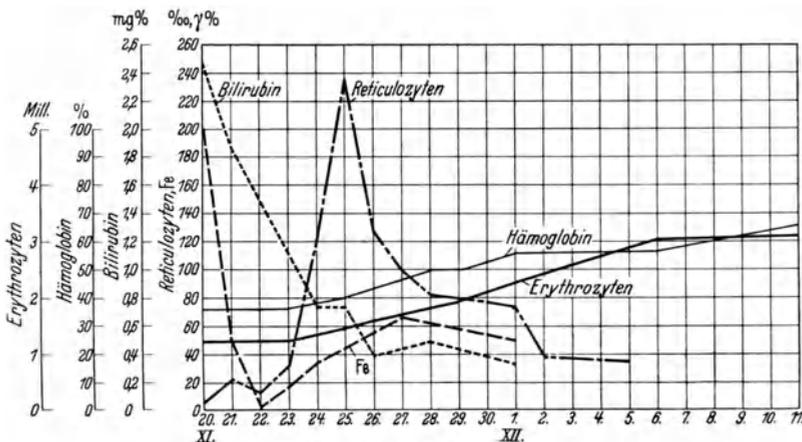


Abb. 6. (Erklärung im Text.)

Leukocyten = 3800. Differentialblutbild: Eos. 3%, Jugendl. 5%, Stabk. 5%, Segmentk. 55%, Lympho. 30%, Mono. 2%. Bilirubin im Serum 2,50 mg% (Abb. 6).

K., Maria, 63 Jahre alt. Die Kranke klagte über starke Kurzatmigkeit und fühlte sich dauernd sehr müde und schlapp.

Die Hautfarbe war etwas gelblich. Zeichen einer funikulären Myelose waren nicht zu finden. Die Blutwerte bei der Aufnahme waren folgende: Hgb.= 32%, Erythrocyten

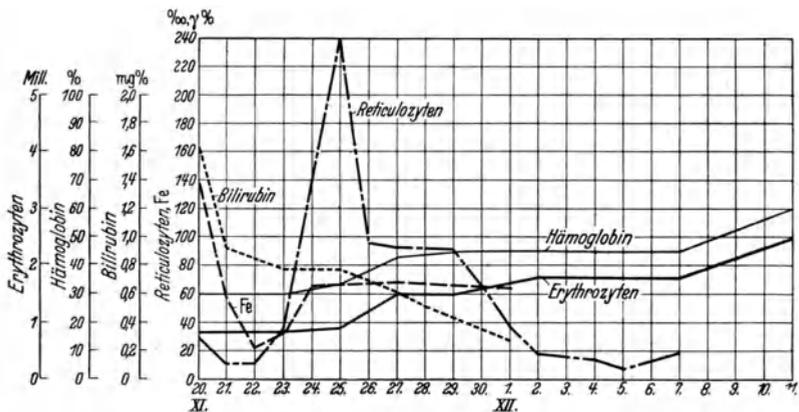


Abb. 7. (Erklärung im Text.)

= 600000, Leukocyten = 4400. Differentialblutbild: Eos. 2%, Stabk. 4%, Segmentk. 51%, Lympho. 41%, Mono. 2% (Abb. 7).

Beide systematisch verfolgte Heilungsverläufe zeigen, daß schon am nächsten Tag nach der 1. Leberinjektion (in der ersten Zeit wurde täglich 4 ccm Campolon gegeben) die Umstellung von der megaloblastischen auf die normoblastische Blutbildung mit dem sofort einsetzenden Eisenverbrauch und der damit ver-

bundenen Senkung des Eisenspiegels eintritt. Ebenfalls sinkt der Bilirubinwert ab, nur nicht in demselben starken Ausmaß. Die Reticulocytenkrise setzt am 4. bzw. 5. Tag ein und erreicht die höchsten Werte am 4. bis 6. Tag. Erst damit kommt es zu einem langsamen Anstieg der Werte für Hämoglobin und Erythrocyten. Frühestens tritt also erst nach etwa 6—7 Tagen ein Ansteigen des Hämoglobingehaltes und der Erythrocytenzahlen ein, was sehr oft nicht bedacht wird. Vielfach wird schon sofort nach dem Beginn der Leberbehandlung ein Ansteigen des Hämoglobins und der Erythrocytenwerte erwartet. Der 1. Fall war noch klinisch insofern recht interessant, weil die Patientin gerade 9 Monate vorher wegen einer Grippe stationär behandelt worden war. Damals war ein positiver Babinski rechts gefunden worden. Sonst waren keine Zeichen einer funikulären Myelose vorhanden. Auch war das Blutbild noch vollkommen normal, so daß an eine Perniciosa nicht gedacht worden war. Erst 9 Monate später kam sie mit dem typischen Perniciosablutbild zur Aufnahme. Dieser Fall gehört also zu den doch relativ seltenen Fällen, bei denen als erstes die funikuläre Myelose auftritt, ehe eine Anämie vorhanden ist. Besonders interessant war nun, daß durch eine energische Campolonbehandlung nicht nur das Blutbild wieder normalisiert, sondern auch der Babinski wieder zum Verschwinden gebracht wurde. Die Ansichten über die Behandlung der funikulären Myelose sind recht verschieden. Die meisten Autoren neigen dazu, anzunehmen, daß durch die Leberbehandlung die Erscheinungen einer funikulären Myelose günstig beeinflußt werden können, zum mindesten ein Fortschreiten verhindert werden kann. Viele empfehlen auch zusätzliche Gaben von Vitamin B<sub>1</sub>. In diesem Fall war es nun möglich gewesen, eindeutig nachzuweisen, wie durch die Leberbehandlung auch Erscheinungen einer funikulären Myelose zum Verschwinden gebracht werden können.

Wie oben bereits ausgeführt wurde, findet man bei jeder behandlungsbedürftigen perniziösen Anämie als Ausdruck des erhöhten Blutzerfalls und des fehlenden Eisenverbrauchs normale oder erhöhte Serumeisenwerte. Beim *Vorliegen einer Komplikation*, sei es durch eine Infektionskrankheit oder durch irgendeine andere Erkrankung, kann das Bild verwischt werden, und die überreichlichen Eisenmengen können zur Deckung des durch die komplizierende Erkrankung hervorgerufenen Bedarfs herangezogen werden. In solchen Fällen findet man dann auch erniedrigte Eisenwerte. Man kann sogar so weit gehen und sagen, daß *jede dekompenzierte Perniciosa mit erniedrigtem Eisenspiegel*, welche durch andere Untersuchungsmethoden, wie beispielsweise durch die *Sternalpunktion*, gesichert worden ist, *durch eine zweite Erkrankung kompliziert* ist. Zur Illustration des Gesagten folgender Fall:

D., Karl, 40jährig. Klinikaufnahme am 11. 4. 39. Er klagte über ein Druckgefühl im Magen und über einen bohrenden Schmerz in der linken unteren Brustkorbhälfte, der ins Kreuz und manchmal auch ins Schulterblatt ausstrahlte. Diese Beschwerden bestanden schon seit einigen Wochen. Außerdem bestanden Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Abgeschlagenheit. In den letzten 3 Tagen hatte er auch mehrmals erbrochen. Anfang Februar des Jahres hatte er einen Dienstudfall gehabt. Er war beim Treppensteigen ausgerutscht und auf seine Briefträgerzustelltasche gefallen. Dabei hatte er sich einen Bruch der 10. Rippe links zugezogen.

Bei der Untersuchung war der Leib gespannt, so daß eine Palpation nur schwer möglich war. Röntgenologisch fand sich eine grob gewulstete und entzündlich veränderte Schleimhaut des Magens und bei der Magenausheberung eine histaminrefraktäre Achylie. Blutbild: Hämoglobin = 55%, Erythrocyten = 1,85 Millionen, Färbeindex = 1,49, Leukocyten = 3000.

Differentialblutbild: Eos. 4%, Stabk. 4%, Segmentk. 60%, Lympho. 23%, Mono. 9%. Die Sternalpunktion ergab mit zahlreichen auch jungen Megaloblasten das typische Perniciosabild. Die Behandlung mit Leberextraktinjektionen wurde begonnen. Die Reticulocytenkrise mit Werten bis 188% trat nach einigen Tagen ein. Damit konnte an der Diagnose kein Zweifel mehr bestehen. Auffallend und zunächst nicht erklärlich war das Ergebnis der Serumeisenbestimmung. Wir bestimmten 41% und wenige Tage später 38%. Nach den bisherigen Ausführungen hätte man erhöhte Werte erwarten müssen.

Durch die Behandlung stieg der Hämoglobingehalt auf 80% bei 3,0 Millionen Erythrocyten an. Auf starkes Drängen wurde er am 24. 4. 39 für einige Tage nach Hause entlassen. Am 3. 5. 40 wurde er unter dem Bild einer Meningitis wieder eingeliefert. Bei der Lumbalpunktion fanden sich 203/3 Zellen, vorwiegend Lymphocyten. Der Liquordruck war erhöht, die NONNE-APELTSCHE Reaktion schwach positiv. Kulturell war der Liquor steril. Schon am nächsten Tag kam er ad exitum.

Bei der Sektion fand sich ein handtellergroßes Carcinom an der kleinen Krümmung des Magens mit Metastasierung in die regionären und paraaortalen Lymphknoten. Die Leptomeningen an der Hirnbasis waren stark verdickt. Nach dem mikroskopischen Bild handelte es sich um eine diffuse Carcinose der weichen Hirnhäute und nicht um eine entzündliche Meningitis.

Wir haben hier also einen Fall einer echten perniziösen Anämie, kompliziert durch ein Carcinom mit ausgedehnter Metastasierung vor uns. Wohl waren Beschwerden vorhanden, die auf eine Erkrankung des Magens hindeuteten, die aber nach der röntgenologischen Untersuchung auf eine Gastritis zurückgeführt wurden. Lediglich das Ergebnis der Eisenbestimmung wies darauf hin, daß eine Komplikation vorliegen müsse, die aber klinisch bei der ersten Aufnahme nicht diagnostiziert werden konnte. Die Eisenbestimmung kann daher in solchen und ähnlich gelagerten Fällen von unschätzbarem Wert sein und uns auf Komplikationen aufmerksam machen, die sonst sicher übersehen werden würden.

## VII. Über Eisenmangelzustände bei perniziösen Anämien.

Die Leberbehandlung der perniziösen Anämie ist seit der bahnbrechenden Entdeckung von MURPHY und MINOT Allgemeingut aller Ärzte geworden. Durch die Knochenmarksuntersuchungen der letzten Jahre (ROHR u. a.) wurde gezeigt, daß durch die Lebertherapie nicht nur die Anämie als solche behoben wird, sondern daß darüber hinaus auch eine Normalisierung der Knochenmarkstätigkeit erreicht wird. Die pathologische megaloblastische Blutbildung, die in den Knochenmarksbildern sehr markant hervortritt, weicht bereits am Tage nach Einsetzen der Leberbehandlung der normoblastischen Erythropoese. Eine derartige Umstellung wird, wie ROHR zeigen konnte, bei der Arsenremission nicht erzielt. Auch die sog. sekundären Zeichen der Perniciososa (Neutropenie, Übersegmentation der Neutrophilen und die Thrombopenie) verschwinden.

Klinische Erfahrung zeigte nun allerdings sehr bald, daß entgegen der ersten überschwänglichen Auffassung auch dem Eisen bei der Perniciosabehandlung eine gewisse Rolle zukommt. Man beobachtete gelegentlich, daß im Laufe der Leberbehandlung von Perniciosakranken der hyperchrome Charakter des Blutbildes verschwand, und daß es trotz hoher Leberdosen nicht gelang, den Hämoglobingehalt den inzwischen stark angestiegenen Erythrocytenwerten anzugleichen. Es kam somit zur Entwicklung von hypochromen Anämien, die auf weitere Lebergaben kaum ansprachen, während durch unterstützende Eisenmedikation sehr bald eine vollständige Normalisierung des Blutbildes erreicht wurde. So berichtet HOFF, daß manche Fälle von perniziöser Anämie nach längerer Leber-

therapie auf Eisen reagieren. Der enorme Anstieg der Erythrocyten, der durch die Leberbehandlung hervorgerufen wird, erfordert sehr viel Hämoglobin und damit auch Eisen. HOFF und auch andere haben in verschiedenen Fällen beobachtet, wie während der Behandlung der Färbeindex von erhöhten auf erniedrigte Werte absinkt, und daß sogar nach Erreichung von noch nicht normalen Werten von etwa 3—4 Millionen Erythrocyten, ein weiterer Anstieg allein durch die Lebertherapie nicht erzielt werden konnte. Erst durch zusätzliche Eisenmedikation gelang eine vollständige Normalisierung des Blutbildes. Er glaubt, daß die Eisendepots (starke Hämosiderose verschiedener Organe bei unbehandelten Perniciosakranken) durch die Regeneration allmählich aufgebraucht werden. Erst dann sei der Moment gekommen, wo die perniziöse Anämie auf Eisen anspricht. Zum Beweis führt er noch an, daß Perniciosakranke, die nach weitgehender Regeneration an irgendeiner interkurrenten Erkrankung gestorben seien, fast überhaupt keine Hämosiderose an den inneren Organen aufgewiesen hätten. In einer von der „Medizinischen Klinik“ veranlaßten Umfrage über Formen und Behandlungen der hyperchromen Anämie empfehlen WENDT, SCHULTEN u. a. auch Eisengaben. ROHR gibt sogar generell nach Erreichung von etwa 60% Hämoglobin und 3 Millionen Erythrocyten Eisenpräparate, weil nach seinen Erfahrungen sonst infolge Eisenmangels eine weitere Besserung stark verzögert wird oder überhaupt nicht eintritt.

Von experimenteller Seite ist diese Frage von ROMINGER, MEYER und BOMSKOV studiert worden. Es gelang ihnen, bei jugendlichen Ratten durch ausschließliche Fütterung mit Ziegenmilch eine hyperchrome Anämie zu erzeugen. Durch Lebergaben wurde diese experimentelle hyperchrome Anämie in eine hypochrome umgewandelt, indem die Erythrocyten stark anstiegen, während der Hämoglobingehalt auf gleicher Höhe stehenblieb oder sogar noch absank. Erst durch zusätzliche Gaben von Eisen gelang es ihnen, auch die Hämoglobinwerte zur Norm zurückzuführen.

HEILMEYER und PLÖTNER konnten an einem Fall zeigen, wie plötzlich im Verlauf der Regeneration der Hämoglobingehalt bei etwa 70% stehenblieb, das Blutbild hypochrom wurde, da die Erythrocytenzahl weiter anstieg. Erst durch zusätzliche Eisenbehandlung konnte ein weiteres Ansteigen des Hämoglobinwertes erzielt werden.

An einem größeren Material haben wir zu klären versucht, ob und inwieweit dem Eisen eine Rolle bei der Perniciosa und ihrer Behandlung zukommt. In Anlehnung an den erwähnten Fall von HEILMEYER und PLÖTNER haben wir während des Heilungsverlaufes das Serumeisen fortlaufend bestimmt.

*Fall 1.* S., Anna, 72 Jahre. Klinikbehandlung vom 7. 9. 38 bis 26. 9. 38. Patientin fühlte sich sehr müde und matt. Früher war sie nie ernstlich krank gewesen.

Befund: Strohgelbe Hautfarbe; schlecht durchblutete Schleimhäute. Über dem Herzen ein lautes Systolicum hörbar. Sonst an den inneren Organen kein krankhafter Befund. Keine Zeichen einer funikulären Myelose. Senkung 20/45 nach WESTERGREN. Blutbild bei der Aufnahme: Hämoglobin = 35%, Erythrocyten = 1,5 Millionen, Färbeindex = 1,17, Leuko-  
cyten = 2800. Differentialblutbild: Eos. 1%, Stabk. 2%, Segmentk. 71%, Lympho. 25%, Mono. 1%. Behandlung mit Campolon, Salzsäure-Pepsin und später Eisen (Ce-Ferro). Am 26. 9. Entlassung in ambulante Behandlung (Abb. 8).

*Fall 2.* Sch., Rosa, 39 Jahre. In klinischer Behandlung vom 7. 9. bis 14. 10. 38. In der Jugend hat sie keine ernstlichen Erkrankungen durchgemacht. Seit August 1938 zunehmendes

allgemeines Krankheitsgefühl. Kribbeln und pelziges Gefühl an Händen und Füßen, Zungenbrennen, in letzter Zeit Schwindel und Ohnmachtsanfälle.

Befund: Reduzierter Allgemeinzustand. Hautfarbe strohgelb; Schleimhäute blaß. Die Zunge ist glatt und atrophisch. Histaminrefraktäre Achylie. Senkung 45/80 nach WESTERGRÉN. Blutbild bei der Aufnahme: Hämoglobin = 38%, Erythrocyten = 1,6 Millionen, Färbeindex = 1,19, Leukocyten = 4700. Differentialblutbild: Segmentk. 69%, Lympho. 30%,

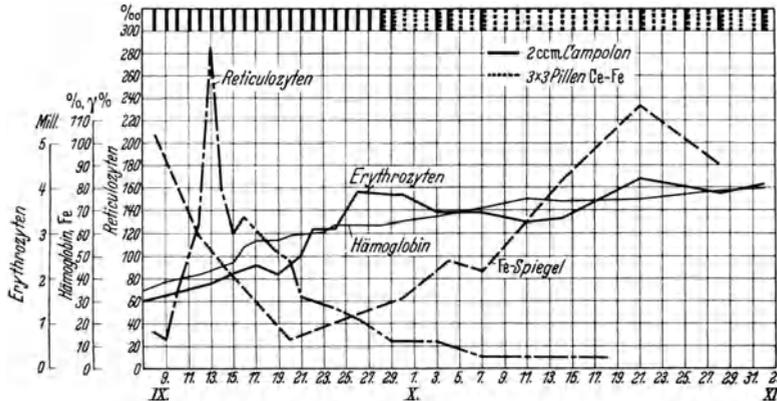


Abb. 8. (Erklärung im Text.)

Mono. 1%. Bilirubin im Serum = 0,81 mg%. Therapie: Campolon, Salzsäure-Pepsin, später Eisen. Am 13. 10. konnte die Kranke in bestem Zustand mit Hämoglobin = 70% und Erythrocyten = 4,0 Millionen nach Hause entlassen werden (Abb. 9).

Fall 3. H., Emma, 43 Jahre. Stationäre Behandlung vom 20. 3. bis 19. 4. 39. In den letzten Monaten vor der Klinikaufnahme war sie zunehmend schwächer geworden und hatte vor Müdigkeit kaum noch arbeiten können.

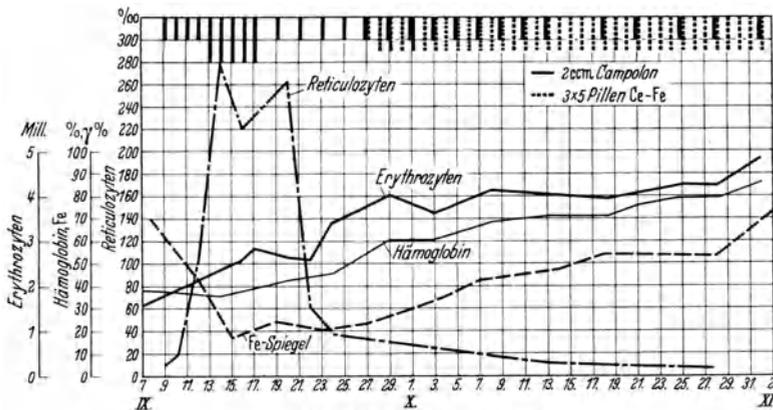


Abb. 9. (Erklärung im Text.)

Befund: Reduzierter Allgemeinzustand. Fahle, leicht subicterische Gesichtsfarbe. An den inneren Organen kein krankhafter Befund. Blutbild: Hämoglobin = 35%, Erythrocyten = 1,28 Millionen, Färbeindex = 1,37, Leukocyten = 4300. Differentialblutbild: Stabk. 8%, Segmentk. 60%, Lympho. 32%. Bilirubin im Serum = 0,85 mg%. Die fraktionierte Magenausheberung ergab eine histaminrefraktäre Achylie. Zeichen einer funikulären Myelose sind vorhanden. Behandlung mit Campolon, Pernaemyl und Salzsäure-Pepsin (Abb. 10).

Die vorstehend zusammengefaßten Fälle zeigen eindeutig, daß auch dem Eisen eine Bedeutung in der Behandlung der Perniciosa zukommt. Nach dem

anfänglichen Sturz steigt der Serumeisenspiegel nur sehr langsam wieder zur Norm an. Häufig kann man dann beobachten, wie es sehr bald zu den Erscheinungen einer hypochromen Anämie kommt. Der Färbeindex sinkt allmählich unter 1. Auf den beigefügten Abbildungen kommt diese Tatsache sehr deutlich durch das sich gegenseitige Überschneiden der Hämoglobin- und Erythrocytenkurven zur Darstellung (Abb. 8 u. 9). Rein blutbildmäßig gesehen ist damit aus der Perniciosa eine hypochrome Anämie geworden. Der Kurvenverlauf bei Fall 2 (Abb. 9) bringt dies sehr schön zur Darstellung. Der Eisenmangel kann sich sogar so weit auswirken, daß trotz höchster Leberdosen eine Normalisierung des

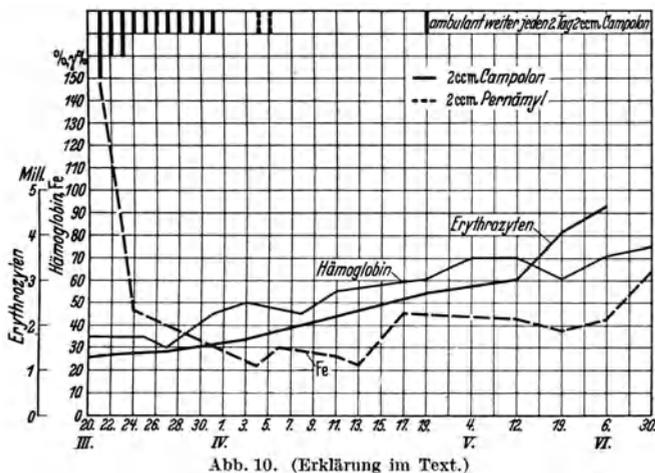


Abb. 10. (Erklärung im Text.)

Blutbildes nicht zu erreichen ist, die dann erst nach Zugabe von Eisenpräparaten eintritt. Die im Verlauf der Leberbehandlung nicht selten auftretenden hypochrom-anämischen Zustände sind also als Ausdruck eines Eisenmangels zu werten. Auffallend ist, daß durch die Eisenmedikation die Regeneration nicht in sehr starkem Maße zu beeinflussen und nur in kaum merkbarer Weise

zu beschleunigen ist. Die Ursachen für diese Erscheinung liegen wie bei der essentiellen hypochromen Anämie in einer Eisenresorptionsstörung, auf die HELMEYER und KOCH als erste hingewiesen haben. Resorptionsversuche in üblicher und schon mehrfach geschilderter Weise mit 1 g Ferrum reductum ergeben eindeutig die nur sehr geringe Resorptionsleistung.

Serumeisengehalt in  $\gamma\%$ .

	nüchtern	2 Stunden	4 Stunden	6 Stunden
F. . . . .	64	48	43	32
L. . . . .	11	10	16	16
B. . . . .	33	26	34	35
Sch. . . . .	146	124	136	122

Auch hier tritt, wie bei der essentiellen hypochromen Anämie, durch die Eisenbehandlung keine Besserung der Resorptionsleistung ein; ebenfalls ist diese auch nicht durch Zugabe von Salzsäure zu erzielen. Es handelt sich hier also auch um eine *Störung einer spezifischen Zelleistung*, die nicht zu beheben ist. Aus diesen Gründen muß die Forderung erhoben werden, wenigstens bei Frauen sofort auch eine Eisenbehandlung mit hohen Dosen über lange Zeit durchzuführen. Gerade bei Frauen treten sehr leicht, verursacht durch die regelmäßigen Menstruationsblutverluste, anämische Zustände auf, die wegen der in diesen Fällen gestörten Eisenresorption durch das Nahrungseisen nicht behoben werden

können. Hinzu kommt, daß man doch annehmen muß, daß die Eisenresorptionsstörung nicht plötzlich entstanden ist, sondern sich erst ganz allmählich entwickelt hat, so daß alle Voraussetzungen für das Entstehen einer sekundären Anämie gegeben sind, bevor die Perniciosa in Erscheinung tritt. Dafür spricht auch, daß wir solche hypochrom-anämischen Zustände bei der Perniciosa vorwiegend bei Frauen sehen. Bei Männern sind diese relativ selten. Aber auch hier empfehlen wir eine gleichzeitige Eisenbehandlung, um von vornherein derartige Komplikationen zu vermeiden und eine allzu starke Erschöpfung der Eisendepots zu verhindern.

Die Eisenbestimmungen im Blutserum erlauben uns auch eine kritische Stellungnahme zur Frage des *therapeutischen Wertes von Bluttransfusionen bei perniziösen Anämien*. Es hat sich vielfach eingebürgert, bei hochgradigen Anämien sofort eine Bluttransfusion zu machen, ohne daß man sich darüber klar war, ob man damit auch einen wirklichen therapeutischen Erfolg erzielen kann. Wie wir jetzt schon zu wiederholten Malen dargelegt haben, zeigt sich der therapeutische Erfolg einer Behandlungsmethode bei der perniziösen Anämie in dem sofortigen Absinken des Serumeisenspiegels. Bei einem Fall, der hochgradig anämisch in die Klinik kam, haben wir zunächst von jeder Leberbehandlung abgesehen und nur in Abständen einige Bluttransfusionen gemacht. Der Serumeisengehalt wurde fortlaufend bestimmt und außerdem die Reticulocyten gezählt. Die Zählung der Reticulocyten wurde vorgenommen, um noch eine weitere Kontrolle zu haben, da sich bekanntermaßen jeder Behandlungserfolg in einer Reticulocytenkrise ausdrückt.

B., Anna, 40 Jahre. Seit einigen Monaten fiel der Patientin auf, daß sie zunehmend eine gelblich-fahle Gesichtsfarbe bekam. Außerdem verspürte sie ein kribbelndes Gefühl in den Fingern, die wie eingeschlafen waren.

Bei der Aufnahme bestimmten wir nur 10% Hämoglobin bei 800000 Erythrocyten. Die Magensaftausheberung ergab eine hystaminrefraktäre Achylie, die Sternalpunktion ein zellreiches Megaloblastenmark. Es handelte sich demnach um eine typische perniziöse Anämie. Temperaturen zwischen 38 und 39° waren ebenfalls vorhanden.

Wir machten zunächst in Abständen 4 Bluttransfusionen und gaben erst am 11. Tag nach der Aufnahme die 1. Campoloninjektion. Die Serumeisenwerte und die Reticulocytenzahlen haben wir kurvenmäßig zur Darstellung gebracht (Abb. 11).

Es trat nun nach den Bluttransfusionen keine Senkung des Serumeisenspiegels und des Bilirubingehaltes im Serum ein. Ebenfalls erfolgte keine Reticulocytenkrise, die man etwa am 4. bis 6. Tag nach Behandlungsbeginn erwarten müßte. Diese Erscheinungen setzten erst nach Campolon in typischer Folge ein. 2 Sternalpunktionen, vor und nach den Bluttransfusionen, zeigten dasselbe. Beide Male wurde ein typisches Megaloblastenmark gefunden. Eine Umwandlung in ein Normoblastenmark, wie man es nach Verabfolgung von Leberpräparaten sieht, trat nach den Bluttransfusionen nicht ein. Damit ist eindeutig bewiesen, daß *durch Bluttransfusionen eine Beeinflussung des Krankheitsbildes nicht möglich ist*. Die Hämolyse bleibt nach wie vor bestehen. Man muß bei der Beobachtung des Serumeisenspiegels noch berücksichtigen, daß durch eine fieberhafte Reaktion, die manchmal nach Bluttransfusionen auftreten, eine Senkung des Serumeisenspiegels verursacht werden kann, die aber nur vorübergehender Natur ist, wovon man sich leicht überzeugen kann. Ein Behandlungserfolg wird, wenn

ein Ansteigen der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte nach den Transfusionen festgestellt wird, nur vorgetäuscht. Man kann daher auch nicht die Regeneration irgendwie beschleunigen, was oft angenommen wird. *Die Bluttransfusion ist daher bei perniziösen Anämien nur bei vitaler Indikation angezeigt.* Lediglich in solchen Fällen, die sehr stark dyspnoisch sind, bei denen also das noch vor-

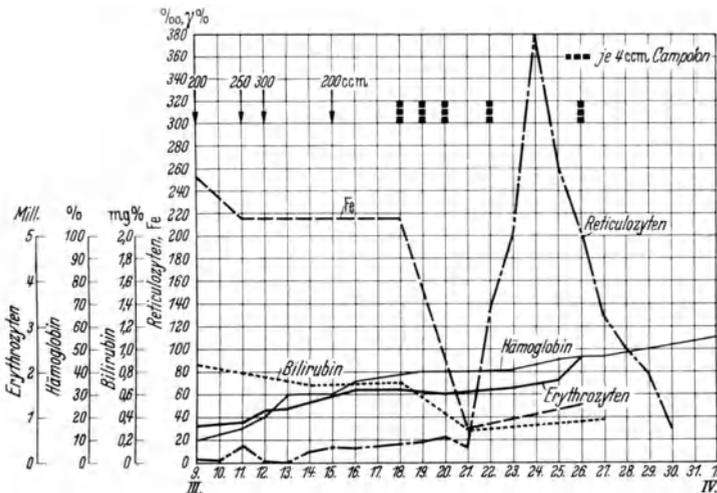


Abb. 11. (Erklärung im Text.)

handene Hämoglobin und die Erythrocyten nicht mehr für den erforderlichen Sauerstoffaustausch ausreichen, soll man Transfusionen machen. Man muß dabei auch noch berücksichtigen, daß man etwa erst nach 6–7 Tagen nach Beginn der Leberextraktbehandlung eine Wirkung erwarten kann, und daß eben diese Zeit durch die Bluttransfusion überbrückt werden muß. In allen anderen Fällen sind Bluttransfusionen wertlos und vollkommen überflüssig.

### VIII. Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Beurteilung und Prognose des hämolytischen Ikterus.

Die eingehend erläuterten Befunde bei der perniziösen Anämie deuten schon darauf hin, daß man bei einer anderen Erkrankung, die gleichfalls mit einem gesteigerten Blutzerfall einhergeht, nämlich dem *hämolytischen Ikterus*, auch erhöhte Serumeisenwerte findet. Auf die verschiedenen Theorien über die Entstehung des hämolytischen Ikterus wollen wir hier nicht eingehen. Nur soviel muß erwähnt werden, daß die Milz doch einen wesentlichen, aber nur in sehr wenigen Fällen von erworbenem hämolytischem Ikterus, der hämolytischen Hypersplenie, den alleinigen Anteil an dem Zustandekommen des ganzen Krankheitsbildes hat. Die Ursachen des Eintretens des eigentlichen hämolytischen Vorganges sind noch in keiner Weise geklärt.

Bisher beschränkten sich unsere diagnostischen Hilfsmittel bei diesem Krankheitsbild auf die ikterische Verfärbung, den Milztumor, die hämolytischen Krisen und den positiven Ausfall der Urobilin- und Urobilinogenprobe im Harn. — Sehr wichtig sind auch die Blutbefunde: die Anämie, die Reticulocytose, die Kugelfellenbeschaffenheit der roten Blutkörperchen, auf die NÆGELI zuerst hinwies,

und die Herabsetzung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten, die in der Diagnostik eine sehr große Bedeutung hat. Von HEILMEYER wurde noch der Begriff des sphärischen Index, d. h. das Verhältnis vom Dickendurchmesser zum Kreisdurchmesser, eingeführt. Für den hämolytischen Ikterus ist ein großer sphärischer Index, ein großer Dickendurchmesser bei einem kleinen Kreisdurchmesser, pathognomonisch. Bei Gesunden bestimmte HEILMEYER einen durchschnittlichen sphärischen Index von 0,29, während er bei an hämolytischem Ikterus Erkrankten Werte von 0,45—0,57 fand.

Zu diesen gebräuchlichen und bisher bekannten Untersuchungsmethoden bedeutet die *Serumeisenbestimmung eine sehr wichtige Ergänzung, die uns vor allen Dingen Aufschluß über die Größe des hämolytischen Vorganges gibt*. Bisher sind nur sehr wenige Beobachtungen veröffentlicht worden. DOMINICI fand bei familiärem Ikterus eine Erhöhung des „Transporteisens“, die nach Splenektomie wieder verschwand. HEILMEYER und PLÖTNER veröffentlichen in ihrer Monographie nur 2 Fälle. Bei dem einen handelte es sich um ein Rezidiv nach Splenektomie mit einem stark erhöhten Wert von 222  $\gamma\%$  und bei dem anderen um einen hämolytischen Ikterus geringen Grades mit einem Serumeisenwert von 163  $\gamma\%$ .

Wir selbst verfügen auch nicht über sehr viele Beobachtungen, was eben auf die relative Seltenheit des Krankheitsbildes zurückzuführen ist. Leider konnten wir wegen äußerer Umstände die wenigen Fälle auch nicht systematisch verfolgen.

Bei dem einen Fall handelte es sich um eine 61 jährige Patientin, G., Franziska, die wegen Schwäche und Müdigkeit zur stationären Behandlung kam. Sofort bei der Aufnahme fiel die ikterische Verfärbung auf. Die Milz konnte wegen starker Adipositas nicht sicher getastet werden. Der Blutbefund war folgender: Hämoglobin = 36 %, Erythrocyten = 1,45 Millionen, Leukocyten = 12500, Reticulocyten = 542/100. Differentialblutbild: Basoph. 1 %, Eos. 1 %, Stabk. 3 %, Segmentk. 66 %, Lympho. 26 %, Mono. 3 %. Blutsenkung 135/154 nach WESTERGREN. Bilirubin im Serum = 2,6 mg %, 3 Tage später 4,48 mg %. Im Harn Urobilin Spur und Urobilinogen positiv. Resistenzbestimmung der roten Blutkörperchen: Beginn der Hämolyse bei 0,62 % NaCl, totale Hämolyse bei 0,42 % NaCl. Drei Tage später wurden folgende Werte gefunden: Beginn 0,66 %, komplett 0,48 %. Die Serumeisenbestimmung ergab den stark erhöhten Wert von 200  $\gamma\%$ . Leider wurde die Patientin gegen unseren Rat von ihren Angehörigen nach Hause genommen. Wir möchten annehmen, daß es sich in diesem Fall um eine *hämolytische Hypersplenie* (HEILMEYER) gehandelt hat. In der Familie war auch bisher von solchen Erkrankungen nichts bekannt gewesen.

Die beiden anderen Beobachtungen wurden gelegentlich ambulanter Nachuntersuchungen gemacht. Bei dem 26 jährigen Patienten H., Georg, war vor 9 Monaten die Milz entfernt worden. Er fühlte sich vollkommen wohl und kam nur sicherheitshalber in die Ambulanz.

Befund: Hämoglobin = 75 %, Erythrocyten = 3,5 Millionen, Leukocyten = 8600. Differentialblutbild: Eos. 2 %, Segmentk. 54 %, Lympho. 39 %, Mono. 5 %. Reticulocyten = 28/100. Bilirubin im Serum = 0,88 mg %. Resistenzbestimmung der roten Blutkörperchen. Beginn: 0,52 % NaCl, komplett 0,30 % NaCl. Eisenbestimmung im Serum: 248  $\gamma\%$ .

Demgegenüber nun noch folgender Fall: Es handelte sich um eine 24 jährige Schwester, F., Elisabeth, bei der vor einiger Zeit wegen eines hämolytischen Ikterus die Milz entfernt worden war. Sie litt an einem familiären Ikterus. Der Vater war an dem gleichen Leiden erkrankt. Alle typischen Erscheinungen waren vor der Operation vorhanden. Hämoglobin 55 %, Erythrocyten = 3200000. Beginn der Hämolyse bei 0,68 % NaCl, totale Hämolyse bei 0,40 % NaCl. Bilirubin im Serum = 1,21 mg %.

Einige Monate nach der Operation bestimmten wir einen Serumeisenwert von 86  $\gamma\%$  bei Hämoglobin = 80 % und Erythrocyten = 4,8 Millionen. Resistenzbestimmung: Beginn 0,56 % NaCl, total 0,40 % NaCl.

Die beiden letzten Fälle sind, obgleich sie nur unvollständig beobachtet werden konnten, sehr aufschlußreich. Der erste zeigt wohl eine geringe Resistenzverminderung, bietet aber sonst nichts besonders Krankhaftes. Er fühlte sich auch subjektiv vollkommen wohl. Nur die Eisenbestimmung wies darauf hin, daß eine starke Hämolyse vorlag, und daß durch die Milzexstirpation keine Besserung erreicht worden war. Wie wir inzwischen erfahren haben, ist der Patient einige Zeit nach der Untersuchung ad exitum gekommen. Demgegenüber steht der Befund bei der Schwester, die zweifelsohne an einem familiären Ikterus leidet. Auch hier eine leichte Resistenzverminderung, aber keine gesteigerte Hämolyse, wie durch den normalen Serumeisenwert bewiesen wird. Natürlich kann man damit nichts Engültiges über die Prognose quoad vitam aussagen. Es ist bekannt, daß in den meisten Fällen der familiäre hämolytische Ikterus durch die Milzentfernung auf die Dauer nicht geheilt werden kann, da in diesen Fällen nicht nur die Milz, sondern auch andere Teile des reticuloendothelialen Systems an dem Zustandekommen der Krankheitserscheinungen Anteil haben. Doch gewährt uns die relativ einfache Eisenbestimmung einen tiefen Einblick in den augenblicklichen Krankheitszustand. Wir gewinnen dadurch ein Urteil, das uns in dem gleichen Ausmaß durch die bisherigen Untersuchungsmethoden nicht gewährt werden konnte. So bedeutet auch bei dieser Erkrankung die Eisenbestimmung eine wertvolle Bereicherung unserer Diagnostik und Krankenbeurteilung.

Auch bei dieser hämolytischen Erkrankung muß wie bei der perniziösen Anämie beachtet werden, daß das ganze Bild durch eine zweite Erkrankung verwischt werden kann. Anzunehmen ist aber, daß ein solches Zusammentreffen bei der an sich nicht sehr großen Häufigkeit dieses Leidens sehr selten sein wird. Ein typisches Beispiel dafür ist die Malaria, die doch mit einer gewissen Berechtigung hierher gehört. Bei dieser Erkrankung wird trotz einer starken Hämolyse ein erniedrigter Serumeisenspiegel gefunden. Das reticuloendotheliale System befindet sich in solchen Fällen in erhöhter Tätigkeit. Es benötigt daher viel Eisen und verhindert eine Eisenstauung im Serum, die sonst sicher eintreten würde. An den fieberfreien Tagen konnten wir bei einem Malaria-Tertiana-Kranken bei der täglichen Serumeisenkontrolle wieder ein Ansteigen des Eisenwertes auf normale und übernormale Werte beobachten, weil an diesen Tagen die Tätigkeit des Reticuloendothels etwas nachläßt. Später verschwindet dieses Remittieren, da die gesteigerte Tätigkeit des reticuloendothelialen Systems dann zu einem Dauerzustand wird und damit zu einer konstanten Erniedrigung des Serumeisenspiegels führt.

### IX. Der Serumeisengehalt bei der Hämochromatose.

An dieser Stelle wollen wir noch die *Hämochromatose* besprechen, über die bisher nur wenige Beobachtungen bekannt geworden sind. *Vannotti* bestimmte das leicht abspaltbare Bluteisen und ermittelte bei seinen Untersuchungen einen erhöhten Eisenspiegel im Blutserum. *SACHS*, *LEVINE* und *GRIFFITH* konnten dagegen keine Steigerung des Eisenwertes im Blut feststellen.

Bei zweien solcher Fälle fanden wir erhöhte Serumeisenwerte.

*Fall 1.* E., Friedrich, 28 Jahre alt. Patient erkrankte plötzlich innerhalb weniger Stunden unter den Zeichen einer schweren Herzinsuffizienz. Bei der Aufnahme bestand eine hoch-

gradige Dyspnoe und Cyanose mit erheblicher Herzdilatation und Hypotonie (80/50). Die Leber war stark vergrößert und die Milz palpabel. Pleuraexsudat beiderseits. Blaugraue Pigmentierung der Haut, die nach Angabe des Patienten schon seit 10 Jahren bestand. Blutzucker mit 224 mg% erhöht. NaCl im Serum: 450 mg%, Rest-N 114 mg%, Harnsäure 8 mg%, Bilirubin 1,86 mg%, Cholesterin 150 mg%. Im Urin Urobilin und Urobilinogen positiv.

*Serumeisenbestimmung:* 3. 10. 38 145  $\gamma\%$ ; 24. 10. 38 170  $\gamma\%$ ; 2. 11. 38 222  $\gamma\%$ .

Durch NaCl-Injektionen, große Mengen von Cebion und Cortin, sowie reichlich Kreislaufmitteln trat unter Blutdruckanstieg langsam eine Besserung ein. Ebenfalls stieg die Kohlehydrattoleranz, so daß Insulin weggelassen werden konnte.

*Fall 2.* S., Wilhelm, 38 Jahre alt. Dieser Patient kam schon seit Jahren in Abständen immer wieder zur stationären Behandlung. Es handelte sich auch in diesem Fall um eine typische Hämochromatose mit Pigmentierung, großer Leber und Milz und einem Diabetes. Im Laufe der Zeit traten auch Herzinsuffizienzerscheinungen auf, die an Schwere immer mehr zunahmen. Eine Anämie wurde nie beobachtet. Serumeisengehalt 160  $\gamma\%$ . Die Sektion bestätigte in jeder Weise den klinischen Befund und damit auch die Diagnose.

Zahllose Theorien über die Genese dieser Erkrankung sind aufgestellt worden. Eine restlose Klärung konnte bis jetzt überzeugend in keiner Weise erreicht werden. Allgemein glaubt man, daß die Ursache der Hämochromatose in einer Eisenstoffwechselstörung zu suchen ist. Nach EPPINGER soll das reticuloendotheliale System nicht mehr in der Lage sein, das durch den Hämoglobinwechsel frei werdende Eisen dem Organismus so zur Verfügung zu stellen, wie es normalerweise geschieht. Eine gesteigerte Hämolyse wird allgemein abgelehnt. Trotz aller Theorien bleibt aber die Herkunft der großen Eisenmengen vollkommen ungeklärt. Bei chemischen Analysen wiesen Leber, Pankreas und Lymphdrüsen eine enorme Erhöhung ihres Eisengehaltes auf. In der Leber fand man Eisenmengen, die 50–100fach über der Norm lagen. Hinzu kommt der Eisengehalt der Pigmente, die außer in den erwähnten Organen fast überall zu finden sind. Es handelt sich dabei um das Hämosiderin, das Eisenreaktion gibt und das Hämo-fuscin, das keine Eisenreaktion zeigt. Nach VILLARET und Mitarbeitern soll in beiden Pigmenten Eisen vorhanden sein, das nur durch seinen Oxydationsgrad unterschieden ist, ein Befund, der bisher noch nicht bestätigt wurde.

Wie wir schon eingehend dargelegt haben, müssen wir heute die Eisenresorption auf eine spezifische genau geregelte Zelleistung zurückführen. Alle Befunde bei der Hämochromatose deuten darauf hin, daß diese Zellregulation irgendwie gestört ist, und es so zu einer enorm gesteigerten Eisenresorption mit einer Überschwemmung des Organismus an Eisen kommt. Eine andere Erklärung ist kaum möglich, denn die großen Eisenmengen können nur von außen aufgenommen sein. So konnte DWORAK auch bei einem Fall bei Eisenbilanzuntersuchungen Anzeichen einer Retention von Nahrungseisen feststellen. FOWLER und BARER wiesen sogar bei einem beginnenden Fall von Hämochromatose eine starke Retention nach. Eine Anämie wird nicht beobachtet, so daß die Eisenstauung nicht auf einen gesteigerten Blutzerfall zurückzuführen ist. Alle anderen Erklärungen gehen an dieser Grundüberlegung vorbei. Eine konstitutionelle Minderwertigkeit des Leberreticulums, eine Leberschädigung oder die schon wieder-gegebene Ansicht EPPINGERS können in keiner Weise die Herkunft dieser enormen Eisenmengen erklären. Höchstens toxische Schädigungen der Darmwand durch Alkohol, Infekte usw. könnten noch angeschuldigt werden, die aber sehr oft anamnestisch nicht nachgewiesen werden können. Auffallend ist auch, daß bei

Gesunden der Eisenspiegel eine solche Konstanz zeigt. Man muß schon annehmen, daß irgendwelche nervöse oder innersekretorische Regulationsmechanismen dafür sorgen. Nun werden auch bei der Hämochromatose endokrine Störungen beobachtet, die von manchen Autoren als die primäre Ursache angesehen werden. Vielleicht kann uns die genaue Beobachtung solcher Fälle noch einmal Aufschluß über die Regulation des gesamten Eisenstoffwechsels geben.

An dieser Stelle wollen wir noch kurz die *Polycythaemia vera* erwähnen, über die bisher kaum Beobachtungen bekanntgeworden sind. HEILMEYER und PLÖTNER veröffentlichen einen Fall mit einem Serumeisenwert von 87  $\gamma\%$ . Wir haben bei wenigen Untersuchungen den Eindruck gewonnen, daß der Serumeisenspiegel bei dieser Erkrankung immer etwas erniedrigt ist, und zwar um so mehr, je höher die Erythrocyten- und Hämoglobinwerte sind, ohne daß dabei extrem niedrige Eisenwerte beobachtet werden. Diese Anschauung kann aber in keiner Weise als endgültig angesehen werden, da dabei die Zahl der Beobachtungen noch viel zu gering ist.

### X. Das Verhalten des Serumeisenspiegels bei Leukämien.

Die Auffassungen über das Krankheitsbild der *Leukämie* haben, seitdem VIRCHOW im Jahre 1845 die Leukämie als besondere Erkrankung erkannt hatte, sehr gewechselt. Neuerdings gewinnt die Anschauung, daß die myeloische und die lymphatische Leukämie als Tumoren aufzufassen sind, immer mehr Anhänger. ENGELBRETH HOLM hat in einer die ganze Weltliteratur umfassenden Arbeit zu dieser Frage Stellung genommen und alle Beweise, die diese These stützen, sorgsam zusammengetragen. Von dieser Anschauung ausgehend war es naheliegend anzunehmen, daß man bei Serumeisenuntersuchungen ähnliche Verhältnisse wie bei den Tumoren vorfinden würde. Bisher sind solche Eisenbestimmungen nur von HEILMEYER und PLÖTNER ausgeführt worden, die meistens erhöhte Werte fanden. Sie führten diese Erscheinung im wesentlichen auf einen gesteigerten Zerfall von Leukocyten zurück, deren Zelleisen die Erhöhung verursachen sollte. Allerdings vermuteten sie außerdem noch eine Steigerung des Erythrocytenzerfalls.

STODTMEISTER und BÜCHMANN haben sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt und eine Reihe von Fällen genauestens untersucht. Wir entnehmen dieser Arbeit die 3 interessantesten und aufschlußreichsten Fälle, die uns im wesentlichen die Befundergebnisse aufzeigen.

*Fall 1.* H., Peter, 42 Jahre. Chronisch-myeloische Leukämie. Krankheitsbeginn 1935 mit allgemeiner körperlicher Schwäche, Mattigkeit usw. Im März 1938 wurde er schon in einem auswärtigen Krankenhaus bestrahlt. Bei der Aufnahme geringe subfebrile Temperaturen. Sehr großer Milztumor, bis ins kleine Becken reichend. Im übrigen keine Lymphdrüsenanschwellungen. Leukocytenzahl bei der Aufnahme 600000. Hämoglobin = 50%, Erythrocyten = 3,1 Millionen. Im Differentialblutbild Überwiegen der undifferenzierten Elemente: Myeloblasten 6%, unreife Myelocyten 20%, halbreife Myelocyten 25%, reife Myelocyten 1%, Metamyelocyten 10%, Stabk. 11%, Segmentk. 27%; 5 Normoblasten.

Unter der gleich einsetzenden intensiven Röntgenbehandlung deutliche Besserung des Allgemeinzustandes. Gewichtszunahme bis zum 26. 10. 38 2,8 kg (Abb. 12).

*Fall 2.* M., Elisabeth, 36 Jahre. Chronisch-myeloische Leukämie. In Beobachtung der Klinik seit Februar 1937. Beginn der Erkrankung August 1936 mit Müdigkeit, Mattigkeit sowie leichten Temperatursteigerungen. Die Milz reichte 1937 schon bis ins kleine Becken.

1937 Röntgenbestrahlung mit anschließender Besserung. Erneute Aufnahme am 15. 9. 38. Seit einigen Wochen wieder Kopfschmerzen, Ohrensausen, Nachtschweiß, allgemeine Müdigkeit und gelegentlich Erbrechen. Milz reichte jetzt wieder bis etwa 2 Querfinger unterhalb des Nabels. Ausgesprochen schlechter Allgemeinzustand mit Temperaturen. Bei der Aufnahme Leukozytenzahl 150000. Hämoglobin 60%, Erythrocyten 3,9 Millionen. Differentialblutbild: Myeloblasten 4%, unreife Myelocyten 3%, halbreife Myelocyten 13%, reife Myelocyten 6%, Metamyelocyten 5%, Stabk. 12%, Segmentk. 55%, unreife Eosinophile 1%, Lympho. 1%.

Unter der Röntgenbehandlung (5 Bestrahlungen) keine wesentliche Besserung des Allgemeinzustandes (Abb. 13).

Fall 3. K., Jakob, 50 Jahre. Chronisch - myeloidische Leukämie. Beginn der Erkrankung Anfang 1934.

Wiederholt in einem auswärtigen Krankenhaus mit Röntgenbestrahlungen behandelt. Vorübergehende Besserung. Aufnahme in unsere Klinik am 30. 8. 38 in sehr schlechtem Allgemeinzustand. Fieber bis zu 39°. Die Milz reichte bis ins kleine Becken. Leukozytenzahlen um 30000. Hämoglobin 45%, Erythrocyten 3,3 Millionen. Differentialblutbild: Myeloblasten 6%, unreife Myelocyten 30%.

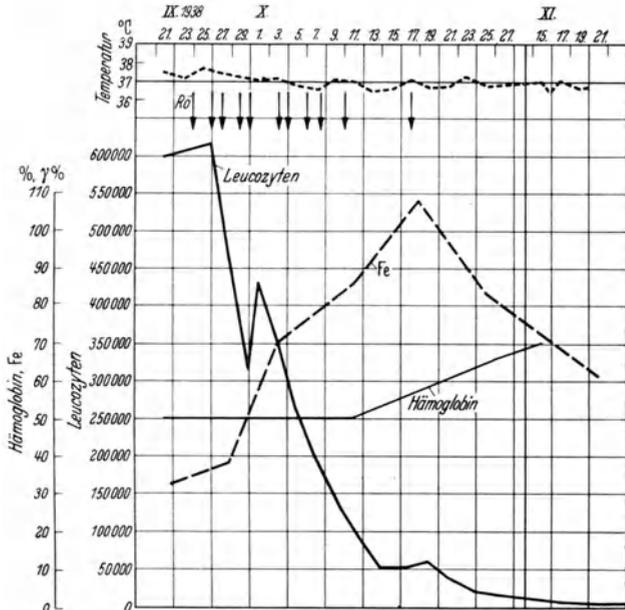


Abb. 12. (Erklärung im Text.)

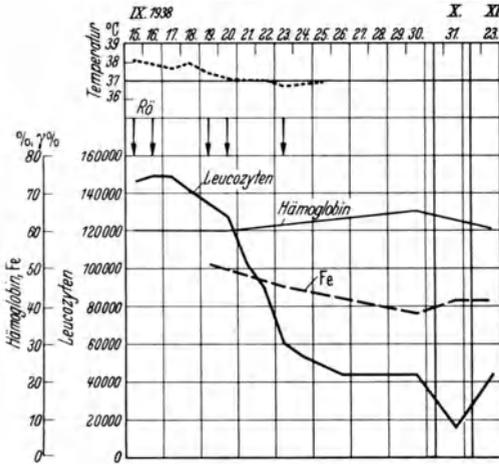


Abb. 13. (Erklärung im Text.)

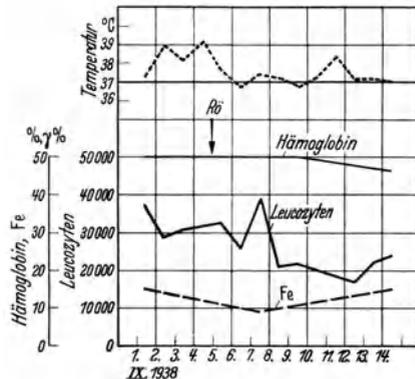


Abb. 14. (Erklärung im Text.)

halbreife Myelocyten 13%, reife Myelocyten 4%, Metamyelocyten 11%, Stabk. 7%, Segmentk. 24%, Eos. 1%, Lympho. 4%; 1 Normoblast.

Die Röntgenstrahlenbehandlung mußte nach der 1. Bestrahlung abgebrochen werden (Abb. 14).

Wir finden in diesen Untersuchungen unsere eingangs geäußerte Vermutung in weitem Umfang bestätigt. Wie bei den Tumoren verursacht die *Leukämieerkrankung* eine *Erniedrigung des Serumeisenspiegels*, die schließlich auch zu einer Senkung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte führt. Die Höhe des Eisenspiegels geht in keiner Weise dem Hämoglobingehalt, noch den Leukocytenzahlen parallel. Als erstes findet sich immer eine Senkung des Eisenspiegels, der dann allmählich eine solche des Hämoglobingehaltes nachfolgt, da das durch den physiologischen Blutumsatz frei werdende Eisen für andere Zwecke benötigt und dem Neuaufbau von Hämoglobin entzogen wird. So erklärt sich bei dem einen Fall auch der enorm niedrige Eisenwert bei einem noch verhältnismäßig guten Hämoglobingehalt. Ebenso wie bei den Tumoren kann man beobachten, daß eine *erfolgreiche Therapie*, z. B. eine *Bestrahlungsbehandlung* zu einem *Wiederanstieg des Eisenspiegels* führt und damit die Besserung anzeigt (Fall 1). Ist die Behandlung erfolglos, dann ändert sich auch nicht der Serumeisengehalt (Fall 2 und 3). Damit haben wir *in der Serumeisenbestimmung einen zuverlässigen Gradmesser für die Beurteilung* gefunden, die auch heute noch recht uneinheitlich ist. Für gewöhnlich richtet man sich im therapeutischen Verhalten nach der Höhe der Leukocytenzahlen, ohne dabei zu berücksichtigen, daß eine Behandlungsbedürftigkeit beim Vorliegen von stark erhöhten Zahlen nicht immer unbedingt gegeben ist. Das Differentialblutbild verlangt stärkste Beachtung; deutet ein starkes Überwiegen der jungen, wenig ausgereiften Elemente doch immer auf einen schweren Zustand hin. Die übrigen Erscheinungen müssen ebenfalls auch weitgehend mit herangezogen werden. Behandlungsbedürftige Leukämieerkrankte haben meistens subfebrile Temperaturen, die das Allgemeinbefinden beeinflussen. Ein großer Milztumor dürfte in den meisten Fällen auch eine Indikation für die Behandlung sein. Im allgemeinen gilt die Vorschrift, größtmögliche Zurückhaltung zu üben, da durch eine Röntgenstrahlenbehandlung nur das Allgemeinbefinden gebessert, aber nicht die Lebensdauer verlängert werden kann, so daß durch ein Hinausschieben der einzelnen Bestrahlungsserien der Patient relativ lange in einem verhältnismäßig guten Allgemeinzustand gehalten werden kann.

Auch bei den Leukämien wird, wie wir nachweisen konnten, der Serumeisenspiegel durch eine zweite Erkrankung beeinflußt, während das Fieber, das auf den leukämischen Prozeß an sich zurückzuführen ist, keine zusätzliche Senkung des Eisenspiegels hervorruft.

Nach diesen Ergebnissen müssen wir *die im Gefolge von Leukämien auftretenden Anämien* auf einen *Eisenmangelzustand* zurückführen, der auf den durch die Leukämieerkrankung hervorgerufenen zusätzlichen Eisenbedarf zurückzuführen ist.

## **XI. Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Diagnose und Beurteilung der aplastischen Anämie.**

Eine gesonderte Besprechung verlangt noch die *aplastische Anämie*, ein Krankheitsbild, das erst in neuerer Zeit genauer umrissen und unter Zuhilfenahme aller modernen Hilfsmittel der Differentialdiagnostik gegenüber anderen Erkrankungen sicher abgegrenzt werden konnte. EHRlich beschrieb als erster eine aplastische Anämie. Nach ihm und anderen Autoren sind derartige Krank-

heitszustände, Blutungsanämien, die sich gegenüber anderen dadurch auszeichnen, daß bei ihnen die Regeneration fehlt, und die daher sehr schnell einen tödlichen Verlauf nehmen. Diese Anschauung über das Wesen der aplastischen Anämie wurde in der Folgezeit aber bald verlassen. Zu einer einheitlichen Auffassung gelangte man erst sehr spät, weil man sich über die Abgrenzung dieser Erkrankung nicht klar wurde und zu viele Krankheitsbilder beschrieben wurden, die nicht hierher gehörten. NÄGELI lehnte überhaupt das Vorkommen einer solchen Erkrankung *sui generis* ab und glaubte, daß es sich dabei um biologische Endzustände beliebiger Anämien handelte. Erst nach Einführung der Sternalpunktion, die es erlaubt, das Knochenmark auch *intra vitam* zu beobachten, gelang es, einige Klarheit in das Krankheitsbild zu bringen. Man versteht jetzt ganz allgemein unter der aplastischen Anämie eine Anämie, deren Ursache in ungenügender Blutneubildung zu suchen ist. Dabei sind die Formen, die auf eine Einengung des Markvolumens durch Tumormetastasen, leukämische Infiltrate usw. zurückzuführen sind, von sehr geringer Bedeutung. Bei diesen besteht auch nicht so sehr eine eigentliche „Insuffizienz“ des Knochenmarks, sondern mehr eine mechanische Markverdrängung. Das noch vorhandene Knochenmark reicht zum Blutersatz nicht mehr aus, obwohl es normal oder vielleicht auch vermehrt Erythrocyten produziert. Solche Zustände haben eigentlich nur theoretische Bedeutung, da sie enorm selten sind und in der Mehrzahl der Fälle schon vorher, ehe es zur Ausbildung einer Anämie auf dieser Grundlage kommt, zum Exitus führen. Auch sind, wie wir schon nachweisen konnten, die Anämien bei Leukämien meistens auf einen Eisenmangelzustand zurückzuführen.

Streng genommen gehören solche beschriebenen Zustände nicht in das Gebiet der aplastischen Anämie. Wir fassen das Krankheitsbild jetzt allgemein noch enger und verlangen eine primäre Unterfunktion des erythropoetischen Gewebes. In den allermeisten Fällen sind aber nicht nur die Erythropoese gestört, sondern mehr oder weniger auch die Leuko- und Thrombopoese. Man müßte daher zu einer richtigen Charakterisierung eigentlich von einer „genuinen Knochenmarksinsuffizienz“ mit besonderer Bevorzugung des roten, weißen oder Thrombocytenapparates reden. Bisher werden diese Zustände noch als selbständige Krankheitsbilder beschrieben und auch so benannt, wie z. B. die aplastische Anämie, bestimmte Formen von Agranulocytosen, Thrombopenien usw. In Wirklichkeit sind sie aber nur der klinische Ausdruck einer Knochenmarksunterfunktion, einer „Knochenmarksinsuffizienz“. Die Knochenmarksbefunde sind dementsprechend auch nicht einheitlich. Das Mark kann vollkommen leer und in ein Gallert- und Fettmark umgewandelt sein. Nur in solchen Fällen darf man von einer Panmyelophthise sprechen. Andererseits finden wir aber auch und bei weitem in der Mehrzahl der Fälle das Mark angefüllt mit einer Unmasse von Zellen, die in ihrer Entwicklung gehemmt sind und nicht schnell genug ausreifen. Es überwiegen besonders dabei die Myeloblasten und die unreifen Myelocyten. Das Knochenmark kann also noch derartige Zellen in großer Anzahl bilden, aber nicht mehr zur Ausreifung bringen. Diese Lehre von der Ausreifungshemmung ist besonders von ROHR begründet und bewiesen worden. Beide beschriebenen Formen können ineinander übergehen, brauchen es aber nicht. Sie können in jedem Stadium tödlich ausgehen. Diese durch die Sternalpunktion gewonnenen Knochenmarksbilder fanden bisher bei der Be-

nennung der einzelnen Krankheitsbilder kaum Berücksichtigung. Man hatte früher aus dem Blutbefund ohne weiteres auf den Zustand des Knochenmarks geschlossen, und dann oft vor der Sternalpunktionsära bei der Sektion Überraschungen erlebt. STODTMEISTER schlägt daher die Einführung des klinischen Begriffes der Hämophthise, gegebenenfalls des der Panhämophthise vor, an Stelle des rein anatomischen Begriffes der Myelophthise bzw. Panmyelophthise. Damit wird nur der Zustand des Blutes zum Ausdruck gebracht und kein Rückschluß auf den des Markes gemacht. Die Anfüllung des Markes, auch der langen Röhrenknochen mit zahlreichen jugendlichen, nicht zur Ausreifung gelangender Zellen bezeichnet er als frustrane kompensatorische Hyperplasie. Bilden sich derartige Regenerationsstörungen wieder zurück, dann spricht man am besten von aregeneratorischen Krisen. Wird die Ausschwemmungshemmung, die für gewöhnlich besteht, durchbrochen, dann haben wir ein Bild vor uns, das hämatologisch und klinisch der Myeloblastenleukämie entspricht. Sehr viele in der Literatur beschriebene Fälle von Myeloblastenleukämie dürften hierher gehören und sind nichts anderes wie eine besondere Form der Knochenmarksinsuffizienz. Sie wurden bisher klinisch, hämatologisch und auch auf dem Sektionstisch als Myeloblastenleukämien angesehen. In diese Gruppe muß man auch den berühmten Fall einer geheilten Myeloblastenleukämie von GLOOR einordnen, bei dem es sich eben nur um eine aregeneratorische Krise mit Durchbrechung der Ausschwemmungshemmung gehandelt hat. Wir zweifeln nicht daran, daß auch der GLOORsche Fall, wenn er aus irgendeinem Grund ad exitum gekommen wäre, als Myeloblastenleukämie angesehen worden wäre.

Auch bei der aplastischen Anämie kann, wie wir schon ausführten, das Knochenmark mit jungen unreifen Elementen, die es nicht in reife funktionstüchtige Erythrocyten umwandeln kann, angefüllt sein. Derartige Vorgänge müssen natürlich auch einen nachhaltigen Einfluß auf den Eisenbestand des Blutplasmas ausüben. Die mangelhafte Bildung reifer Erythrocyten und der allmähliche Zerfall der noch vorhandenen müssen zu einer Anreicherung des Blutplasmas mit Eisen führen. HELMEYER fand bei solchen Anämien daher auch normale Eisenwerte im Blutserum. Das Knochenmark ist unfähig, das ihm angebotene Eisen auszunützen. Das Blutbild zeigt eine Normochromie, einen Färbeindex um 1, eine Verminderung der Reticulocyten, eine geringe Anisocytose und Poikilocytose und meistens auch eine Leukopenie und Thrombopenie. Die Ätiologie des Leidens ist noch unbekannt. Nach Röntgen- und Radiumbestrahlungen, nach Benzol, Salvarsan und vielen anderen Stoffen wurden aplastische Anämien beobachtet. Wahrscheinlich handelt es sich dabei oft nur um eine auslösende Wirkung. In der Mehrzahl der Fälle ist von solchen ätiologischen Faktoren auch nichts bekannt.

Wir hatten Gelegenheit, in letzter Zeit mehrere solcher Fälle von aplastischer Anämie zu beobachten und genau zu verfolgen.

*Fall 1.* K., Herbert, 23 Jahre alt.

Von früheren Erkrankungen ist zu erwähnen, daß er angeblich mit 5 Jahren eine offene Lungentuberkulose durchmachte, die restlos abheilte und keine Folgeerscheinungen hinterließ. Er lag damals 1½ Jahre in einem Krankenhaus und hatte rechts 2 Jahre lang einen Pneumothorax.

Ende Oktober 1939 bekam er eine Angina. Im Anschluß daran verspürte er Schmerzen in der rechten Seite, hatte etwas Auswurf und nahm stark an Gewicht ab. Er wurde in ein

Krankenhaus eingeliefert. Bei der Röntgendurchleuchtung stand das rechte Zwerchfell fingerbreit höher als das linke und war schlecht beweglich. Kein Exsudat und keine Verschattungen. Temperaturen zwischen 38 und 39° axillar gemessen. Die Blutsenkung war mit 94/125 stark beschleunigt. 15800 Leukocyten wurden gezählt. Eine Pleurareizung wurde angenommen. Am 15. 12. wurde folgender Blutbefund erhoben: Hämoglobin = 61% bei 3,9 Millionen Erythrocyten. Differentialblutbild: Basophile 1%, Eos. 1%, Stabk. 15%, Segmentk. 53%, Lympho. 23%, Monocyten 7%. Die Blutsenkung war mit 125 mm in der ersten Stunde stark beschleunigt. Subfebrile Temperaturen waren vorhanden. Es wurde der Verdacht auf eine myeloische Leukämie oder eine Viridansinfektion ausgesprochen. Mitte Dezember bestanden noch immer subfebrile Temperaturen. Eine erneute Thoraxdurchleuchtung zeigte wieder eine starke Schrumpfung der rechten Seite mit Hochziehung der Zwerchfellkuppe, die sich bei der Atmung kaum verschob. Der rechte Komplementärraum entfaltete sich nicht. Herz und Mediastinum waren etwas nach rechts verzogen. Die Lungenzeichnung war über der rechten Lunge diffus verstärkt, besonders auch im Oberlappen, dort auch verschleiert. Linke Lunge war o. B. Blutbefund am 5. 1. 40: Hämoglobin 40%, Erythrocyten 3,4 Millionen, Leukocyten 13600. Differentialblutbild: Stabk. 26%, Segmentk. 42%, Lympho. 25%, Mono. 7%.

Am 24. 1. 40 erfolgte die Verlegung zu uns. Der Allgemeinzustand war schlecht. Eine hochgradige Anämie hatte sich inzwischen entwickelt: Hämoglobin 32%, Erythrocyten 2,28 Millionen, Leukocyten 8600. Differentialblutbild: Stabk. 4%, Segmentk. 72%, Lympho. 22%, Mono. 2%. Die Milz war nicht palpabel. Auf der Thoraxaufnahme fand sich eine alte indurative Tuberkulose der rechten Lunge mit ausgedehnter basaler Schwartenbildung und einem Hochstand des Zwerchfells und Verziehung der Mediastinalorgane nach rechts. Die linke Lunge war o. B. Für einen aktiven Lungenprozeß war kein Anhalt vorhanden. Eine Sternalpunktion am 6. 2. 40 ergab ein sehr zellreiches Knochenmark mit ausgesprochener Hyperplasie der Erythroblasten mit starkem Überwiegen junger basophiler großer Formen. Die Leukopoese trat demgegenüber weit in den Hintergrund. Das starke Überwiegen der Erythroblasten mit den vielen jungen Formen sprach für eine primäre Störung der Erythropoese. Die jungen Zellen reiften nicht weiter aus. Bei den Vorstufen der weißen Zellen überwogen die jungen Formen. Auch dieses System war also bis zu einem gewissen Grade geschädigt. Bei einer zweiten Sternalpunktion am 24. 2. 40 war die Zahl der Erythroblasten gegenüber dem Befund vom 6. 2. 40 deutlich zurückgegangen. An Stelle der großen unreifen Formen sah man die kleinen Normoblasten, wie man sie bei guter Regeneration beobachtet. Der ganze Befund sprach für eine bessere Regeneration.

Im folgenden stellen wir die wichtigsten Befunde zur besseren Übersicht tabellenmäßig zusammen.

Datum	Blutbild	Bluttransfusion	Eisenwert im Serum
25. 1. 40	Hgb. 32%, Ery. 2,28 Mill., Leukoc. 8600, Diff.: Stabk. 4%, Segmentk. 72%, Lympho. 22%, Monoc. 2%		
26. 1. 40		1. 350 ccm	142 γ%
26. 1. 40			
29. 1. 40	Ery. 2,1 Mill., Leukoc. 9200, Reticulocyten 1%	2. 500 ccm	135 γ%
1. 2. 40			
5. 2. 40	Hgb. 40%, Ery. 2,1 Mill., Leukoc. 4800	3. 350 ccm	
6. 2. 40			
8. 2. 40		4. 400 ccm	111 γ%
13. 2. 40			
16. 2. 40	Hgb. 60%, Ery. 3,4 Mill., Leukoc. 5400		
20. 2. 40			157 γ%
23. 2. 40	Hgb. 65%, Ery. 3,72 Mill., Leukoc. 5800, Diff.: Eos. 4%, Stabk. 6%, Segmentk. 34%, Lympho. 51%, Mono. 5%		
26. 2. 40			144 γ%
28. 2. 40		5. 400 ccm	

Datum	Blutbild	Bluttransfusion	Eisenwert im Serum
2. 3. 40	Hgb. 75%		
4. 3. 40			184 $\gamma$ %
7. 3. 40			222 $\gamma$ %
11. 3. 40	Hgb. 75%, Ery. 2,4 Mill., Leukoc. 6000		
12. 3. 40		6. 200 ccm	
13. 3. 40			233 $\gamma$ %
21. 3. 40			177 $\gamma$ %
1. 4. 40			92 $\gamma$ %
6. 5. 40			85 $\gamma$ %
9. 5. 40	Hgb. 65%, Ery. 4,1 Mill., Leukoc. 3400, Diff.: Eos. 1%, Segmentk. 60%, Lympho. 36%, Mon. 3%		

Dieser Fall bot eindeutig, sowohl klinisch wie auch nach dem Sternalpunktat das Bild einer aregeneratorischen Krise des roten Systems (aplastische Anämie). Man muß nach der ganzen Vorgeschichte annehmen, daß anfänglich eine Halsentzündung mit nachfolgender spezifischer Pleuritis vorhanden waren, die ein schon konstitutionell schwaches Knochenmark so schädigten, daß es zur Auslösung einer noch in diesem Fall wieder in Heilung ausgehenden aregeneratorischen Krise des erythropoetischen Gewebes kam. Die erste Sternalpunktion ergab deutlich die Zeichen einer Regenerationsstörung des roten, und in geringerem Maße auch des weißen Systems, welche letztere sich auch im Differentialblutbild vom 23. 2. mit relativer Vermehrung der Lymphocyten und absoluter Leukopenie ausdrückt. Besonders eindrucksvoll sind die Werte, die bei der Eisenbestimmung im Blutserum gefunden wurden. Schon der erste Wert war trotz der bestehenden hochgradigen Anämie leicht erhöht und deutete damit auf ein Darniederliegen der Regeneration mit fehlendem Eisenverbrauch hin. Eine perniziöse Anämie, an die man bei dem hohen Eisenwert im Blutserum auch denken mußte, war schon früher durch das Nichtansprechen auf Campolon ausgeschlossen worden. Durch die zahlreichen Transfusionen kam es infolge des ungenügenden Verbrauchs zu einer Eisenstauung im Serum mit Werten bis zu 233  $\gamma$  %, die dann aber im Laufe der folgenden Wochen im Zusammenhang mit dem allmählichen Wiedereinsetzen der Regeneration und damit des Eisenverbrauchs auf normale Werte absanken.

*Fall 2.* K., Heinrich, 30 Jahre alt. Erste Klinikaufnahme am 21. 8. 39. Seit dieser Zeit stand er dauernd in unserer ambulanten Behandlung und kam auch wiederholt zur stationären Aufnahme.

Im Sommer 1938 bemerkte er, wie er langsam immer müder und schlapper wurde. Er hatte keine rechte Lust mehr zu arbeiten. Im Oktober wurde er daher in ein auswärtiges Krankenhaus eingewiesen, wo eine Anämie von Hgb. 27 % festgestellt wurde. Die Behandlung bestand in Verabfolgung von Leber per os und per injectionem. Anfang 1939 kam er zur Entlassung, fühlte sich aber sofort wieder sehr schlapp, so daß er erneut zur Aufnahme kam. Die Behandlung war im wesentlichen dieselbe. Außerdem wurde noch Eisentinktur gegeben. Eine wesentliche Besserung im Befinden trat aber nicht ein.

Am 21. 8. 39 erfolgte die erste Aufnahme bei uns. Die Haut und sichtbaren Schleimhäute waren sehr blaß. Die Leber war etwas vergrößert und die Milz eben tastbar. Magensaftwerte subacide. Folgender Blutbefund wurde erhoben: Hgb. 37 %, Erythrocyten 1,13 Millionen, Leukocyten 2700. Differentialblutbild: Eos. 1 %, Stabk. 2 %, Segmentk. 37 %, Lympho. 54 %, Mono. 6 %. Die Behandlung bestand in Verabfolgung von Campoloninjektionen und Ce-Ferrottabletten ohne sichtbaren Erfolg. Danach wurden ausschließlich Bluttransfusionen gemacht.

Zur besseren Übersicht fassen wir wieder die wichtigsten Befunde tabellenmäßig zusammen.

Datum	Blutbild	Bluttransfusion	Eisenwert im Serum
21. 8. 39	Hgb. 37%, Ery. 1,13 Mill., Leukoc. 2700, Diff.: Eos. 1%, Stabk. 2%, Segmentk. 37%, Lympho. 54%, Mono. 6%		
23. 8. 39		1. 400 ccm	
24. 8. 39	Hgb. 53%, Ery. 2,0 Mill., Leukoc. 3100, Diff.: Baso. 1%, Eos. 2%, Stabk. 3%, Segmentk. 40%, Lympho. 49%, Mono. 5%		
30. 8. 39	Hgb. 50%, Ery. 2,1 Mill., Leukoc. 2700, Diff.: Stabk. 1%, Segmentk. 38%, Lympho. 56%, Mono. 5%		
30. 8. 39		2. 320 ccm	
4. 9. 39		3. 400 ccm	
5. 9. 39	Hgb. 60%, Ery. 2,3 Mill.		
7. 9. 39		4. 330 ccm	
8. 9. 39	Hgb. 60%, Ery. 2,68 Mill., Leukoc. 2800		
9. 9. 39	<i>Entlassung</i>		
25. 9. 39	<i>Wiederaufnahme</i>		
25. 9. 39	Hgb. 25%, Ery. 1,1 Mill., Leukoc. 3800		
26. 9. 39		5. 450 ccm	
28. 9. 39	Hgb. 35%, Ery. 1,5 Mill.		268 $\gamma$ %
29. 9. 39		6. 400 ccm	
30. 9. 39	Hgb. 37%, Ery. 1,8 Mill.		245 $\gamma$ %
3. 10. 39		7. 360 ccm	
4. 10. 39	Hgb. 36%, 2,02 Mill.		
6. 10. 39		8. 400 ccm	
10. 10. 39		9. 400 ccm	239 $\gamma$ %
10. 10. 39	Hgb. 40%, Ery. 1,52 Mill.		
13. 10. 39		10. 400 ccm	260 $\gamma$ %
13. 10. 39	Hgb. 40%, Ery. 1,63 Mill.		
14. 10. 39		11. 150 ccm	
17. 10. 39		12. 440 ccm	
19. 10. 39		13. 350 ccm	
21. 10. 39			
22. 10. 39	Hgb. 50%		
23. 10. 39			242 $\gamma$ %
23. 10. 39		14. 400 ccm	
25. 10. 39		15. 400 ccm	
27. 10. 39	Hgb. 60%, Ery. 2,46 Mill., Leukoc. 2900, Diff.: Eos. 1%, Stabk. 5%, Segmentk. 41%, Lympho. 47%, Mono. 6%		241 $\gamma$ %
30. 10. 39		16. 200 ccm	
2. 11. 39	Hgb. 60%, Ery. 2,6 Mill., Leukoc. 2450, Diff.: Eos. 2%, Stabk. 3%, Segmentk. 50%, Lympho. 38%, Mono. 7%		
4. 11. 39		17. 300 ccm	
10. 11. 39			223 $\gamma$ %
10. 11. 39		18. 80 ccm	
11. 11. 39	Hgb. 70%, Ery. 2,6 Mill., Leukoc. 4000, Diff.: Baso. 1%, Stabk. 2%, Segmentk. 50%, Lympho. 44%, Mono. 3%		
	Entlassung in ambulante Behandlung		

Datum	Blutbild	Bluttransfusion	Eisenwert im Serum
27. 12. 39	Hgb. 58%, Ery. 3,96 Mill., Leukoc. 6500		
10. 1. 40	Erneute Klinikaufnahme		
10. 1. 40	Hgb. 50%, Ery. 2,4 Mill., Diff.: Baso 1%, Eos. 1%, Stabk. 1%, Segmentk. 50%, Lympho. 45%, Mono. 2%		
11. 1. 40			201 $\gamma$ %
11. 1. 40		19. 490 ccm	
13. 1. 40		20. 500 ccm	
15. 1. 40		21. 510 ccm	
16. 1. 40	Hgb. 65%, Ery. 4,1 Mill., Leukoc. 3600		
17. 1. 40		22. 410 ccm	
20. 1. 40	Hgb. 85%, Ery. 4,2 Mill. <i>Entlassung</i>		
29. 4. 40	Hgb. 68%, Ery. 2,6 Mill.		229 $\gamma$ %
5. 7. 40	<i>Wiederaufnahme</i>		
5. 7. 40	Hgb. 65%, Ery. 2,4 Mill., Leukoc. 3400, Reticulo- cyten 6%, Diff.: Eos. 5%, Jug. 1%, Stabk. 6%, Segmentk. 44%, Lympho. 38%, Mono. 6%		
5. 7. 40		23. 300 ccm	
6. 7. 40		24. 30 ccm	
	<i>Entlassung</i>		
15. 8. 40	Hgb. 65%, Ery. 3,2 Mill. Patient steht weiter in unserer ambulanten Beobachtung und Behandlung.		208 $\gamma$ %

In diesem Fall handelt es sich auch eindeutig um einen Fall von *Knochenmarksinsuffizienz, vorwiegend von aplastischer Anämie*. Aus den aufgeführten Blutbildern mit den niedrigen Leukocytenzahlen und der prozentualen Verteilung im Differentialblutbild mit relativer Lymphocytose und absoluter Granulocytopenie geht hervor, daß auch das weiße System mit beeinträchtigt ist. Enorme Blutmengen, besonders bei Beginn der Behandlung, mußten transfundiert werden, um ein Ansteigen des Hämoglobingehaltes zu erreichen. Fortlaufend waren in Abständen neue Transfusionen erforderlich, um ein erneutes Absinken zu verhindern. Die Eisenwerte im Blutserum zeigen dementsprechend eine enorme Erhöhung als Ausdruck der stark darniederliegenden Regeneration mit dem dadurch bedingten geringen Verbrauch und der durch die Transfusionen hervorgerufenen Eisenstauung. In diesem Fall ist bisher nicht, wie im vorhergehenden, ein Absinken auf normale Werte eingetreten. Eine wesentliche Besserung ist auch nach dem übrigen klinischen Befund bisher nicht erkennbar. Erst eine solche würde zu einer Steigerung des Eisenverbrauchs und damit zu einer Normalisierung des Eisenwertes im Blutplasma führen. Selbstverständlich ist noch, wie auch aus dem klinischen Verlauf hervorgeht, ein geringes Maß von Regenerationsleistung vorhanden, die aber nicht ausreicht. Ein vollständiges Darniederliegen würde immer von einem baldigen tödlichen Ausgang gefolgt sein. Prognostisch ist dieser Fall aber nicht günstig zu beurteilen, da die Regenerationskrise schon über 2 Jahre andauert, ohne daß eine wesentliche Besserung bisher eingetreten ist.

*Fall 3.* H., Ida, 14 Jahre alt. Klinikaufnahme am 18. 1. 40. Mit 3 Jahren eine Lungenentzündung, sonst angeblich nie ernstlich krank gewesen.

Einige Wochen vor der Klinikaufnahme trat eine allmählich immer stärker werdende körperliche Schwäche auf. Sie fühlte sich dauernd müde und abgeschlagen und war schon

nach den geringsten körperlichen Anstrengungen vollkommen erschöpft. Den Angehörigen fiel auf, daß sie furchtbar blaß aussah. Irgendeine Blutung wurde nie beobachtet. Die Periode war zum erstenmal mit 13 Jahren aufgetreten. Sie war immer vollkommen regelmäßig, hatte 4—5 Tage gedauert und war nie besonders stark gewesen. Die letzte Periode war Anfang Januar gewesen und hatte diesmal ausnahmsweise etwa 10 Tage gedauert.

Bei der Aufnahme fiel sofort die Blässe der Haut und sichtbaren Schleimhäute auf. Irgendwelche Hautblutungen bestanden nicht. Die Milz war nicht palpabel. Herz und Lungen o. B. Bilirubin im Blutserum 0,25 mg%. Resistenzbestimmung der Erythrocyten: Beginn der Hämolyse bei 0,46% NaCl; vollständig bei 0,34% NaCl. Blutbefund bei der Aufnahme: Hämoglobin 15%, Erythrocyten 830000, Leukocyten 3500. Wegen der hochgradigen lebensbedrohlichen Anämie wurde sofort eine Bluttransfusion von 120 ccm gemacht. Am 19. 1. 40 wurde folgender Blutbefund erhoben: Hämoglobin 18%, Erythrocyten 880000, Leukocyten 3200, Reticulocyten 5<sup>0</sup>/<sub>00</sub>, Thrombocyten 32000. Differentialblutbild: unreife Myelocyten 3%, reife Myelocyten 1%, Stabk. 1%, Segmentk. 60%, Lympho. 35%.

Die Behandlung, die vom 18. 1. 40 bis 22. 5. 40 dauerte, bestand im wesentlichen in in Abständen ausgeführten Bluttransfusionen. Außerdem wurden Cebiontabletten gegeben und Höhensonnenbestrahlungen verabfolgt. Anfänglich erhielt sie auch Campolon, das dann nach einigen Tagen wieder abgesetzt wurde. Die einzelnen Werte werden wir wieder, wie bei den vorhergehenden Fällen, tabellenmäßig aufführen und dazu die nötigen Erläuterungen geben, die zum Verständnis des ganzen Krankheitsverlaufes unbedingt erforderlich sind. Zur besseren Übersicht stellen wir die Differentialblutbilder in einer Tabelle gesondert zusammen.

Datum	Blutbild	Bluttransfusion	Eisenwert im Serum
18. 1. 40	Hgb. 15%, Ery. 830000, Leukoc. 3500		344 γ%
18. 1. 40		1. 120 ccm	
19. 1. 40	Hgb. 18%, Ery. 880000, Leukoc. 3200, Reticulocyten 5 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> , Thrombocyten 32000		
20. 1. 40		2. 150 ccm	
22. 1. 40	Hgb. 20%, Ery. 1,08 Mill., Reticulocyten 15 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>		113 γ%
23. 1. 40		3. 270 ccm	
24. 1. 40	Hgb. 30%, Ery. 1,52 Mill., Leukoc. 3700		
25. 1. 40		4. 250 ccm	209 γ%
	Interkurrent waren am 20. 1. plötzlich Temperaturen über 39° aufgetreten, die an den folgenden Tagen allmählich wieder absanken. Die dadurch hervorgerufene erhöhte Tätigkeit des reticuloendothelialen Systems hatte zu einem Absinken des Eisenspiegels auf 113 γ% geführt, der dann nach dem Abklingen des Infektes wieder anstieg (209 γ% am 25. 1.).		
28. 1. 40		5. 170 ccm	
30. 1. 40	Hgb. 38%, Ery. 1,94 Mill., Reticulocyten 1 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>		
1. 2. 40		6. 350 ccm	
2. 2. 40	Hgb. 38%, Ery. 2,04 Mill., Reticulocyten 1 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> , Thrombocyten 53000		
7. 2. 40	Sternalpunktion. Sternalpunktat: Myeloblasten 23%, unreife Myelocyten 38%, halbreife Myelocyten 2%, reife Myelocyten 1%, Metamyelocyten 6%, Stabkernige 2%, Segmentk. 23%, unreife Eosinophile 2%, reife Eosinophile 1%, Lymphocyten 2%. Es handelte sich um ein außerordentlich zellreiches Mark. Die ganz unreifen myeloischen Zellen überwogen. Die Erythrocyten traten vollkommen in den Hintergrund. Es bestand demnach eine Hyperplasie des myeloischen Systems mit starker Ausreifungshemmung. Die Entwicklung der Erythropoese war stark gehemmt. Es lag demnach das Bild einer ausgeprägten Knochenmarksinsuffizienz vor, wobei weniger die Anlage, als die Ausreifung stark gestört war.		

Datum	Blutbild	Bluttransfusion	Eisenwert im Serum
9. 2. 40		7. 500 ccm	
12. 2. 40	Hgb. 50%, Ery. 2,5 Mill.		
14. 2. 40		8. 350 ccm	
17. 2. 40		9. 450 ccm	
20. 2. 40	Hgb. 70%	10. 240 ccm	
22. 2. 40	Hgb. 80%	11. 350 ccm	
24. 2. 40	Hgb. 95%		
29. 2. 40	Hgb. 80%		
	In dieser Zeit standen subjektive Klagen über heftige Kopfschmerzen im Vordergrund.		
1. 3. 40	Sternalpunktion: Gegenüber dem Sternalmarkbefund vom 7. 2. 40 keine wesentliche Änderung.		
	Sternalpunktat: Myeloblasten 25%, unreife Myelocyten 31%, halbreife Myelocyten 11%, Metamyelocyten 7%, Stabk. 1%, Segmentk. 15%, unreife Eosinophile 3%, reife Eosinophile 3%, Lymphocyten 4%.		
2. 3. 40	Hgb. 70%		
8. 3. 40	Hgb. 15%		
11. 3. 40			179 $\gamma$ %
11. 3. 40		12. 350 ccm	
13. 3. 40	Plötzlich traten hohe Temperaturen über 40° auf. Heftige Klagen über Hals- und Kopfschmerzen. Rachenring bei der Besichtigung o. B.		
14. 3. 40	Hgb. 65%, Leukoc. 9800		81 $\gamma$ %
16. 3. 40	Hgb. 45%, Leukoc. 13150		
	Hohe Temperaturen bestanden noch unverändert weiter. An den Lippen und am Zahnfleisch waren zahlreiche mit Borken belegte kleine Hautdefekte aufgetreten.		
18. 3. 40	Hgb. 43%, Ery. 2,96 Mill., Leukoc. 9450	13. 250 ccm	
	Heftige Zahnfleisch- und Nasenblutungen waren aufgetreten. Patientin erbrach große Mengen verschluckten Blutes. Nasenblutung mußte durch Tamponade gestillt werden. Temperaturen unverändert hoch.		
21. 3. 40	Hgb. 25%, Leukoc. 14500		79 $\gamma$ %
21. 3. 40		14. 300 ccm	
23. 3. 40	Hgb. 37%, Ery. 1,0 Mill., Leukoc. 8300	15. 300 ccm	
	Temperaturen bestanden noch unverändert weiter. Eine geringe Blutung aus beiden Ohren war auch aufgetreten.		
24. 3. 40	Am heutigen Morgen hörte Patientin plötzlich sehr schlecht und lag vollkommen teilnahmslos im Bett.		
26. 3. 40	Hgb. 42%		98 $\gamma$ %
26. 3. 40		16. 300 ccm	
	Temperaturen waren jetzt auf Werte um 38° abgefallen. Aus beiden Ohren entleerte sich etwas Eiter. Nach Ansicht des hinzugezogenen Otologen hatte die starke Nasenblutung zur Entstehung eines Hämatotympanons geführt, das sich dann infiziert hatte. Auf der Körperhaut waren zahlreiche kleine punktförmige Blutungen aufgetreten.		
27. 3. 40	Hgb. 43%, Ery. 2,1 Mill., Leukoc. 7250, Thrombocyten 67200		
29. 3. 40		17. 300 ccm	
1. 4. 40			162 $\gamma$ %
1. 4. 40		18. 270 ccm	
	Das Fieber war jetzt vollkommen verschwunden.		
3. 4. 40	Hgb. 67%, Leukoc. 7700		

Datum	Blutbild	Bluttransfusion	Eisenwert im Serum
6. 4. 40	Hgb. 50%, Leukoc. 4750		
10. 4. 40	Hgb. 40%, Ery. 1,7 Mill., Leukoc. 4800		
12. 4. 40			148 $\gamma$ %
12. 4. 40		19. 200 ccm	
	Außer ganz geringen subfebrilen Erhebungen waren keine Temperaturen wieder aufgetreten. Immer wieder machten sich Zahnfleischblutungen bemerkbar. Die Ohreiterung wurde weiter mit Spülungen und Solluxbestrahlungen behandelt.		
15. 4. 40	Hgb. 35%, Leukoc. 3700		173 $\gamma$ %
15. 4. 40		20. 220 ccm	
17. 4. 40		21. 350 ccm	
	Wieder waren Temperaturen zwischen 38 und 39° aufgetreten, deren Ursache in einer eitrigen Mastoiditis zu suchen war. Die Patientin klagte über heftige Ohrenscherzen. Hinter dem Ohr bestand eine Schwellung und eine heftige Druckschmerzhaftigkeit. Am heutigen Morgen wurde deshalb eine Operation durchgeführt.		
19. 4. 40	Hgb. 44%, Ery. 2,0 Mill.	22. 300 ccm	
22. 4. 40			102 $\gamma$ %
22. 4. 40		23. 300 ccm	
	Das Fieber war jetzt wieder etwas abgesunken. Die Temperaturen erreichten aber immer noch Werte über 38°. Periodenblutungen waren aufgetreten.		
25. 4. 40	Hgb. 47%, Ery. 2,9 Mill., Leukoc. 6500		162 $\gamma$ %
25. 4. 40		24. 400 ccm	
26. 4. 40	Hgb. 67%, Ery. 2,7 Mill., Leukoc. 4850		
29. 4. 40	Hgb. 42%, Leukoc. 4950		146 $\gamma$ %
29. 4. 40		25. 360 ccm	
3. 5. 40	Hgb. 38%, Ery. 1,88 Mill., Leukoc. 4200, Reticulocyten 1 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>	26. 180 ccm	
	Die Menses bestanden schon seit 13 Tagen ununterbrochen.		
6. 5. 40	Hgb. 14%, Leukoc. 6800		168 $\gamma$ %
6. 5. 40		27. 380 ccm	
	Heute erreichten die Temperaturen Werte bis 38,8°. Starke Zahnfleischblutungen waren wieder aufgetreten.		
7. 5. 40		28. 300 ccm	
	Wegen der noch immer bestehenden starken Menstruationsblutung wurde heute eine Abrasio durchgeführt. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine geringe Endometritis.		
10. 5. 40	Hgb. 22%, Leukoc. 5450	29. 400 ccm	
	Dauernd bestanden Temperaturen über 38° und manchmal sogar über 39°.		
14. 5. 40	Hgb. 35%, Ery. 2,1 Mill.	30. 400 ccm	
	An den folgenden Tagen verschlechterte sich das Befinden zusehends. Weitere Transfusionen konnten wegen technischer Schwierigkeiten nicht mehr gemacht werden. Am		
22. 5. 40	morgens kam die Patientin ad exitum.		

Bei der *Sektion* fand sich eine *pyoide Umwandlung des Marks* der langen Röhrenknochen und eine *Hämosiderose* der Leber und Milz. In den Lebercapillaren, im Gewebe der GLISSON-schen Kapsel, im Fettmark der Röhrenknochen und in der roten Pulpa der Milz wurden zahlreiche Myeloblasten bei der mikroskopischen Untersuchung gesehen. Auch im Bindegewebe des Herzens fanden sich kleine Häufchen von Myeloblasten.

## Differentialblutbilder.

	19. 1.	2. 2.	7. 2.	1. 3.	14. 3.	17. 3.	18. 3.	19. 3.	20. 3.	21. 3.	1. 4.	4. 4.	16. 4.	29. 4.	16. 5.
Myeloblasten . . .	—	—	—	2	23	47	58	43	53	52	3	1	11	6	30
Unreife Myelocyten	3	1	—	1	9	14	6	15	18	11	1	1	9	6	1
Halbreife Myelocyten	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	8	4	—	9	—
Reife Myelocyten .	1	—	—	—	1	—	1	—	—	—	4	3	2	—	2
Metamyelocyten . .	—	—	—	1	4	—	—	1	1	2	5	3	4	4	1
Stabkernige . . . .	1	—	1	—	3	—	1	3	1	3	5	4	4	6	3
Segmentkernige . . .	60	23	42	23	46	26	15	24	20	18	30	30	32	18	17
Eosinophile . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
Basophile . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Monocyten . . . . .	—	3	—	3	1	—	—	1	—	—	3	1	1	9	—
Lymphocyten . . . .	35	73	57	70	13	13	19	12	7	13	41	53	37	42	46

Wir haben diesen Fall wegen seiner grundsätzlichen Bedeutung sehr ausführlich behandelt und dargestellt. Er ist in mehrfacher Hinsicht außerordentlich interessant und dient uns dazu, die schon dargelegten Ansichten zu beweisen. Anfänglich bot der Fall eindeutig das Bild einer aplastischen Anämie. Von Blutungen war nichts bekannt. Der Eisenspiegel war enorm hoch. Es ist der 1. Fall, der bisher bekanntgeworden ist, bei dem bei einer aplastischen Anämie, ohne daß Transfusionen gemacht wurden, schon sofort ein derartig hoher Wert beobachtet wurde. Gleichzeitig ist diese Tatsache aber auch prognostisch sehr ungünstig zu beurteilen. Sie deutet auf ein fast vollständiges Darniederliegen der Regeneration hin. Eine Mitbeteiligung der Thrombo- und Leukopoese konnte ebenfalls schon sofort an den niedrigen absoluten Werten nachgewiesen werden. Allerdings entsprach die prozentuale Verteilung der Leukocyten noch durchaus der Norm. Erst im Verlaufe der klinischen Beobachtung verschob sich das Verhältnis immer mehr zu Ungunsten der segmentkernigen Leukocyten. Auch in diesem Fall sahen wir wieder, daß enorme Blutmengen, besonders anfänglich zur Erreichung eines normalen Hämoglobin- und Erythrocytenbestandes erforderlich sind. Im ganzen wurden während der klinischen Behandlung 30 Transfusionen gemacht und dabei 9060 ccm Blut übergeführt. Die Verwendung von Blut einer Patientin, die an einer Polycythaemia vera erkrankt war, brachte auch keinen besseren Erfolg. Es gelang, Ende Februar einen normalen Blutbestand zu erzielen. Sobald aber längere Zeit mit den Transfusionen ausgesetzt wurde, kam es sofort zu einem neuen Abfall. Sehr interessant war das Ergebnis der Sternalpunktion, bei der im Punktat eine Unmenge von ganz unreifen Zellen der myeloischen Reihe gefunden wurden. Das erythropoetische System war vollkommen zurückgedrängt worden. Allmählich trat eine allgemeine hämorrhagische Diathese immer mehr in Erscheinung, die durch Sekundärinfektion zu einer doppelseitigen Otitis media mit hohem Fieber führte. Die Leukocytenzahlen stiegen dabei stark an und im Differentialblutbild wurden jetzt plötzlich große Mengen von Myeloblasten gefunden. Wir hatten damit hämatologisch und auch klinisch das Bild einer Myeloblastenleukämie vor uns. Wir sind überzeugt davon, daß, wenn die Patientin in diesem Stadium zur Aufnahme gekommen wäre, wir eine Myeloblastenleukämie im Sinne NÆGELIS diagnostiziert hätten. Nun handelte es sich aber nach dem bisherigen klinischen Verlauf eindeutig um eine aplastische Anämie. Wir müssen annehmen, daß durch den Infekt die Ausschwemmungshemmung durchbrochen wurde, und die im Knochenmark

angehäuften jugendlichen Zellen der myeloischen Reihe, vorwiegend Myeloblasten, gelangten in die Blutbahn. Die bei der Auszählung beobachtete Steigerung der Leukocytenzahlen ist auf diesen Vorgang zurückzuführen. Von nun an wurden bis zum tödlichen Ausgang dauernd unreife Zellen des myeloischen Systems in der Blutbahn gefunden. Schon HEILMEYER deutete in seiner Abhandlung über Erkennung und Behandlung der Anämien in den Ergebnissen der Inneren Medizin und Kinderheilkunde auf die Ähnlichkeit des Knochenmarksbefundes mit dem der Myeloblastenleukämie hin, ohne aber einen solchen Zusammenhang, wie wir in diesem Fall, direkt beweisen zu können.

Wie wir schon ausführten, sind ganz isolierte Störungen des erythropoetischen Systems fast nie vorhanden. Auch in diesem Fall konnte schon sofort bei der Aufnahme eine Mitbeteiligung des Granulocyten- und Thrombocytensystems nachgewiesen werden, die sich immer mehr bemerkbar machte. So traten allmählich als Ausdruck des Thrombocytenmangels Zeichen einer allgemeinen hämorrhagischen Diathese auf. Der Granulocytenmangel zeigte sich in Form von Geschwürsbildungen am Zahnfleisch.

Die allgemeine „Knochenmarksinsuffizienz“ wurde im Verlaufe der Krankheit immer ausgesprochener. Die Leukocytensteigerung, die durch die Otitis media hervorgerufen wurde, war im wesentlichen auf die Ausschwemmung der unreifen myeloischen Zellen zurückzuführen. Als gegen Ende des Krankheitsverlaufes wieder ein interkurrenter Infekt mit hohen Temperaturen auftrat, blieb die Leukocytensteigerung aus und zeigte damit die inzwischen aufgetretene vollkommene Regenerationslosigkeit des weißen Systems auf. Die gleiche Beobachtung machten wir bei dem erythropoetischen System. Es gelang anfänglich durch große Transfusionen eine Normalisierung des Blutbildes zu erreichen. Später konnte das rote Blutbild kaum noch beeinflußt werden.

Besonders interessant sind die Rückschlüsse, die aus dem Verhalten des Eisenspiegels gezogen werden konnten. Die hohen Werte beweisen die Regenerationsschwäche des erythropoetischen Gewebes. Durch die auftretenden und im Verlauf auch erwähnten Infekte wurde sofort durch die erhöhte Tätigkeit des reticuloendothelialen Systems eine Senkung des Eisenspiegels hervorgerufen, die sich nach dem Abklingen des Fiebers wieder ausglich. Der etwa 14 Tage ante exitum vorhandene Infekt beeinflußte den Eisenspiegel in keiner Weise mehr (Eisenwert am 6. 5. 168  $\gamma$ % Fe). Wir können daraus den Schluß ziehen, daß jetzt auch das reticuloendotheliale System mit in die allgemeine Insuffizienz des Knochenmarks einbezogen worden ist.

Auf die vielen Transfusionen und die damit übergeführten großen Eisenmengen, die der Organismus nicht mehr verwerten konnte, muß die bei der Sektion aufgefundene Hämosiderose der Leber und Milz zurückgeführt werden.

Nach diesen Beobachtungen hat die Patientin während ihrer Klinikbehandlung eigentlich nur noch von fremdem Blut gelebt. Die Transfusionen konnten in keiner Weise die Regeneration im Sinne einer Besserung beeinflussen. Es konnte im Gegenteil ein allmähliches Fortschreiten und Einbeziehen des ganzen Knochenmarkgewebes in den Krankheitsprozeß nachgewiesen werden. Gerade dieser Fall beweist eindeutig, daß Knochenmarksstörungen nie einseitig betrachtet und beurteilt werden dürfen, sondern daß das Knochenmark immer als einheitlich aufgebautes und regenerierendes Organ angesehen werden muß.

Sehr wertvoll und für die klinische Diagnostik oft entscheidend sind die *Ergebnisse der Eisenbestimmung bei fraglichen Fällen von aplastischer Anämie.*

Bei einer Patientin, die vor einiger Zeit bei uns zur Aufnahme kam, mußte man durchaus an die Möglichkeit einer aplastischen Anämie denken. Es handelte sich um eine 46jährige Kollegin, die wegen einer unklaren Anämie zur Aufnahme kam. Sie gab an, daß sie beruflich viel röntgenologisch tätig sei, so daß man sehr wohl eine Röntgenschädigung und damit eine aplastische Anämie annehmen konnte. Erst die Eisenbestimmung erbrachte die Klärung. Einwandfrei wurde ein Eisenmangel festgestellt und bei der weiteren Untersuchung konnte die Diagnose essentielle hypochrome Anämie gesichert werden. Bei der Aufnahme wurde folgender Blutbefund erhoben: Hämoglobin 55%, Erythrocyten 3,7 Millionen, Leukocyten 7800. Differentialblutbild: Eos. 1%, Segmentk. 76%, Lympho. 17%, Mono. 6%. Die Eisenbestimmung ergab den Wert von 16  $\gamma\%$  und bei dem Resorptionsversuch mit 1 g Ferrum reductum wurde eine sehr schlechte Resorptionsleistung gefunden.

Serumeisen in  $\gamma\%$ .

Nüchtern . . 18  $\gamma\%$ ,    2 Std. . . 49  $\gamma\%$ ,    4 Std. . . 32  $\gamma\%$ ,    6 Std. . . 55  $\gamma\%$ .

Im Magen bestand eine histaminrefraktäre Achylie. Durch eine über längere Zeit durchgeführte Eisentherapie mit täglich  $3 \times 5$  Pillen Ce-Ferro gelang es, eine Steigerung des Hämoglobingehaltes auf 70% und 4,8 Millionen Erythrocyten bei der Entlassung zu erzielen.

## XII. Über Veränderungen des Serumeisenspiegels bei „Ikteruserkrankungen“.

Schon bald fiel uns bei unseren Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel auf, daß bei manchen *Ikteruserkrankungen* enorm hohe Eisenwerte im Blutserum gefunden wurden. Noch während wir uns damit beschäftigten, erschien eine Arbeit von G. HEMMELER, betitelt „Serumeisen und Leber“, in der er über die gleiche Entdeckung berichtete, ohne aber dabei zu endgültigen Schlußfolgerungen zu kommen. Er fand besonders beim Icterus catarrhalis erhöhte Serumeisenwerte. Nach M. B. SCHMIDT und STARKENSTEIN sollen etwa 1 mg Eisen pro Tag mit der Galle ausgeschieden werden. Nach EPPINGER beträgt die Tagesmenge wesentlich mehr, nämlich etwa 10 mg. Nach den Untersuchungen von STRANSKY unterliegt die Ausscheidung großen Schwankungen, die über 100% betragen können. Die Ursachen dafür sind bisher noch nicht bekannt. HEMMELER glaubt die Erhöhung des Serumeisens bei Ikteruserkrankungen im wesentlichen auf eine Störung der Eisenausscheidung zusammen mit der Galleabsonderung zurückführen zu können, ohne aber dabei zu berücksichtigen, daß dieses Eisen doch höchstwahrscheinlich nicht mit dem Stuhl verlorengeht, sondern im Darm wieder rückresorbiert wird. Nach unseren bisherigen Kenntnissen ist der Dünndarm doch als Hauptresorptionsorgan für das Eisen anzusehen, und es ist kaum anzunehmen, daß der Darm nicht in der Lage sein sollte, auch dieses Eisen wieder zu resorbieren. HEMMELER ist der Ansicht, daß die beim Icterus catarrhalis geschädigten Leberzellen ihr Eisen wie auch ihr Bilirubin nicht mehr mit der Galle ausscheiden können, sondern an die Lymphe abgeben und so sowohl die Bilirubinämie wie auch die Erhöhung des Serumeisenspiegels zu erklären sei. Ihm fiel aber auch schon auf, daß zwischen dem Serumeisengehalt und dem Bilirubingehalt absolut kein Parallelismus besteht, sondern daß eine Erhöhung des Serumeisenspiegels erst später eintritt, aber länger anhält als die Bilirubinerhöhung. Er führte dies darauf zurück, daß das Eisen im Gegensatz zum Bilirubin anfänglich noch ausgeschieden wird, aber daß die Eisenausscheidung erst später wieder in Gang kommt als die Bilirubinausscheidung. Mit dieser Anschau-

ung sind aber seine Ergebnisse beim Verschlußikterus nicht in Übereinstimmung zu bringen. Man müßte dann doch annehmen, daß man gerade bei dieser Ikterusform stark erhöhte Serumeisenwerte finden würde. Er veröffentlicht aber unter 11 Fällen nur einen einzigen, der einen erhöhten Eisenwert im Serum aufweist. Er glaubt für diese Erscheinung, die nicht mit seiner Theorie in Einklang zu bringen ist, das Grundleiden verantwortlich machen zu können. Beim Steinleiden soll die begleitende Entzündung und die dadurch verursachte erhöhte Tätigkeit des reticuloendothelialen Systems das Eisen aus der Blutbahn abziehen. Dasselbe gelte für das Carcinom. Diese Erklärung ist, wie wir noch sehen werden, ungenügend und reicht in keiner Weise für solche Fälle aus.

Vor HEMMELER hatten auch schon andere Untersucher mit anderen Methoden bei Ikterusfällen Veränderungen des Eisengehaltes im Blutplasma gefunden. So bestimmte ROOSEN-RUNGE bei 2 Fällen von Ikterus mit starker Bilirubinämie erniedrigte Werte von 0,04 und 0,06 mg%. Mit der Cysteinmethode ermittelten WARBURG und KREBS bei einem Fall  $242 \cdot 10^{-3}$  mg Fe.

Wir haben in über lange Zeit sich erstreckenden Untersuchungen zahlreiche Ikterusranke systematisch verfolgt und Serumeisenbestimmungen ausgeführt. Von unseren vielen Fällen veröffentlichen wir einige besonders charakteristische, die uns das wesentliche zeigen.

Name	Diagnose	Serumeisenwert in $\gamma\%$	Bilirubin im Serum in mgr %
1. W., Ida, 56 Jahre . .	Gallengangscarcinom, totaler Verschluß	168	7,75
2. R., Maria, 32 Jahre . .	Gallengangscarcinom, totaler Verschluß	279	5,04
3. K. Jakob,, 56 Jahre . .	Pankreaskopftumor mit totalem Gallengangverschluß	55	8,82
4. K., Heinrich, 58 Jahre	Gallengangscarcinom, totaler Verschluß	36	2,54
5. Sch., Katharina, 57 J..	Gallengangscarcinom, kein totaler Verschluß	28	4,0
6. G., Gottfried, 46 Jahre	Gallengangscarcinom, kein totaler Verschluß	38	10,79
7. N., Anna, 30 Jahre . .	Icterus catarrhalis	82	11,34
8. Sch., Anna, 34 Jahre . .	Icterus catarrhalis	292	7,5
9. K., Franziska, 37 Jahre	Icterus catarrhalis	216	10,14
10. H., Else, 18 Jahre . .	Icterus catarrhalis	270	5,2

Wir führen jetzt noch einige Fälle auf, die wir zur besseren Übersicht kurvenmäßig zur Darstellung bringen.

*Fall 1.* Sch., Anna, 34 Jahre alt. Patientin kam wegen eines Icterus catarrhalis zur Aufnahme. Seit einiger Zeit war sie vollkommen appetitlos und verspürte starke Müdigkeit. Vor 5 Tagen war sie plötzlich gelb geworden.

Bei der Aufnahme waren Haut und Skleren stark ikterisch verfärbt. Die Leber war gerade am Rippenbogen tastbar. Im Urin Urobilin und Bilirubin positiv. Nach einigen Tagen wurde auch Urobilinogen vermehrt nachgewiesen. Im Urin wurde wiederholt Leucin gefunden. Blutsenkung nach WESTERGREN mit 3/11 vollkommen normal. Behandlung mit Insulin-Traubenzucker, Karlsbader Salz, Papaverintabletten und Wärmeanwendungen in Form von Heublumenpackungen auf die Lebergegend (Abb. 15).

*Fall 2.* G., August, 24 Jahre alt. Patient erkrankte vor etwa 3 Wochen mit Appetitlosigkeit, häufigem Brechreiz mit gelegentlichem Erbrechen. Einige Tage vor der Klinikweisung wurde ein Ikterus festgestellt. Es handelte sich um einen Icterus catarrhalis. Im Urin Urobilin und Bilirubin stark positiv. Der Stuhl war weißlich verfärbt. Später

Leucin und Tyrosin im Urin positiv. Blutsenkung 5/9 nach WESTERGREN. Behandlung mit Insulin-Traubenzucker, Karlsbader Salz und Wärmeapplikationen (Abb. 16).

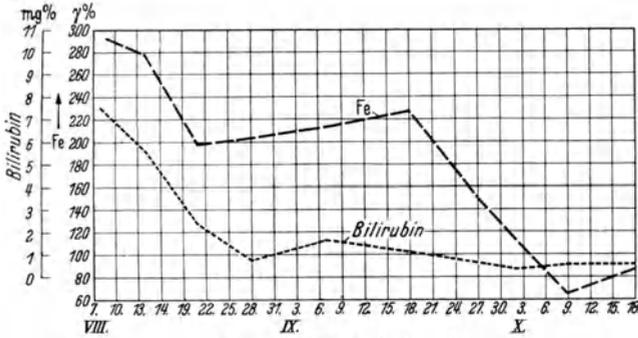
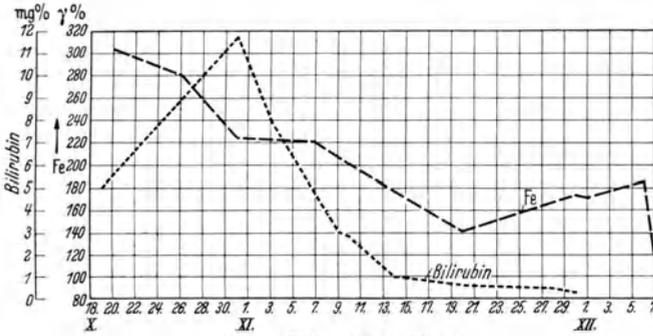


Abb. 15. (Erklärung im Text.)

holter Kontrolle immer normal. In den ersten Wochen Temperaturen zwischen 37,5 und 38° axillar gemessen. Nierenbeteiligung: Im Urinsediment Leukocyten und hyaline und granuliert Zylinder. Kleine Hautblutungen traten auf. Strenge Behandlung mit kohlehydratreicher und eiweiß- und fettarmer Kost,



wäre bei der Ansicht HEMMELERS kaum erklärlich, daß eine Sättigung des Körpers mit Eisen zu erreichen ist, wie wir bei der Besprechung des Resorptionsvorganges eingehend dargelegt haben. Es müßte dann dauernd durch die Eisenverluste mit der Galle ein gewisses Defizit vorhanden sein. Auch müßten beispielsweise Perniciosakranke viel stärker hypochrom-anämisch werden, da bei diesen die Eisenresorption doch sehr erheblich gestört ist und die Eisenverluste mit der Galleausscheidung nicht ersetzt werden könnten. Wie wir schon besprochen haben, findet man hypochrom-anämische Zustände bei Perniciosakranken doch vorwiegend nur bei Frauen, verursacht durch die Eisenverluste bei der Menstruation.

Wir erklären die Vorgänge bei Ikteruserkrankungen in etwas anderer Weise. Wir glauben, daß *im Mittelpunkt des ganzen Geschehens die geschädigte Leberzelle* steht. Wie wir seit BUNGE wissen, gehört die Leber zu den wichtigsten Speicherorganen für Eisen. Die Gesamtmenge des in Leber und Milz vorhandenen Depot-eisens wird ungefähr mit 0,5 g angegeben. Wird die Leberzelle in irgendeiner Weise geschädigt, dann verliert sie ihre Fähigkeit zur Eisenspeicherung. Sie gibt das Eisen an die Blutbahn ab, bzw. stößt das Eisen aus und erzeugt damit die Erhöhung des Serumeisengehaltes. Nun geht nicht jede Leberschädigung ohne weiteres mit einer Erhöhung des Serumeisenspiegels einher. Auch bei klinisch sicher vorhandenem parenchymatösem Ikterus braucht eine Erhöhung des Eisenspiegels nicht vorhanden zu sein, wie Fall F deutlich zeigt. Eine Ausschüttung des Eisens aus der Zelle tritt erst bei schwereren Erkrankungsformen ein. Dabei wird dann sogar der durch die entzündlichen Vorgänge, die beim Icterus catarrhalis vorhanden sind, hervorgerufene erhöhte Eisenbedarf kompensiert. Als erstes beobachtet man immer eine Unfähigkeit zur Bilirubinausscheidung und damit Erhöhung des Serumbilirubingehaltes. Ist aber eine Steigerung des Eisenspiegels eingetreten, dann ist sie als Ausdruck einer schweren Leberzellschädigung zu werten und ist oft wesentlich länger nachzuweisen, als eine solche des Bilirubingehaltes. Die Leberzelle gewinnt die Fähigkeit, das Bilirubin auszuschcheiden, meistens schneller zurück als die der Eisenfixation.

Auch die Befunde bei totalem Verschuß, verursacht durch Tumoren, sind in dieser Weise zu erklären. Die Erniedrigungen des Serumeisenspiegels in solchen Fällen, die sich meistens in mäßigen Grenzen bewegen, sind auf den durch den Tumor hervorgerufenen erhöhten Eisenbedarf zurückzuführen. Wie von uns schon bewiesen wurde, muß der Tumor erst eine gewisse Ausdehnung erreichen, ehe er den Eisengehalt des Serums in merkbarer Weise beeinflusst. Finden wir einen erhöhten Eisenwert, dann deutet dieser auf einen inzwischen eingetretenen stärkeren Grad der Leberschädigung hin. Die Leberzelle gibt das von ihr gespeicherte Eisen ab, und dabei wird sogar der durch den Tumor bedingte erhöhte Eisenbedarf kompensiert.

Mit den Eisenbestimmungen im Serum ist uns nach diesen Ergebnissen ein wertvolles Hilfsmittel in der Beurteilung von Lebererkrankungen in die Hand gegeben. Hervorheben möchten wir noch einmal, daß erhöhte Serumeisenwerte immer schwere Formen von Lebererkrankungen aufzeigen. Besonders zu beachten ist dabei die Tatsache, daß die Eisenwerte oft noch immer erhöht sind, wenn schon fast alle anderen Zeichen einer Lebererkrankung verschwunden sind.

Gerade sie gibt uns daher sehr zuverlässig an, wann eine Lebererkrankung als geheilt angesehen werden kann.

**Zusammenfassung.** Wir haben im vorstehenden unsere bisherigen Kenntnisse über den Eisengehalt des Blutserums und seine Bedeutung für die Klinik zusammengefaßt. Es konnte einwandfrei nachgewiesen werden, daß bei sekundären Anämien ein Eisenmangelzustand vorliegt, und daß die Höhe des Serumeisengehalts in keiner festen Beziehung zum Hämoglobingehalt steht, sondern von der „Regenerationsstärke“ des Knochenmarks abhängt, die bei verschiedenen Menschen durchaus unterschiedlich ist.

Die Eisenresorption beruht auf einer spezifischen Zelleistung und wird durch die besonders von STARKENSTEIN aufgezeigten Faktoren lediglich unterstützt und begünstigt, ist aber nicht ausschließlich von diesen abhängig, wie früher allgemein angenommen wurde. Die Größe der Resorption richtet sich vollkommen nach dem Bedarf. Diese Zellfunktion ist bei der perniziösen Anämie, bei der Chlorose, bei der essentiellen hypochromen Anämie und bei anderen Zuständen gestört.

Tumoren, Leukämien und Infekte zeigen Erniedrigungen des Serumeisenspiegels, der bei erfolgreicher Behandlung der ersten beiden und bei Überwindung des Infekts wieder normal wird. Mit Einschränkungen kann diese Erscheinung in prognostischer und diagnostischer Hinsicht verwertet werden.

Bei hämolytischen Anämien finden wir im allgemeinen erhöhte Serumeisenswerte. Der Serumeisenspiegel ist bei unbehandelter perniziöser Anämie normal oder erhöht und sinkt bei Beginn der Leberbehandlung sofort auf stark erniedrigte Werte ab. Dieser Vorgang ist für die Diagnosestellung absolut beweisend. Die Serumeisenbestimmung ist ein sehr feiner Indicator für die Erkennung der „Dekompensation“ einer perniziösen Anämie und eignet sich auch zur Testung verschiedener Leberpräparate. Sehr oft können damit komplizierende Eisenmangelzustände aufgedeckt werden. Sie gibt uns weiterhin die Möglichkeit kritisch zur Frage des Wertes von Bluttransfusionen bei der Behandlung von perniziösen Anämien Stellung zu nehmen. Die zeitliche Aufeinanderfolge der Veränderung der einzelnen Blutwerte (Serumeisen, Bilirubin, Reticulocyten, Hämoglobin und Erythrocyten) bei der Behandlung der perniziösen Anämie wird eingehend dargestellt.

Durch die Serumeisenbestimmung gelingt es, wertvolle Einblicke in die Pathogenese der Hämochromatose zu gewinnen.

Die aplastische Anämie wird durch die Serumeisenbestimmung einwandfrei als ein Darniederliegen der Regeneration als eine „Knochenmarksinsuffizienz“ charakterisiert. Das Übergreifen der Insuffizienz auf das weiße System und auch auf das reticuloendotheliale System konnte nachgewiesen werden. Zur Frage der Myeloblastenleukämie wird kritisch Stellung genommen, und manche Fälle werden als Knochenmarksinsuffizienz mit Durchbrechung der Ausschwemmungshemmung gedeutet.

Bei vielen „Ikteruserkrankungen“ mit Schädigung der Leberzelle werden Serumeisenerhöhungen gefunden. Diese sind darauf zurückzuführen, daß die Leberzelle die Fähigkeit zur Eisenspeicherung durch die Erkrankung verloren hat. Die diagnostische und prognostische Bedeutung dieses Vorgangs wird eingehend dargestellt.

*Nachtrag.* Erst nach Fertigstellung dieser Arbeit gelangte die von E. SKOUGE, betitelt: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen, Oslo 1939, zu unserer Kenntnis, die daher keine Berücksichtigung finden konnte.

SCHITTNHELM hat in seinem Referat auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden 1940 auch über Serumeisenuntersuchungen berichtet. Die Ergebnisse decken sich im wesentlichen mit denen von HEILMEYER und PLÖTNER und den unsrigen. So fand auch er erniedrigte Serumeisenwerte bei Blutungen, Tumoren und Infekten und stellte fest, daß der Serumeisenwert nicht dem Hämoglobingehalt parallel verläuft. Damit bestätigt SCHITTNHELM die bisherigen Untersuchungen und Ergebnisse.

# IX. Über die Bedeutung der Reticuloendothelien und Plasmazellen des Knochenmarkes<sup>1</sup>.

Von

H. FLEISCHHACKER-Wien.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	508
Anatomie, Entwicklung und Einteilung . . . . .	519
Reticulumzellen . . . . .	529
Physiologie . . . . .	529
Reaktionen . . . . .	536
Hyperplasien und Tumoren . . . . .	540
Speicherkrankheiten . . . . .	545
Plasmazellen . . . . .	547
Physiologie . . . . .	547
Reaktionen . . . . .	554
Myelome und plasmacellulare Leukämie . . . . .	559

## Literatur.

- ABRIKOSOFF: Über einen Fall von multiplem Myelom mit diffuser Verbreitung im Knochenmark. *Virchows Arch.* **173**, 335 (1903).
- ALDER: Zur Diagnostik des multiplen Myeloms. *Praxis (Schweiz. Rundschau)* **1936**.
- APITZ, K.: Über die Bildung Russellscher Körperchen in den Plasmazellen multipler Myelome. *Virchows Arch.* **300**, 113 (1937).
- Die Leukämien als Neubildungen. *Virchows Arch.* **299**, 1 (1937).
- Die Störungen des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytomträgern. *Klin. Wschr.* **1940**, H. 41, 1058.
- Die neuen Anschauungen vom Plasmocytom des Knochenmarkes, dem sog. multiplen Myelom. *Klin. Wschr.* **1940**, H. 40, 1025.
- Die neoplastische Natur der menschlichen Leukämien. *Med. Welt* **1940**, 85.
- Die Paraproteinosen. Über die Störungen des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom. *Virchows Arch.* **306**, 631 (1940).
- ARESU, M., e SCALABRINO: Iperplasia e sarcomatosi delle ghiandole linfatiche. *Tumori* **13**, 307 403 (1927).
- ARINKIN, J.: Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks. *Fol. haemat. (Lpz.)* **38**, 233 (1929).
- ASCHOFF, L.: Das reticuloendotheliale System. *Erg. inn. Med.* **26**, 1 (1924).
- Morphologie des reticuloendothelialen Systems. In SCHITTENHELM: *Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe* **2**, 473. Berlin: J. Springer 1925.

---

<sup>1</sup> Aus der II. Med. Universitätsklinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. N. v. JAGIC). Über Aufforderung der Schriftleitung.  
Als Habilitationsschrift vorgelegt.

- ASCHOFF, L.: Hämatologenkongreß. Münster 1937.
- u. KIYONO: Zur Frage der großen Mononucleären. *Fol. haemat. (Lpz.)* **15**, 383 (1913).
- — Ein Beitrag zur Lehre von den Makrophagen. *Verh. dtsh. path. Ges.* **1913**.
- ASKANAZY, M.: Über die Lymphfollikel im menschlichen Knochenmark. *Virchows Arch.* **220**, 257 (1915).
- Stromafunktionen. *Münch. med. Wschr.* **1923**, Nr 34/35, 1107.
- Das Knochenmark. *Handbuch der speziellen pathol. Anat. und Histologie* **1, 2**. Berlin: Julius Springer 1927.
- BAMATER: Fulminante Meningokokkensepsis. Zur Ätiologie des Syndroms von Waterhouse-Friedrichsen. *Jb. Kinderheilk.* **142**, 129 (1934).
- BANNIK, E., and C. GREENE: Renal insufficiency associated with Bence-Jones proteinuria. Report of shirteen cases with a note on the changes in the serum proteins. *Arch. int. Med.* **44**, 486 (1929).
- BARASCIUTTI, A.: Sulla scarsa utilita della sternopunctura come mezzo diagnostico nel granuloma maligno. *Diagnostica e Tecnica Labor.* **8**, 481 (1937).
- BARCHASCH u. GURIN: Klinik und intravitale Erkennung des Morbus Gaucher. *Fol. haemat. (Lpz.)* **45**, 43 (1931).
- BARGMANN, W.: Über den Feinbau der Knochenmarkscapillaren. *Z. Zellforsch.* **11**, 1 (1930).
- BASERGA u. BARBAGALLO: Die Sternalpunction als bakteriologische Hilfsmethode. *Med. Klin.* **1938 I**, 178.
- BATTAGLIA: Beitrag zur Kenntnis der Systemerkrankungen des Knochenmarks. (Myelom und aleukämische Myelose.) *Virchows Arch.* **267**, 106 (1928).
- BAUMANN: Zur Klinik und Pathogenese der Niemann-Pickschen Krankheit. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1743.
- ESSER u. WIELAND: Neuere Untersuchungen über Klinik und Pathogenese der Niemann-Pickschen Krankheit. *Schweiz. med. Wschr.* **1936 I**, 6.
- BECK and McCLEARY: Multiple Myeloma with Bone marrow Plasma Cells in the blood. *J. amer. med. Assoc.* **72**, 480 (1919).
- BEIGELBÖCK u. OBERSOHN: Plasmaeiweißkörper und Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit. *Wien. Arch. inn. Med.* **29**, 107 (1936).
- BENNHOLD: Vehikelfunktion der Bluteiweißkörper. In: *Die Eiweißkörper des Blutplasmas von BENNHOLD-KYLIN-RUSZNYAK*, S. 220ff. Dresden-Leipzig: Theodor Steinkopff 1938.
- BENNHOLD: Die Serumeiweißkörper und ihre Transportaufgaben. *Sitzungsbericht der Fachgruppe für innere Medizin der Wr. Med. Ges. vom 31. X. 1940*.
- BERBLINGER, W.: Multiple Myelome mit verschiedener Ausbreitung. *Frankf. Z. Path.* **6**, 112 (1911).
- BEUMER u. BÜRGER: Ein Beitrag zur Chemie des Knochenmarks, 5. Mitt. *Z. exper. Path. u. Ther.* **13**, 367 (1913).
- BIANCHI, C.: La biopsia del midollo osseo nella malaria. *Ateneo parm.* **II**, S. 12, 1 (1940).
- BING u. PLUM: Serumproteine bei Leukopenie. *Ugeskr. Laeg.* **1937**, 738.
- — Serumprotein in Leukopenia. *Acta med. scand. (Stockh.)* **92**, 427 (1937).
- DU BOIS, A. H.: À propos de la cytologie du myélome multiple. *Helvet. med. Acta* **5**, 558 (1938).
- BÖNNIGER: Ein seltener Blutbefund. (Hyperproteinämie bei Myelom-Krankheit.) *Dtsch. med. Wschr.* **20**, 770 (1933).
- v. BONSDORFF: Granulopeniestudier. *Finska Läk.sällsk. Hdl.* **79** (1936).
- BÜNGELER u. FISCHER-WASELS: Die Blutmonocyten im entzündlichen Exsudat und Granulationsgewebe. *Zbl. Path.* **52**, Erg.-H., 148 (1931).
- BÜRGI: Über einen Fall von solitärem Amyloidtumor des Scheitelbeins. *Zbl. Path.* **50**, 4 (1937).
- BUSSER et HUGUENY: Les myélomes plasmocytaires. (Plasmocytosarcomes de la moelle osseuse.) *Ann. d'Anat. path.* **16**, 443 (1939).
- CAMPPELLONE, P.: Die Rolle des Reticuloendothels bei der Bildung des Fibrinogens. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 643.
- Su la formazione del fibrinogeno in rapporto alla produzione di anticorpi, nel plasma sanguigno per parte del sistema reticoloistocitario. *Arch. di Fisiol.* **37**, 143 (1937).

- CATTANEO, L.: Contributo allo studio delle mielosi e limfadenosi cosidette „aleucemiche“. *Haematologica (Pavia)* **14**, 259 (1933).
- CHESTER: Multiples Myelom und Hyperproteinämie. *Z. klin. Med.* **124**, 466 (1933).
- CHIARI, H.: Über isoliertes, lokales Amyloid in einer Tonsille. *M Schr. Ohrenheilk.* **1937**, H. 6, 666.
- CHRISTIAN: Multiple myeloma. A histological comparison of six cases. *J. of exper. Med.* **9** (1907).
- CIONINI e ROTTA: Emoblastosi a decorso acuto con complessa sintomatologia nervosa. *Haematologica (Pavia)* **14**, 593 (1933).
- COOKE, W. E.: Acute monocytic (histiocytic) leukemia. *Lancet* **1931 II**, 129.
- CORONINI u. RISAK: Zur Frage der sogenannten „akuten Reticulose“. *Fol. haemat. (Lpz.)* **45**, 171 (1931).
- CURTZE, W.: Untersuchungen über multiple Myelome. *Fol. haemat. (Lpz.)* **60**, 1 (1938).
- DAMESHEK: Biopsy of the sternal bone marrow. Its value in the study of diseases blood-forming organs. *Amer. J. med. Sci.* **190**, 617 (1935).
- DASTRE, M.: Sur l'évolution du fibrinogène dans l'organisme. *C. r. Soc. Biol. Paris* **57 I**, 739 (1905).
- DEBRÉ, LAMY, SÉE et MALLARMÉ: L'exploration de la moelle osseuse. (La myelographie et la médulloculture.) *Presse méd.* **1936 II**, 1853.
- DIEB: Einiges über die Serumeiweißkörper und deren Bedeutung. *Erg. inn. Med.* **57**, 260 (1939).
- DOAN, CUNNINGHAM and SABIN: Experimental studies on the origin and maturation of avian and mammalian blood cells. *Carnegie Inst. Wash., Publ. Nr 361, Contrib. Embryol. (Am.)* **83**, 16, 163 (1925).
- u. WISEMAN: The monocyte, monocytosis and monocytic leukosis. *Amer. int. Med.* **8**, 383 (1934).
- DONATI, A.: Istiociti nel sangue circolante loro significato e valore diagnostico in varie affezioni del S.R.I. specialmente nella linfogranulomatosi maligna, morbo di Hodgkin. (Contributo alla patologia del S.R.I.) *Arch. int. biochim. ital.* **10**, 55 (1938).
- DÖRING, G.: Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms. *Beitr. path. Anat.* **101**, 348 (1938) (Lit.).
- DOWNEY, H., and J. STASNEY: The pathology of the lymph nodes in infectious mononucleosis. *Fol. haemat. (Lpz.)* **54**, 417 (1936).
- DOYON et KAREFF: Action de l'atropin sur le foie. Coagulabilité du sang des veines sus-hépatiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **57 I**, 444 (1905).
- MORELL et KAREFF: Teneur en fibrinogène du sang rendu incoaguable par l'atropin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **57 I**, 428 (1905).
- ENGELBRETH-HOLM: Ergebnisse der Leukoseforschung der letzten Jahre. *Erg. inn. Med.* **56**, 267 (1939).
- ESSER, M.: Eigenartige bakteriologische Befunde im Blute eines Falles von Niemann-Pickscher Erkrankung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **134**, 461 (1935).
- Schüller-Christiansche Krankheit. *Schweiz. med. Wschr.* **1938 II**, 1014.
- EVANS, F. H.: Observations on the origin and status of the so called „transitional“ white blood cell. *Arch. int. Med.* **17**, 1 (1916).
- EWALD: Die leukämische Reticuloendotheliose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **142**, 222 (1923).
- FALUDI: Über die Fibrinogenbildung. *Biochem. Z.* **184**, 245 (1927).
- FELLER, E., and W. M. FOWLER: Hyperproteinemia in multiple myeloma. *J. Labor. a. clin. Med.* **23**, 369 (1938).
- FERRATA, A.: Einige neue Feststellungen über die Vorstufen der Granulocyten. *Fol. haemat. (Lpz.)* **1910**, 549.
- FIESCHI, A.: Ricerche cariologiche sui megaloblasti. *Haematologica (Pavia)* **18** (1937).
- Semiologie des Knochenmarkes. *Erg. inn. Med.* **59**, 382 (1940).
- FLEISCHACKER, H.: Über die Plasmazellen und das reticuloendotheliale System des Knochenmarkes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **186**, H. 5/6, 506 (1940).
- Über die Herkunft der Plasmaeiweißkörper. *Wien. Arch. inn. Med.* **43**, 96 (1940).
- u. GILLESBERGER (nicht veröffentlicht).

- FLEISCHHACKER, H., u. R. KLIMA: Beitrag zur Kenntnis des multiplen Myeloms, der plasmacellulären Leukämie und des plasmacellulären Granuloms. *Fol. haemat. (Lpz.)* **56**, 5 (1936).
- — Die diagnostische Bedeutung der Sternalpunktion bei Morbus Gaucher und bei Knochenmarksmetastasen. *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 2051.
- — Zellbilder von Lymphknotenpunktionen und ihre diagnostische Verwertbarkeit. *Münch. med. Wschr.* **1937**, Nr 17, 661.
- u. LACHNIT: Blut- und Knochenmarksbefunde bei chronischen Polyarthritiden und beim Feltyschen Syndrom. *Wien. klin. Wschr.* **1940**, Nr 10, 189.
- FOORD and LILLIAN RANDALL: Hyperproteinemia, autohemagglutination and renal insufficiency in multiple myeloma. *Amer. J. clin. Path.* **5**, 532 (1935).
- PARSONS and BUTT: Leukemic reticulo-endotheliosis (monocytic leukemia). *J. amer. med. Assoc.* **101**, 1941 (1933).
- FORKNER: Clinical and Pathologic Differentiation of the acute Leukemias with special Reference to acute Monocytic Leukemia. *Arch. int. Med.* **53**, 1 (1934).
- FRAENKEL: Über die Beziehungen der Leukämie zu geschwulstbildenden Prozessen des hämatopoetischen Apparates. *Virchows Arch.* **216**, 340 (1914).
- FREY, H. K.: Thrombopose und Immunität. Ein Beitrag zur Herkunft des gröber dispersen Bluteiweiß und Lehre der Antikörperbildung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **162**, 1 (1928).
- Das Verhalten der Megakaryocyten im menschlichen Knochenmark und deren Beziehungen zum Gesamtorganismus. *Frankf. Z. Path.* **36**, 419 (1928).
- FROBOESE: Ein neuer Fall von multiplem Myelom (Erythroblastom) mit Kalkmetastasen usw. *Virchows Arch.* **222**, 291 (1919).
- FULL: Bestimmung des Fibrinogengehaltes des Blutes als Leberfunktionsprüfung. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1921**, 478.
- GALINOWSKI: Die blutbildende Tätigkeit des Knochenmarkes bei Unterleibstypus auf Grund vitaler Untersuchung des Markes des Brustbeins. *Polskie Arch. Med. wewn.* **16**, 233.
- GALL: Benzene poisoning with bizarre extramedullary hematopoiesis. *Arch. of Path.* **25**, 315 (1938).
- GAUCHER: De l'épithélioma primitif de la rate. Thèse de Paris 1882.
- GHON u. ROMAN: Über pseudoleukämische und leukämische Plasmazellenhyperplasie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **15**, 72 (1913).
- GINGOLD, N.: À propos de l'origine du monocyte sanguin (Note prélim). *Sang* **12**, 745 (1938).
- GLANZMANN, STEINER und KELLER: Konstitutionelle angeborene Afibrinogenaemie und Fibrinopenie im Kindesalter. *Schweiz. Med. Wschr.* **1940**, 52.
- GLUZINSKI u. REICHENSTEIN: Myeloma und Leukaemia lymphatica plasmacellularis. *Wien. klin. Wschr.* **1906**, Nr 12, 336.
- GOHR u. BOLT: Vergleich der Serumreaktionen nach Bauer, Takata und Weltmann unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Albumin-Globulin-Quotienten und der Belastungsproben. *Z. klin. Med.* **137**, 29 (1939).
- GOLDMANN: Die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. *Brun's Beitr.* **64**, 192 (1909).
- Neue Untersuchungen über die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus. Tübingen 1912.
- GOUNELLE: La production expérimentale et l'histiogenèse du monocyte. À partir du système reticulo-endothelial. *Paris méd.* **69 II**, 224 (1928).
- GRAWITZ: Maligne Osteomyelitis und sarkomatöse Erkrankungen des Knochensystems als Befunde bei Fällen von perniziöser Anämie. *Virchows Arch.* **76**, 353 (1879).
- GROS: Zur Frage gesetzmäßiger Veränderungen des Bluteiweißbildes beim multiplem Myelom. Zugleich ein Beitrag zur Bedeutung der Bluteiweißkörper für die Takatasche Reaktion im Blut. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **177**, 461 (1935).
- u. BROCKMANN: Hyperproteinämie als Frühsymptom des multiplen Myeloms. Zugleich ein Beitrag zur Cytologie der Kahlerschen Krankheit. *Dtsch. Z. Verdg.- usw. Krkh.* **3**, 15 (1940).
- GSELL: Die Bedeutung der Serumeiweiß- und Knochenmarksveränderungen bei Lymphogranuloma inguinale. *Klin. Wschr.* **1936**, 778.

- DI GUGLIELMO: La cellula di Gaucher nel sangue periferico. *Haematologica (Pavia)* **12 I**, 615 (1931).
- Endoteliosi, monocitosi e leucemie monocitiche. *Rinasc. med.* **7**, 216 (1930).
- HABELMANN, GERD: Die Veränderungen des Knochenmarks bei Allergie. *Klin. Wschr.* **1940**, H. 47, 1211.
- HALLERMANN: Zur Kenntnis des primären multiplen Myeloms. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **165**, 57.
- HART: Über das sogenannte multiple Myelom. *Frankf. Z. Path.* **3** (1909).
- HELD u. BEHR: Die Rolle des Reticuloendothels bei der Bildung des Fibrinogens. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1120.
- — Über die Bildung des Fibrinogens im Reticuloendothel. *Z. exper. Med.* **95**, 104 (1934).
- HENNING, N., u. H. KEILHACK: Die Ergebnisse der Sternalpunktion. *Erg. inn. Med.* **56** (1939).
- HERTZ u. MAMROT: Ein Fall von generalisierter plasmacellulärer Hyperplasie der Lymphdrüsen und des übrigen lymphatisch-hämatopoetischen Apparates. *Fol. haemat. (Lpz.)* **16**, 227 (1913).
- HITTMAIR: Zur Frage der sog. Reticuloendotheliosen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **37**, 321 (1928); **39**, 248 (1929); **44**, 20 (1931).
- HOFF: Beiträge zur Pathologie der Blutkrankheiten. *Virchows Arch.* **261**, 142 (1926).
- HOFFMANN: Über das Myelom. Mit besonderer Berücksichtigung des malignen Plasmoms. *Beitr. path. Anat.* **35** (1904).
- HOLLER: Studien über die Stellung der Monocyten im System der Blutzellen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **29**, 84 (1923).
- Gedanken über die Pathogenese der Leukämien nach langjährigen klinischen und experimentellen Erfahrungen. Die Beziehungen der Leukämien und verwandter Erkrankungen zu Infektionsprozessen. *Wien. med. Wschr.* **1923 II**, 1271.
- Beobachtungen über die Wechselwirkung zwischen Leukämie und Tuberkulose im menschlichen Organismus. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1663.
- HÜBSCHMANN: Das Verhalten der Plasmazellen in der Milz bei infektiösen Prozessen. *Verh. dtsh. path. Ges.* **16**, 110 (1913).
- INTROZZI: Mielosi globale pseudo-aplastica. *Haematologica (Pavia)* **7**, 35 (1926).
- La biopsia del midollo osseo. *Le Emopatie* **2 III**, 1376 (1935).
- ISAACS, R.: The Physiologic Histology of Bone Marrow; the Mecanism of the Development of Blood cells and their Liberation into the peripheral circulation. *Fol. haemat. (Lpz.)* **40**, 395 (1930).
- IWAO, TOKU, TSUGIHIKO YOSHIDA u. RYOJIKATO: Über die Blutgefäßcapillaren des Knochenmarks bei Fällen von verschiedenen Krankheiten. (*Klin. Med. Schule, Tokyo.*) *Fol. haemat. (Lpz.)* **63**, 451 (1940).
- JAGIĆ u. KLIMA: Klinik und Therapie der Blutkrankheiten, 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg.
- JEZLER: Die Takatasche Kolloidreaktion in Serum und Körperflüssigkeiten und ihre Beziehungen zu Störungen des Eiweißstoffwechsels der Leber. *Z. klin. Med.* **114**, 739 (1930).
- JONES: The reticulo-endothelial origin of erythrocytes in biopsied human marrow. *Anat. Rec.* **61**, Suppl.-Bd., 28 (1935).
- JORES u. BRUNS: Ein Fall von „malignem Plasmom“ mit einem Beitrag zur sog. „Plasmazellenleukämie“. *Fol. haemat. (Lpz.)* **55**, 227 (1936).
- JÜRGENS, R.: Verteilung der Eiweißkörper im Blute bei hämorrhagischen Diathesen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 378 (1931).
- Eiweißkörper und Blutplättchen im Knochenmarksblut. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1935**, 325.
- Der Ursprung der Plasmaeiweißkörper. Die Eiweißkörper des Blutplasmas (Bennhold-Kylin-Rusznyák), S. 41. Dresden u. Leipzig: Th. Steinkopff 1938.
- u. TTRAUWEIN: Über Fibrinopenie beim Erwachsenen, nebst Bemerkungen über die Herkunft des Fibrinogens. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **196**, 28 (1930).
- KAHLER: Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Beobachtung von Albumosurie. *Prag. med. Wschr.* **1889**, Nr 4 u. 5.
- KASSIRSKY: Die Punktion des Knochenmarks und die Blutbildung bei der visceralen Kinderleishmaniose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **51**, 352 (1934).

- KATO: Sternal marrow punctura in infants and in children. Amer. J. Dis. Childr. **54**, 209 (1937).
- Hematology and pathology of leucemic reticulo-endotheliosis. J. Pediatr. **8**, 679 (1936).
- KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen patholog. Anatomie, S. 727. Berlin 1907.
- KIYONO: Zur Frage der histiocytären Blutzellen. Fol. haemat. (Lpz.) **18**, 149 (1914).
- u. NAKANOIN: Weitere Untersuchungen über die histiocytären Zellen. Acta Scholae med. Kioto, zit. nach Kongreßblatt **3**, 55 (1919).
- K.: Die vitale Carminspeicherung. Ein Beitrag zur Lehre von der vitalen Färbung mit besonderer Berücksichtigung der Zelldifferenzierungen im entzündeten Gewebe. Jena: G. Fischer 1914.
- KEILHACK, H.: Das Verhalten der Serumeiweißkörper unter verschiedenen Stoffwechselbedingungen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **180**, 1 (1936).
- Das Eiweißbild des Blutplasmas und Knochenmarks im normalen Organismus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **180**, H. 4, 440 (1936).
- Über das Eiweiß im normalen und pathologisch veränderten Knochenmark des Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 57 (1938).
- KLEMPERER, P.: Über das lymphoblastische und das plasmacelluläre Myelom. Beitr. path. Anat. **67**, 492 (1920).
- KLIMA, R.: Sternalpunktion und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten. Erg. Med. **22** (1937/38). Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg.
- KOHLMANN, G.: Zur Klinik und Röntgendiagnose der multiplen Myelome. Fortschr. Röntgenstr. **28**, 26 (1922).
- KRACKE, ROY R., and HORTENSE GARVER: The differential diagnosis of the leucemic states; with particular reference to the immature cell types. J. amer. med. Assoc. **104**, 697, 709 (1935).
- KRAUS, E. J.: Zur Kenntnis der Splenomegalie Gaucher, insbesondere der Histogenese der großzelligen Wucherung. Z. angew. Anat. **7**, 186 (1920).
- KRIEGER, I., u. A. HEGE: Der Fibrinogengehalt des Blutes bei Lebererkrankungen. Klin. Wschr. **1923**, Nr 23, 1067.
- KRJUKOFF: Le plasmocytome histiogene. Fol. haemat. (Lpz.) **12**, 372 (1911).
- KRUMBHAR, E. B.: The lymphomatoid diseases. J. amer. med. Assoc. **106**, 286 (1936).
- v. KUPFFER, C.: Über die sog. Sternzellen der Säugetierleber. Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.-mechan. **54**, 254 (1899).
- KUTHAN, ST.: Zur Morphologie und Diagnostik des multiplen Myeloms. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 892.
- KYLIN: Physiologische Grundbegriffe. In BENNHOLD-KYLIN-RUSZNYAK: Eiweißkörper des Blutplasmas, S. 11. Dresden u. Leipzig: Th. Steinkopff 1938.
- LACHNIT: Zur Monocytenfrage. Wien. Arch. inn. Med. **34** (1940).
- u. WALTERSKIRCHEN: Ein Fall von plasmacellulärer Leukämie. Wien. klin. Wschr. **1939**, 67.
- LEMAIRE, UHRY, MALLARMÉ et CANSE: Leucémie aiguë avec syndrome humoral de myélome. Leucémie à plasmocytes. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **55 III**, 1366 (1940).
- LANDAU, M.: Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Ber. d. Naturforsch.-Ges. zu Freiburg **20** (1913).
- LESZLER, A., u. L. PAULICZKI: Untersuchungen über die Rolle des reticuloendothelialen Systems in der Fibrinogenbildung. Z. exper. Med. **91**, 86 (1933).
- LETTERER: Aleukämische Reticulose. (Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des reticuloendothelialen Apparates.) Frankf. Z. Path. **30**, 377 (1924).
- LEVINE, V.: Monocytic leukemia. Report of nine cases. Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 305 (1934).
- LÖWINGER: Die Bedeutung der Knochenmark- und Milzpunktion für die Diagnose des Morbus Gaucher. Fol. haemat. (Lpz.) **53**, 126 (1935).
- LUBARSCH, O.: Zur Myelomfrage. Virchows Arch. **184**, H. 2, 213 (1906).
- Zur Kenntnis des Makrophagensystems. Verh. dtsh. path. Ges. **1921**.
- Über Phagocytose und Phagocyten. Klin. Wschr. **1925**, 1248.
- LÜBBERS: Leukämische polyblastische Retotheliose. Virchows Arch. **303**, 21 (1938).
- LUCCHI, G.: Contributo alla diagnosi del mieloma multiplo. Le anomalie del quadro protidico del siero. Boll. Soc. med.-chir. Modena **35**, 123 (1935).

- LUCHERINI: Leucemia acuta monocitica o reticolo-endotheliosi leucemica? *Minerva med.* (Torino) **1933 II**, 188.
- MAGNUS-LEVY: Multiples Myelom. *Z. klin. Med.* **116**, 510 (1931); **119**, 307 (1932); **120**, 313 (1932); **121**, 533 (1932); **126**, 62 (1933).
- MARANI DAVOLIO: Sulla aleucia emorragica con reazione reticolo-endoteliale. *Haematologica* (Pavia) **19**, 311 (1938).
- MARKOFF, N.: Zur Frage der Knochenmetastasierung bösartiger Geschwülste. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, H. 1, 47 (1938).
- Die Reticuloendothelien des Knochenmarkes beurteilt durch die Sternalpunktion. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **180**, H. 5, 530 (1937).
- MAS y MAGRO: Études sur le monocyte. II. La Genèse du monocyte, et ses rapports avec les histiocytes des organes hématopoétiques et du tisse conjonctif. *Sang* **11**, 565 (1937).
- MATHEWS, A.: The origin of Fibrinogen. *Amer. J. Physiol.* **3**, 53 (1899).
- MAYER u. WOLFRAM: Zur Kenntnis der Reticulosarkomatose. *Arch. f. Dermat.* **181** (1940).
- MAXIMOW, A.: Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. *Arch. mikrosk. Anat.* **96**, 494 (1922); **97**, 283 (1923).
- Über die Entwicklung der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo. *Fol. haemat.* (Lpz.) **4**, Nr 5, 611 (1907).
- Über das Verhältnis zwischen den großen und kleinen Lymphocyten und den reticulären Zellen. *Nachtr. d. biol. Laboratoriums* **16** (1917).
- METSCHNIKOFF, E.: Die natürlichen Heilkräfte des Organismus gegen Infektionskrankheiten. Vortrag, gehalten im Wissenschaftlichen Verein zu Berlin am 8. April 1908. Leipzig: B. G. Teubner 1909.
- MEYER, R.: Über das multiple plasmacelluläre Myelom. Mit einem Beitrag zur Pathogenese des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers. *Frankf. Z. Path.* **53**, 419 (1939).
- MIDDLETON, WILLIAM S., and OVID MEYER: Marrow insufficiency. *Ann. int. Med.* **8**, 1575 (1935).
- MOERS u. HOPF: Beobachtungen über Veränderungen des Blutbildes und der Serumeiweißkörper bei der experimentellen (Masugi-) Nephritis des Kaninchens. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **186**, 466 (1940).
- MOMIGLIAMO-LEVI e PENATI: Ricerche sulla linfomonocitosi infettiva del coniglio (Infezione da bacillo monocitogene). III. Origine degli elementi monocitari. *Haematologica* (Pavia) **16**, 409 (1935).
- MORAWITZ: Über einige postmortale Blutveränderungen. *Hofmeisters Beitr.* **8**, 1 (1906).
- Beobachtungen über den Wiederersatz der Bluteiweißkörper. *Hofmeisters Beitr.* **7**, 153 (1906).
- P., u. E. REHN: Zur Kenntnis der Entstehung des Fibrinogens. *Arch. exper. Path.* **58**, 141 (1908).
- MORRISON and SAMWICK: Clinico-hematologic evaluation of bone marrow biopsies. *Amer. J. med. Sci.* **198**, 758 (1939).
- MOESCHLIN, S.: Untersuchungen über Genese und Funktion der Blutplasmazellen an Hand von Lymphdrüsen- und Sternalpunktaten bei Rubeolen. *Helvet. med. Acta* **7**, H. 3, 227 (1940).
- Die Genese der Drüsenfieberzellen (Mononucleosis infectiosa) an Hand von Drüsen-, Sternal- und Milzpunktionen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 1941, **187**, 249.
- u. ROHR: Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma. *Erg. inn. Med.* **57**, 723 (1939).
- MULLER, G., and E. McNAUGHTON: Multiple Myeloma (Plasmacytomata) with blood picture of plasma cell leukemia, report of two cases. *Fol. haemat.* (Lpz.) **46**, 17 (1931).
- MÜLLER, P. T.: Über chemische Veränderungen des Knochenmarkes im Verlaufe von Immunisierungsvorgängen. *Zbl. inn. Med.* **1905**, Nr 51, 1257.
- NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.
- Probleme des reticuloendothelialen Systems (RES.) in klinischer Betrachtung. *Dtsch. med. Wschr.* **1936**, Nr 20, 797.
- NIEMANN, A.: Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jb. Kinderheilk.* **79**, H. 1 (1914).
- NOLF: zit. nach JÜRGENS: *Arch. int. Physiol.* **4**, 165; **24**, 755.
- NORDENSON, N. G.: Histologisches und quantitatives Studium des normalen und pathologischen Knochenmarks. *Hygiea* (Stockh.) **96**, 193 (1934).

- NORDENSON, N. G.: Blutbefund und Knochenmarkbilder bei infektiöser Mononucleose. Nord. med. Tidskr. **1937**, 1297.
- Intravitale Studie der Knochenmarksreticulumzellen unter normalen und pathologischen Verhältnissen mit besonderer Berücksichtigung ihrer Stellung in der Genese der Blutzellen. Acta path. scand. (Kobenh.) **15**, 362 (1938).
- Eine experimentelle Studie über die menschlichen Knochenmarksreticulumzellen sowie ein Beitrag zur Frage der Monocyten-genese. Acta med. scand. (Stockh.) **100**, 507 (1939).
- OBERLING et GUÉRIN: Les réticuloses et les réticulo-endothelioses. Etude anatomo-clinique et expérimentale. Sang **8**, 892 (1934).
- OGATA, TOMASABURO: Über die Systemteilung der hämatopoetischen Gewebe. (Path. Inst. Kais. Univ. Tokyo.) Jap. J. med. Sci., Trans., V Path. **5**, 1—12 (1940). Zit. Kongreß-Zbl. ges. inn. Med. **105**, H. 11, 556 (1940).
- OPITZ u. FREI: Über eine neue Form der Pseudohämophilie. Jb. Kinderheilk. **94**, 374 (1921).
- u. SILBERBERG: Afibrinogenämie und Thrombopenie infolge ausgedehnter hepato-lienaler Tuberkulose. Klin. Wschr. **1924**, Nr 32, 1443.
- OSGOOD, E.: Phagocytosis of malariparasites by the neutrophil leucocytes of the marrow. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33** (1935).
- Monocytic leukemia. Report of six cases and review of one hundred and twenty-seven cases. Arch. int. Med. **59**, 931 (1937).
- and WARREN HUNTER: Plasma cell leukemia. Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 369 (1934) (Lit.).
- OTT: Die Bedeutung der Knochenmarkskultur für den Typhus und Paratyphusbacillennachweis. Klin. Wschr. **1938 II**, 1475.
- PACKALÉN, TH.: A case of myeloma with spontaneously crystallizing protein in blood serum and urine. Acta med. scand. (Stockh.) **100**, 1 (1939).
- PAPPENHEIM: Über verschiedene Typen von Lymphocyten und Monocyten. Fol. haemat. (Lpz.) **12**, 1 (1911).
- Unsere derzeitigen Kenntnisse und Vorstellungen von der Morphologie, Genese, Histio-genese, Funktion und diagnostischen Bedeutung der Leukocyten. Erg. inn. Med. **8** (1912).
- PATEK, JR., ARTHUR I., and WILLIAM B. CASTLE: Plasma cell leukemia. A consideration of the literature with the report of a case. Amer. med. Sci. **191**, 788 (1936).
- PENATI et MOMIGLIANO LEVI: Ricerche sulla linfomonocitosi infettiva del coniglio. (Infezione da bacillo monocitogene.) Haematologica (Pavia) **16**, 261 (1935).
- PENTMANN, J.: Beitrag zu den multiplen Myelomen. Virchows Arch. **258**, 161 (1925).
- PÉREZ RAMON MARTINEZ: Systemisierte Reticulogranulomatose der hämatopoetischen Organe mit starker Beteiligung der Leber. Beitr. path. Anat. **97**, 22 (1936).
- PERLZWEIG, N. A. G., DELRUE and CH. GESCHICKTER: Hyperproteinemia associated with multiple myelomas. Report of an unusual case. J. amer. med. Assoc. **90**, Nr 10, 755 (1928).
- PIANESE: Sull'anemia splenica infantibile (anemia infantum a Leishmania). Gazz. internaz. med.-chir. **1905**, 265.
- PICK, L.: Über den Morbus Gaucher, seine Klinik, pathologische Anatomie und histio-pathogenetische Umgrenzung. Med. Klin. **1924**, Nr 40, 1399, 1433, 1526, 1561, 1774, 1812.
- Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. Erg. inn. Med. **29**, 519 (1926).
- PIERAEETS, G.: Recherches expérimentales et cliniques sur le probleme des monocytes. Ann. Soc. sci. Brux. **48**, 1 (1928).
- PINES u. PIROGOWA: Über die multiplen Myelome und das Nervensystem. Arch. f. Psychiatr. **84**, 332 (1928).
- PINEY: Plasma cell Leukaemia. Fol. haemat. (Lpz.) **30**, 173 (1924).
- and J. RIACH: Multiple Myeloma. Aleukaemic and leukaemic. Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 37 (1931) (Lit.).
- PITTALUGA u. ROF: Beitrag zur Kenntnis des Morbus Gaucher-Schlagenhauser. Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 299 (1932).
- PODHRADSKY: Experimentelle Untersuchungen über die Rolle des endokrinen Systems in der Regulation der Bluteiweißkörper. Klin. Wschr. **1940**, H. 49, 1261.
- PODVINEC u. TERPLAN: Zur Frage der sog. akuten aleukämischen Reticulose. Arch. Kinderheilk. **93**, 40 (1931).

- POLI, E.: Ricerche sulla formazione del fibrinogeno plasmatico. Arch. ital. Med. sper. **5**, 351 (1939).
- PONFICK, E.: Studien über die Schicksale körniger Farbstoffe im Organismus. Virchows Arch. **48**, 1 (1869).
- PLUM, P., u. STIG THOMSEN: Drei Fälle von Monocytenleukämie (Reticuloendotheliosis). Ugeskr. Laeg. **1938**, 755.
- RABE u. SALOMON: Über Fasermangel im Blute bei einem Falle von Hämophilie. Dtsch. Arch. klin. Med. **132**, 240 (1920).
- RAPPAPORT: Mikrochemie des Blutes. Wien u. Leipzig: Haim & Co. 1935.
- REICHEL: Blutkörperchensenkung. Wien: Julius Springer 1939.
- REIMANN, H.: The significance of fever and blood protein changes in regard to defense against infection. Ann. int. Med. **6**, 362 (1932).
- H.: Hyperproteinemia as a cause of autohemagglutination. Observations in a case of myeloma. J. amer. med. Assoc. **99**, 1411 (1932).
- REITER and FREEMAN: Plasmacell Leukemia. Amer. J. med. Sci. **193**, 38 (1937).
- RESCHAD u. SCHILLING: Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen. Münch. med. Wschr. **1913**, Nr 36, 1981.
- RÉVOL: L'exploration de la moelle osseuse par ponction sternale. Paris: Baillière 1938.
- RIBBERT, H.: Die Abscheidung intravenös injizierten gelösten Carmins in den Geweben. Z. allg. Physiol. **4**, 201 (1904).
- Über das Myelom. Zbl. Path. **15**, 337 (1904).
- RIBETTI, F.: Die akuten Leukämien. Erg. inn. Med. **54**, 397 (1938).
- RISAK, E.: Konstitution und hämorrhagische Diathesen. Wien. klin. Wschr. **1934**, Nr 40, 1192.
- Die Fibrinopenie. Z. klin. Med. **128**, 605 (1935).
- RITCHIE and MEYER: Reticulo-endotheliosis. Arch. of Path. **22**, 729 (1936).
- RITTER, KARL: Über multiple Myelome. Virchows Arch. **229**, 277 (1920).
- ROADS and MILLER: Histology of the bone marrow in aplastic anemia. Arch. of Path. **26**, 648—663 (1938).
- ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Georg Thieme 1940. (Lit.)
- Blut- und Knochenmarksmorphologie der Agranulocytose. Fol. haemat. (Lpz.) **55**, 305 (1936).
- Bluteiweißkörper und Knochenmarksreticulum. Helvet. med. Acta **5**, 544 (1938).
- u. HEGGLIN: Tumorzellen im Sternalpunkt. Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 61 (1936).
- u. S. MOESCHLIN: Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma. Erg. inn. Med. **1939**, 57.
- ROMAN: Zur Kenntnis der primären Tumoren des Knochenmarks. Beitr. path. Anat. **52**, 385 (1912).
- RÖSSLE: Das Retothelsarkom der Lymphdrüsen. Seine Formen und Verwandtschaften. Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939).
- ROULET, F.: Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms der Lymphknoten und anderer lymphoiden Organe. Arch. path. Anat. **286**, 702 (1932).
- Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten. Arch. path. Anat. **277**, 15 (1930).
- v. RUSTIZKY: Multiples Myelom. Dtsch. Z. Chir. **3**, 162 (1873).
- SABIN: Studies of living human blood-cells. Bull. Hopkins Hosp. **34**, 277 (1923).
- Bone marrow. Physiologic. Rev. **8**, 191 (1928).
- SABRAZÈS, J., et R. SARIC: Angines lympho-monocytaires, Agranulocytoses, Leucémies leucopeniques. Paris: Masson 1935.
- SASYBIN, N.: Zur Frage der Herkunft der Monocyten. Virchows Arch. **292**, 129 (1934).
- SCHARTUM-HANSEN: Sternalpunktion bei Morbus Gaucher. Fol. haemat. (Lpz.) **61**, 180 (1938).
- SCHÉELE u. HERXHEIMER: Über einen bemerkenswerten Fall von multiplem Myelom (sog. Kahlerscher Krankheit). Z. klin. Med. **54**, 57 (1904).
- SCHILLING, V.: Zur Morphologie, Biologie und Pathologie der Kupferschen Sternzellen, besonders der menschlichen Leber. Virchows Arch. **196**, 1 (1909).
- Über hochgradige Monocytosen mit Makrophagen bei Endocarditis ulcerosa und über die Herkunft der großen Mononucleären. Z. klin. Med. **88**, H. 5/6, 377 (1919).
- Monocytose vom klinisch-hämatologischen Standpunkte. Med. Welt **1938**, 82.

- SCHILLING, V., u. WOLLENBERG: Über ein Plasmocytom mit Plasmazellenleukämie. Münch. med. Wschr. **1938**, 1292.
- SCHITTENHELM u. EHRHARDT: Anaphylaxiestudien bei Mensch und Tier. Aktive Anaphylaxie und reticuloendotheliales System. Dtsch. Arch. exper. Med. **45** (1925).
- Normale und pathologische Physiologie des reticuloendothelialen Systems. Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe **2**, 492.
- SCHLAGENHAUFER: Über meist familiär vorkommende histologisch charakteristische Splenomegalien (Typus Gaucher). Virchows Arch. **258**, 246 (1925).
- SCHMIDT, M. B.: Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Knochen. III. Teil. Erg. Path. **1902**, 318.
- SCHMIDTMANN, M.: Zur Kenntnis der multiplen Myelome. Virchows Arch. **234**, 456 (1921).
- SCHMITZ u. THOENES: Zum Problem der lipoidzelligen Splenohepatomegalie Niemann-Pick. Mschr. Kinderheilk. **43**, 341 (1929).
- SCHÖNHOLZER: Die hereditäre Fibrinogenopenie. Dtsch. Arch. klin. Med. **184**, 496 (1939).
- SCHNETZ, H., u. ST. GREIF: Das Verhalten der weißen Blutzellen im Sternalmark und im peripheren Blut bei Grippe. Fol. haemat. (Lpz.) **59**, 93 (1938).
- SCHULTEN, H.: Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig: G. Thieme 1939.
- Zur Diagnostik des multiplen Myeloms mit Hilfe der Sternalpunktion. Münch. med. Wschr. **1936 I**, Nr 16, 642.
- Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- SCHULTZ, WERNER: Monocytenleukämie. Fol. haemat. (Lpz.) **63**, 285 (1940).
- u. KRÜGER: Monocytenleukämie. Erg. inn. Med. **56**, 56 (1939).
- SCHUPPLI, R.: Über das multiple Myelom. Schweiz. med. Wschr. **1939 I**, 434—437.
- SEGERDAHL: Über Sternalpunktion. Acta med. scand. (Stockh.) **1935**, Suppl. LXIV.
- SEILER, J., u. M. REHN: Über die Takatareaktion im Blutserum. Z. exper. Med. **100**, 736 (1937).
- SEYDERHELM: Über das Vorkommen von Makrophagen im Blute bei einem Fall von Endocarditis ulcerosa. Virchows Arch. **243** (1923).
- SEYFARTH, CH.: Die Sternalreparation, eine einfache Methode zur diagnostischen Entnahme von Knochenmark bei Lebenden. Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 180.
- SHIOMI: Explantationsversuche mit Lymphknoten auf Plasma unter Zusatz von Milz, Nebennieren- und Knochenmarksextrakt unter Nachprüfung der Versuche von Maximow und unter besonderer Berücksichtigung der Bildung granulierter Zellen. Virchows Arch. **257**, 714 (1925).
- SHUTSCHENKO: Zur differentiellen Röntgendiagnostik des Myeloms und des Knochenkarzinoms. Fortschr. Röntgenstr. **38**, 509 (1928).
- SIEGMUND, H.: Über das Schicksal eingeschwemmter Reticuloendothelien (Bluthistiocyten) in den Lungengefäßen. Z. exper. Med. **50**, 73 (1926).
- SIGNORELLI: Reticolo-istocitisi spleno-epatica ad impronta megacariocitica. Bull. soc. chir. Catania **3**, 717 (1935).
- SILBERBERG: Das Verhalten des aleukocytären und vital gespeicherten Körpers gegenüber der septischen Allgemeininfektion als Beitrag zur Entzündungs- und Monocytenlehre. Virchows Arch. **267**, 483 (1928).
- M.: Blut- und Entzündungszellen. Im Handbuch der allgemeinen Hämatologie (HIRSCHFELD-HITTMAIR), S. 1319ff. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1933.
- SKOUGE: Zur Diagnose des multiplen Myeloms mit Hilfe der Sternalpunktion. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1382.
- Die Reticulumzellen des Knochenmarks. Nord. med. Tidskr. **1937**, 1315 (Deutsche Zusammenfassung).
- SOKOLOWSKI: Basophile kugelförmige Gebilde im Milzpunktat im Verlauf des Morbus Gaucher und die Bedeutung des Sternalpunktates für die Diagnose dieser Erkrankung. Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 281 (1932).
- SPADOLINI: Sui fenomeni di disute grazione cellulare nel sistema reticuloendotheliale. Arch. di Fisiol. **30**, 241 (1931).
- STEINMANN: Über azurophile stäbchenförmige Einschlüsse in den Zellen eines multiplen Myeloms. Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 49 (1939).

- STERNBERG: Zur Kenntnis des Myeloms. *Z. Heilk.* **25** (1904).
- In HENKE-LUBARSCH: *Handbuch d. spez. Path., Anatomie u. Histologie* **1**, 90.
- Lymphogranulomatose und Reticuloendotheliose. In LUBARSCH-OSTERTAG: *Erg. Allg. Path. u. Path. Anat.* **30**, 1 (1936).
- STEWART, A., and PARKES WEBER: Myelomatosis. *Quart. J. Med., N. s.* **7**, 211 (1938).
- STORTI et FILLIPI: Etude morphologique et bacteriologique de la moelle osseuse dans la fièvre typhoïde. *Sang* **11**, 440 (1937).
- SUZUKI, T.: Peroxydase reaktion of monocytes and significance of strongly peroxydase-positive monocytes. *Tohoku J. exper. Med.* **32**, 510 (1938).
- TERPLAN: Über akute aleukämische „Retikulose“. *Verh. dtsh. path. Ges.* **1930**, 69.
- THADDEA u. BAKALOS: Monocytenleukämie und Monocytogenese. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1939**, 404.
- Zur Frage der Monocytenentstehung. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**, Nr 17, 668.
- TISCHENDORF: Über die Veränderungen von Knochenmark und Blutbildung bei Leber und Gallenleiden. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 261 (1938).
- u. Frank: Morphologische Betrachtungen über das Reticulum im hämatopoetischen Gewebe. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **186**, 272 (1940).
- TUSCHINSKY u. KOTLARENKO: Über Knochenmarksveränderungen bei Flecktyphus mit Bemerkungen zur Methodik der diagnostischen Punktion des Sternalmarkes und der Anfertigung von Knochenmarkspunktatpräparaten. *Fol. haemat. (Lpz.)* **46**, 235 (1932).
- UEHLINGER: Aleukämische Reticulose. *Beitr. path. Anat.* **83**, 719 (1930).
- UNDRITZ: Diskussionsbemerkung zu Rohrs Bluteiweißkörper und Knochenmarksreticulum. *Helvet. med. Acta* **5**, 544 (1938).
- WADI, A.: Über einen Fall von multiplem Myelom. *Klin. Wschr.* **35**, 1646 (1928).
- WAGNER: Speicherkrankheiten. *Erg. inn. Med.* **53** (1937).
- WALLBACH, G.: Das Myelom. *Spez. Path. u. Therapie inn. Krankh., Brugsch* **7**, *Erg.-Bd.*
- u. E. K. WOLFF: Das reticuloendotheliale System. Im *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, herausgegeben von H. HIRSCHFELD und A. HITTMAIR, **1 II**, 1131. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1933.
- WALLGREN, A.: Über die Natur der Myelomzellen. *Virchows Arch.* **232**, 381 (1921).
- WEBER u. HUBER: Hämatologische Beobachtungen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **185**, 102 (1940).
- WEDEKIND: Die Bedeutung des Reticuloendothels für die Tuberkulosetherapie. *Klin. Wschr.* **1930**, Nr 18, 822.
- , BECKER u. WIENERT: Kongorot als Hämopticum. *Münch. med. Wschr.* **1930 II**, 2047.
- DE WEERDT, W.: L'aspect de la moelle osseuse dans l'ictère hémolytique. *Sang* **12**, 738 (1938).
- Recherches hématologiques sur la biopsie médullaire. I. La moelle normale. *Rev. belge sci. med.* **11**, 297 (1939).
- WEICKSEL, J.: Über die großen Mononucleären und Übergangsformen Ehrlichs (Monocyten) und ihr Verhalten bei Tuberkulose. *Med. Klin.* **16**, 1322 (1920).
- WEIDENREICH: Die Leukocyten und verwandte Zellformen. Wiesbaden: Bergmann 1911.
- WEIL et PERLÈS: La ponction sternal. Paris: Masson 1938.
- WEINER u. KAZNELSON: Über die zellige Zusammensetzung des Knochenmarks nach Erfahrungen mittels der Sternalpunktion nach Seyfarth. *Fol. haemat. (Lpz.)* **32**, 233 (1926).
- WEISSENBACH et LIÈVRE: Données pratiques concernant la ponction sternale dans le myélome multiple et la myéломatose décalcifiante diffuse. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **55 III**, 243 (1939).
- WELTMANN: Über die Spiegelung exsudativ-entzündlicher und fibröser Vorgänge im Blutserum. *Med. Klin.* **1930 I**, 240.
- u. SIEDER: Die Bedeutung des Koagulationsbandes für die Diagnose der Leberkrankheiten. *Wien. Arch. inn. Med.* **24**, 321 (1934).
- WILLI, H.: Hyporegeneratorische Kinderanämien mit lymphoïder Metaplasie des Knochenmarks. *Jb. Kinderheilk.* **151**, 3 (1938).
- Ergebnisse der Knochenmarkspunktion bei Anämie und hämorrhagischer Diathese. *Mshr. Kinderheilk.* **68**, 228 (1937).

- WINTROBE, M., and M. BUELL: Hyperproteinemia associated with multiple Myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynauds disease. Bull. Hopkins Hosp. **52**, 156 (1933).
- WOLFF, E. K.: Das Knochenmark. Handbuch der allgemeinen Hämatologie (HIRSCHFELD u. HITTMAYER) **1**, 1089. Urban & Schwarzenberg 1933.
- WOLLENBERG: Die historische Entwicklung der Monocytenfrage. Erg. inn. Med. **28**, 638 (1925).
- WRIGHT: Die Entstehung der Blutplättchen. Virchows Arch. **186** (1906).  
— J. amer. med. Assoc. **6**, 1457 (1911).
- WUHRMANN u. LEUTHARDT: Takatareaktion und Bluteiweißfraktionen. Klin. Wschr. **1938**, 409.
- ZADEK, J.: Herkunft und hämatologischer Nachweis der „Myelomzellen“. Fol. haemat. (Lpz.) **58**, 196 (1937).  
— Die hämatologische Diagnose des multiplen Myeloms. Wien. klin. Wschr. **1938 I**, 632.  
— u. LICHTENSTEIN: Zur Klinik und Cytologie der Myelome. Fol. haemat. (Lpz.) **47**, 4 (1932).
- ZAHN: Beiträge zur Geschwulstlehre: Über das multiple Myelom, seine Stellung im onkologischen System und Beziehungen zur Anaemia lymphatica. Dtsch. Z. Chir. **22**, 1 (1885).

### Anatomie, Entwicklung und Einteilung.

Eine große Summe von Beobachtungen und Versuchen führte allmählich zur Abgrenzung eines im Körper weitverbreiteten Zellgebietes, das eine gleichartige Reaktionsweise auf verschiedene Eingriffe erkennen ließ. Zunächst gelangte METSCHNIKOFF auf Grund seiner Arbeiten über Phagocytose und Immunität zur Aufstellung eines Systems von Makrophagen. Später konnte durch die intravitale Einverleibung verschiedener Farbstoffe eine Reihe von Zellen mit einheitlichen Veränderungen herausgegriffen und zusammengefaßt werden. PONFICK zeigte, daß Zinnober besonders in der Leber und Milz abgelagert werde. RIBBERT gelangte mit Lithioncarmin zu ähnlichen Ergebnissen, und v. KUPFFER erkannte dann, daß bei Injektionen mit Metallaufschwemmungen die Speicherung in der Leber in bestimmten Elementen — in den nach ihm benannten Sternzellen — erfolge. Die ausgedehnten Versuche von GOLDMANN ergaben, daß das von ihm verwendete Pyrrolblau nicht nur in der Milz und im Knochenmark der Versuchstiere, sondern auch in den Lymphknoten und im Bindegewebe nachweisbar war. Auf diesen Untersuchungen, die hier nur andeutungsweise wiedergegeben werden (sie sind bei ASCHOFF, SCHITTENHELM, WALLBACH und WOLFF übersichtlich zusammengestellt), aufbauend, konnten ASCHOFF und LANDAU die durch Farbstoffeinlagerung (Lithioncarmin, Trypanblau, Pyrrolblau usw.) gekennzeichneten Zellen als *reticulo-endotheliales System* zusammenfassen. Damit wurde aus verschiedenen Organen eine Zellgruppe mit anscheinend einheitlichen Funktionen herausgelöst.

Je nach der Feinheit und Dichte der in den speichernden Zellen aufscheinenden Körner wurde nun eine Reihe mesenchymaler Elemente unterschieden (siehe Tab. 1).

Die beiden ersten Gruppen wurden von ASCHOFF aus dem reticuloendothelialen System ausgeschaltet, weil sie den Farbstoff meist nur in Form feiner Körnchen aufnehmen und auch sonst ein anderes Verhalten als die folgenden Elemente erkennen lassen. 3 und 4 wurden als reticuloendotheliales System im engeren Sinne zusammengefaßt. Die unter 5 und 6 angeführten Zellen be-

Tabelle 1.

Reticuloendotheliales System im weiteren Sinne	{	im engeren Sinne	1. Endothelien der Blut- und Lymphgefäße.
			2. Fibrocyten, die gewöhnlichen Bindegewebszellen.
			3. Reticulumzellen der Milzpulpa, der Rindknötchen und Markstränge der Lymphknoten und des sonstigen lymphatischen Gewebes.
			4. Reticuloendothelien der Lymphsinus der Lymphknoten, der Blutsinus der Milz, der Capillaren der Leberläppchen (v. KUPFFERSche Sternzellen), der Capillaren des Knochenmarkes, der Nebennierenrinde, der Hypophyse.
			5. Histiocyten.
			6. Splenocyten und farbstoffspeichernde Monocyten, welche von den Histiocyten und den Reticuloendothelien ihren Ursprung nehmen.

zeichnete Kiyono als histiocytäre Elemente; sie wurden mit den unter 3 und 4 aufgezählten als reticuloendotheliales System im weiteren Sinne aufgefaßt.

Wie aus der wiedergegebenen Zusammenstellung sofort zu ersehen ist, wurden dabei Zellgruppen zunächst wegen ihrer Fähigkeit zur intravitalem Farbstoffaufnahme herausgegriffen; später konnten dann weitere gemeinsame Aufgaben von ihnen abgeleitet werden. Bei den folgenden Betrachtungen sollen von diesen verschiedenartigen und weitverbreiteten Elementen nur die im Knochenmark nachweisbaren berücksichtigt werden.

Man hatte wohl bei den Versuchen mit Farbstoffeinverleibungen gefunden, daß auch Zellen des blutbildenden Markgewebes die Fähigkeit intravitalem Speicherung zukam, schenkte ihnen aber nur so weit Beachtung, als sie im Rahmen des gesamten Systems von Bedeutung zu sein schienen. Die eindrucksvollen Bilder histologischer Knochenmarkschnitte übermittelten außerdem einen so nachhaltigen Eindruck von der Tätigkeit der blutbildenden Zellen, daß für die spärlichen reticulären Elemente nur eine weitgehend unspezifische Rolle als Stützapparat in Betracht gezogen wurde. Sie standen aber dann plötzlich im Mittelpunkt wissenschaftlicher Forschung, als versucht wurde, von ihnen Elemente des peripheren Blutes abzuleiten. Eine weitere Klärung der vielfachen Fragen, die immer mehr in den Vordergrund traten, konnte aber erst erreicht werden, als durch die intravitale Untersuchung der Blutbildungsstätten mit Hilfe der Sternalpunktion die nähere Erfassung der feineren Struktureigenschaften der betreffenden Zellarten möglich wurde. Wenn auch durch die postmortal angefertigten Schnittpräparate der Zusammenhang der Zellen und ihr Verhältnis zueinander ausgezeichnet beurteilt werden konnte, stellte sich doch immer mehr die Notwendigkeit wiederholter Beobachtungen, die den Ablauf des Krankheitsgeschehens zu überblicken gestatteten, heraus.

Ältere Arbeiten, die sich vor allem mit dem anatomischen *Bau des Knochenmarkes* beschäftigen, enthalten kaum Angaben über die Reticulumzellen, es sei denn, sie erwähnten kurz das Vorhandensein farbstoff- oder pigmentspeichernder Zellen. Eingehender setzte sich erst Maximow mit der Herkunft und Bedeutung dieses Gewebes auseinander. Er trennte zunächst *Gerüst-* und *freie Markzellen*. Zu den ersteren zählte er Histiocyten, undifferenzierte Mesenchymzellen, Fibrocyten, Mastzellen, das Endost, die Fett- und Gefäßzellen. Unter den freien Zellen verstand er vor allem die Vorstufen und gereiften Formen der erythro- und leukopoetischen Reihe neben Lymphocyten und Megakaryocyten. Diese Einteilung ist zum Teil von Askanazy, aber auch von Wolff abgelehnt worden, und sie unterscheiden Endost, Fettgewebe, den Gefäßapparat mit Binde-

gewebsbälkchen um die Arterien und Nerven, das Reticulum, das (myeloische) Parenchym und das lymphatische Gewebe. Von ASKANAZY wird besonders auf die Bedeutung des Endostes hingewiesen, das zwar im Schnitt nur als eine Reihe aufeinanderfolgender platter Bindegewebskerne mit feinen kollagenen Fasern erscheine, aber die inaktiven Osteoblasten umfasse und allenthalben mit dem Fasergerüst des Knochenmarkes zusammenhänge. Das Reticulum selbst steht wieder, ähnlich wie im Lymphknoten, mit den Gefäßen in enger Verbindung. Bei der Silberimprägnation eines Knochenmarkschnittes, wie ihn MAXIMOW wiedergibt, ist das zartmaschige Netz feiner Fasern erkennbar, das zwischen den Parenchymzellen überall zusammenhängt. Es wurde als ein durch starke phagocytäre Tätigkeit auffallendes Syncytium, dessen Kerne weit voneinander entfernt liegen, beschrieben, und bildet mit den Endothelien der Markgefäße, die eine ähnliche Speicherungsleistung erkennen lassen, eine Einheit (WOLFF).

Man war nun geneigt, den netzartig miteinander zusammenhängenden Reticulumzellen die Rolle eines Aufhänge- und Stützapparates zuzuschreiben, in dessen Maschen die eigentlichen Markzellen enthalten sind. Bei der Betrachtung des Aufbaues ist zu erkennen, daß die Festigkeit und der Zusammenhalt des Markgewebes nicht so sehr durch das Fasersystem als durch eingelagertes Fettgewebe gewährleistet wird. Zwischen den Fettzellen und Blutbildungszellen herrscht insofern ein gewisser Ausgleichszustand, als der Reichtum des Markes an Fettgewebe weitgehend vom Funktionszustand der spezifischen Parenchymzellen abhängt. So finden wir im jugendlichen Mark oder bei Regenerationsprozessen durch Überwiegen der Blutzellen nur sehr spärlich Fett. Wenn mit zunehmendem Alter das hämopoetische Mark in seiner Ausdehnung zurückgeht, dann treten die Fettzellen immer mehr hervor, um den frei werdenden Raum einzunehmen.

Eine besondere Rolle spielt das Gefäßsystem des Knochenmarkes, schon deshalb, weil hier die dauernde Einwanderung gereifter Blutzellen erfolgt. Nach ASKANAZY teilen sich die Arterien rasch in kleinere Äste, die in schmalen Bindegewebsstreifen eingebettet liegen. Dadurch entsteht eine gewisse Ähnlichkeit mit den Milztrabekeln. Die arteriellen Capillaren lösen sich dann in die netzförmig zusammenhängenden venösen Capillaren, die als Sinus bezeichnet wurden, auf, um sich nachher wieder zu den größeren abführenden Venen zu sammeln. Die Wand des Sinus bietet nun einige Besonderheiten. Sie ist außerordentlich dünn und besteht aus Endothelzellen, die als Teil des histiocytären Reticulums, als dessen „Uferzellen“ anzusehen sind, und sich durch ihre starke Phagocytose von den anderen Blutgefäßendothelien unterscheiden (MAXIMOW).

Hier schon taucht der Gedanke auf, ob es sich bei dem Blutgefäßapparat um geschlossene Röhren handelt oder ein System mit Lücken den Durchtritt der für die Blutbahn reifen Zellen gewährleistet. Die neueren Untersuchungen (BARGMANN, ROHR) lassen wohl die erste Annahme, nach der keine Verbindung mit dem Knochenmarkparenchym besteht, als zu Recht bestehend ansehen, und es scheint, daß die Markzellen mit Hilfe ihrer, durch die zunehmende Reife erlangten, Eigenbeweglichkeit in die Blutbahn gelangen.

So weit waren die wesentlichen Fragen dem Verständnis nähergebracht worden, als dann vor allem durch die Beobachtungen an intravitalem Knochenmarkpunktaten neben der Erfassung der Zusammenhänge auch der feinere

Zellaufbau und die Reaktionen der verschiedenen Systeme erkannt und ihr Ablauf durch wiederholte Untersuchungen verfolgt werden konnte. Die in der Folge zusammengestellten Ergebnisse und Ansichten beruhen hauptsächlich auf den Erfahrungen, die mit dieser Methode gewonnen wurden.

Die *Untersuchung des Sternalmarkes* wurde vielfach zunächst an Präparaten vorgenommen, die wie histologische Schnitte hergestellt wurden, indem kleinere durch Punktion gewonnene Markbröckelchen fixiert und dann geschnitten wurden. An ihnen kann der Zusammenhang der Zellen und ihre gegenseitige Lage beurteilt werden. Außerdem wurden aus dem gewonnenen Sternalmark Ausstriche angefertigt und nach Art der Blutpräparate gefärbt. Hier gelangen die Markzellen einzeln liegend zur Beobachtung, so daß auch die Struktur des Plasmas erfaßt werden kann. In zahlreichen Fällen wurde dann noch autoptisch eine histologische Untersuchung der in Betracht kommenden Organe und des Knochenmarkes zum Vergleich der Ergebnisse vorgenommen<sup>1</sup>.

In den Sternalpunktaten zeigt sich nun, daß die reticuloendothelialen Elemente zahlenmäßig gegenüber den blutbildenden Zellen stark in den Hintergrund treten und nur an Präparaten, die mit einwandfreier Technik hergestellt wurden, nachweisbar werden, während sie in zellarmen Ausstrichen mit reichlicher Blutbeimengung kaum enthalten sind. Es muß wirklich gelingen, einen Teil des Markgewebes durch Ansaugen herauszulösen, so daß dann Ausstriche angefertigt werden können, die den Aufbau des Knochenmarkes und die Verhältnisse der Zellsysteme zueinander ebenso wiedergeben, wie histologische Schnitte.

Die genaue Unterteilung und Abgrenzung der einzelnen Zellen des Reticulums kann nun mitunter Schwierigkeiten bereiten. SCHULTEN hat darauf hingewiesen und gezeigt, daß in den Schnittpräparaten die Zugehörigkeit sicherer erkannt werden kann, als in einfachen Ausstrichen. Er schlägt vor, die hierher zu rechnenden Zellen (Histiocyten, Endothelzellen, indifferente Mesenchymzellen) als *reticuloendotheliale Elemente* zusammenzufassen. Die Bezeichnung schien uns schon deshalb zweckmäßig, weil dadurch angedeutet wird, daß darunter eine Reihe von Zellen verstanden wird, die im weiteren Sinne als funktionelle Einheit aufzufassen ist, während wir unter dem Knochenmarkreticulum vor allem den Stützapparat im anatomischen Sinne zu verstehen haben.

Die eingehendste *Unterteilung der Zellen des Knochenmarkreticulums* ist von ROHR vorgenommen worden. Sie wurde später von den meisten Untersuchern anerkannt und mit geringen Abweichungen wiedergegeben (HENNING und KEILHACK, MARKOFF, NORDENSON, SCHULTEN, SKOUGE u. a.). Danach unterscheiden wir 5 verschiedene Reticulumzellarten:

1. Die kleine lymphoide Reticulumzelle. — 2. Die große lymphoide Reticulumzelle. — 3. Die plasmacelluläre Reticulumzelle oder reticuläre Plasmazelle. — 4. Die phagocytierende Reticulumzelle. — 5. Die Knochenmarkfettzelle.

Die Endothelzellen, meist von arteriellen Capillaren herrührend, werden als ausdifferenzierte Zellen, die zwar große Ähnlichkeit mit dem Markreticulum, aber keine inneren Beziehungen aufweisen, nicht hierher gezählt.

<sup>1</sup> Für das weitgehende Entgegenkommen bin ich Herrn Prof. CHIARI zu großem Dank verpflichtet.

Eine ähnliche Einteilung finden wir auch bei WILLI, der neben den Hämohistioblasten (*Ferratazellen*), phagocytierende Histiocyten, endotheloide Zellen sowie Syncytien und basophile Zellen unterscheidet.

Ebenso unterteilt WEERDT die „*éléments histioides*“ in fixe und mobilisierte reticuloendotheliale Zellen, Monocyten, histioide Lymphocyten, histioide Plasmazellen und Fettzellen. Auch RÉVOL unterscheidet Hämohistioblasten (identisch mit den *FERRATAZellen*), Zellen von endotheloidem Charakter, makrophage und lymphoide Zellen sowie Fettzellen und plasmacelluläre Formen (*cellules plasmocytiformes*).

Wenn wir nun die Markpräparate gesunder Individuen in bezug auf die Elemente des Knochenmarkreticulum durchmustern, finden wir zunächst eine ziemlich einheitliche Zelle, die von ROHR als *phagocytierende Reticulumzelle*, von KLIMA aber, der nur diese Zelle dem Reticulum zuzählt, kurz als *Reticulumzelle* bezeichnet wird. Diese reifen Formen fallen durch ihr verzweigtes und unregelmäßig begrenztes Aussehen auf. Das Protoplasma nimmt bei den gewohnten Färbungen wenig Farbstoff an und bildet vielfache Fortsätze. Sie lassen lebhaft Phagocytose erkennen und sind an den gespeicherten Lipoiden, Pigmenten, Zelltrümmern und Farbstoffteilen leicht von anderen Zellen abzutrennen. In dichten Ausstrichen wird ihre Form von den benachbarten und angelagerten Zellen bestimmt, so daß sie in der Regel ziemlich vielgestaltig erscheinen. Gewöhnlich ist das Plasma von Vakuolen durchsetzt, die, wie man sich durch die Vitalfärbung mit Nilblausulfat leicht überzeugen kann, von fettartigen Einlagerungen herühren und bei der Fixierung und Färbung gelöst werden. An den jüngeren Elementen ist das Plasma etwas lebhafter blau gefärbt und zeigt geringere Neigung zur Phagocytose. Der Kern ist, je nach dem Alter, verschieden geformt. Bei jungen Zellen leuchtet die Grundsubstanz zwischen dem lockeren und maschigen Chromatingerüst als heller Untergrund hervor; ein Nucleolus ist meist deutlich erkennbar. Außerdem sind dann noch ältere Zellen nachweisbar; ihr Kern ist dichter, pyknotisch und mehr länglich. Sehr oft findet man die Reticulumzellen inmitten einer Gruppe von Markzellen, zwischen die sie pseudopodienartige Plasmafortsätze hineinsenden. Die Zellen sind deutlich umschrieben und lassen keinen Übergang zu anderen Formen erkennen. Über ihre Natur und Abstammung besteht beinahe vollständige Übereinstimmung (HENNING und KEILHACK, KLIMA, NORDENSON, ROHR, SCHULTEN u. a.), nur hinsichtlich ihrer Funktion und der Fähigkeit zur Blutzellenbildung sind die Ansichten geteilt.

Was nun die anderen Elemente, die vor allem seit den Untersuchungen von ROHR hierher gezählt werden, anlangt, werden sie zwar von den meisten Hämatologen angeführt, doch ist ihre Bedeutung noch nicht restlos geklärt. Dies gilt namentlich für die lymphoiden Formen.

Die *kleinen lymphoiden Reticulumzellen* werden zunächst wie Lymphocyten beschrieben, und es wird hervorgehoben, daß sie nur an sehr guten Ausstrichen und mitunter auch dann nicht mit voller Sicherheit abzutrennen sind. Sie sollen durch die unscharfe Zellbegrenzung, den fast kreisrunden Kern mit lockerem Chromatin und deutlichem Nucleolus gekennzeichnet sein. Der Zelleib ist leicht bläulich gefärbt, unscharf begrenzt und zeigt unregelmäßige Protoplasmafortsätze. Die Zellen liegen meistens in kleinen Gruppen beisammen und lassen oft keine deutliche Begrenzung erkennen.

Außerdem werden noch *große lymphoide Reticulumzellen* unterschieden, die durch einen größeren, gleichfalls rundlichen Kern, mit besonders lockerem und bläschenförmigem Chromatinnetz ausgezeichnet sind. Sie unterscheiden sich von den jüngsten Vorstufen der Blutzellen durch die unschärfere Zellbegrenzung, das heller gefärbte Protoplasma und die lockere Kernstruktur. Auch sie liegen meist in kleinen Verbänden zusammen. Mitunter können sie eine feine staubförmige Azurkörnelung erkennen lassen. In normalen Ausstrichen sind sie recht selten zu finden und nur bei Regenerationsprozessen etwas zahlreicher. Von FERRATA wurden die Zellen, neben anderen, zum Teil granulierten Formen, als Hämohistioblasten bezeichnet. Diese Benennung hat sich aber nicht durchgesetzt, da darunter verschiedene Zellarten, die durch ihre leichte Verletzlichkeit ausgezeichnet sind, zusammengefaßt wurden (s. b. NÄGELI, ROHR).

Schließlich können auch die *Fettzellen* des Knochenmarkes den reticulären Elementen zugerechnet werden. ROHR zeigt eine Reihe dieser Zellen, wie sie sich durch immer weitere Fettaufnahme bis zu den ausgebildeten Fettzellen entwickeln. Bei den gewöhnlichen Färbeverfahren wird das Fett gelöst, so daß nur kleinere und größere Lücken den Platz, den es eingenommen hat, anzeigen. Bei den jüngeren Zellen ist das Protoplasma noch schön blau gefärbt, der Kern rundlich. Die einsetzende Fetteinlagerung ist zunächst an dem Auftreten kleiner Tröpfchen zu erkennen und nimmt dann immer mehr zu, bis der ganze Zelleib ausgefüllt erscheint. Der Kern wird an die Wand gedrängt und findet sich bei den ausgebildeten Fettzellen randständig, plattgedrückt und enthält reichlich Chromatin. Wenn die Einlagerung fettartiger Stoffe hochgradig geworden ist, sieht man in den fixierten und gefärbten Präparaten nur noch die Umrisse der Zellen mit dem platten Kern, während das Innere strukturlos erscheint oder von dünnen und schwach färbbaren Strängen des restlichen, zusammengedrängten Protoplasmas durchzogen wird. Der Reichtum an Fettzellen schwankt und hängt von der Aktivität der Blutbildung ab.

Zum Knochenmarkreticulum rechnen nun NÄGELI, MARKOFF, NORDENSON, ROHR, SABRAZÈS, SCHULTEN, ZADEK, WEERDT, REVOL u. a. auch die *Plasmazellen*. Sie sind einheitliche Zellformen, die durch ihren breiten Saum tief basophilen Protoplasmas gekennzeichnet sind. Immer ist die Kern-Plasmarelation auffallend zugunsten des letzteren verschoben. Der Kern, um den meist eine Aufhellung erkennbar ist, liegt exzentrisch am Rande der Zelle und bietet, seinem Aussehen nach, große Ähnlichkeit mit dem des Lymphocyten, weist Andeutungen einer Radspeichenstruktur auf und kann gelegentlich einen Nucleolus erkennen lassen. Wenn die Zellen im Verbands liegen, sind sie von der Umgebung eingedellt und dementsprechend vielgestaltig. Manchmal finden sich auch zwei- und sogar mehrkernige Formen, nach KLIMA allerdings nur unter pathologischen Bedingungen. Die Plasmazellen sind ein regelmäßiger Bestandteil des normalen Knochenmarkes und machen zahlenmäßig meist kaum mehr als 1% aller kernhaltigen Markelemente aus, können aber bei verschiedenen Reaktionen ganz wesentlich vermehrt gefunden werden. Das Protoplasma enthält mitunter eine feine Azurgranulation, die unter Umständen so reichlich wird, daß die ganze Zelle einen rötlichen Schimmer bekommt. Die Struktur des Protoplasmas ist meist nicht einheitlich, sondern wabig, inhomogen, von Verdichtungen und Auf-

hellungen durchsetzt. Bei vermehrten Leistungen werden diese Veränderungen noch auffallender.

Die Auffassungen über die Stellung und Entwicklung der Plasmazellen des Knochenmarkes sind geteilt, über ihre Aufgaben konnten erst die Forschungen der letzten Jahre einige Anhaltspunkte erbringen. Während sie ROHR und mit ihm der Großteil aller Untersucher dem Knochenmarkreticulum zuordnen und von den großen lymphoiden Reticulumzellen ableiten, sehen wir mit KLIMA eine Zellart in ihnen, die infolge ihrer eigenen und unabhängigen Reaktionsart weitgehende Selbständigkeit beansprucht. Unserer Ansicht pflichtet auch MARKOFF insofern bei, als er eine Teilung der Reticulumzellen vornimmt und zur einen Gruppe die plasmacellulären, zur anderen die phagocytierenden und lymphoiden Formen rechnet. Er weist weiter darauf hin, daß die beiden Zellarten bei verschiedenen Veränderungen ein einheitliches Verhalten vermissen lassen. Die Zuteilung der Plasmazellen zum Knochenmarkreticulum, namentlich vom Standpunkt gemeinsamer Aufgaben im Rahmen des gesamten reticuloendothelialen Systems gesehen, macht aber schon deshalb große Schwierigkeiten, weil sie niemals eine Phagocytose oder intravitale Aufnahme von Farbstoffen erkennen lassen. Gerade diese, wenn auch ziemlich unspezifische und allgemein verbreitete, Zelleigenschaft (LUBARSCH) war ja bestimmend für die Zusammenfassung der verschiedenen Zellarten zu einem einheitlichen System. Alle Untersucher und auch ROHR bestätigen nun, daß die Plasmazellen nie eine solche Phagocytose erkennen lassen. Sie vertreten allerdings die Ansicht, daß das reticuloendotheliale System nicht rein morphologisch durch seine Speicherung erfaßt werden könne, sondern auch die funktionelle Zusammengehörigkeit in Betracht gezogen werden müsse. Wir werden bei der Besprechung der Entwicklung dieser Zellen nochmals darauf zurückkommen und nachzuweisen versuchen, daß sie eine eigene, selbständige Zellart darstellen, die nicht ohne weiteres hier zugezählt werden kann.

Zahlenmäßig sind von den bisher genannten Elementen meist die Plasmazellen am stärksten vertreten. Nach NORDENSON überwiegen allerdings die lymphoiden Formen, die Plasmazellen seien seltener und am spärlichsten die phagocytierenden Zellen. Er sieht im Knochenmarkreticulum eine Mischung multipotenter, primitiver, lymphoider und phagocytierender Zellen, und konnte zeigen, daß den letzteren die Fähigkeit zur intravitale Speicherung, z. B. von intrasternal eingebrachter Tusche, zukommt, und zweifelt daher nicht, daß sie dem reticuloendothelialen System zugerechnet werden müssen.

Es bleibt nun nur noch zu erwägen, ob wir die *Endothelzellen*, die wir in den Knochenmarkpunktaten gelegentlich nachweisen können, als hier zugehörig betrachten müssen. Es handelt sich dabei um reife, fertig entwickelte Zellen, die in den Ausstrichen meist zu mehreren beisammen und noch im Verbands liegen. Sie haben längliche, gestreckte Form und einen rundlichen, öfter noch mehr abgeplatteten, schmalen Kern mit viel Chromatin. Das Protoplasma ist immer schwach gefärbt, unscharf begrenzt, und läßt an abgetrennten Elementen lose Ausläufer erkennen. Die Beschreibungen stimmen darin überein, daß sie in ihrem Körper ziemlich regelmäßig stark färbbare grobe Körner und Pigmentschollen enthalten. Von ROHR wird darauf hingewiesen, daß die Endothelzellen keine innigeren Beziehungen zum Markreticulum erkennen lassen und auch

ASCHOFF schlug vor, die Endothelien der Blut- und Lymphgefäße, die nur bei reichlichem Farbstoffangebot in Form feinsten Körnchen speichern und sich auch funktionell anders verhalten, ganz aus dem reticuloendothelialen System auszuschalten. Die Endothelzellen können aber im Sternalpunktat verschieden aussehen und lassen Übergänge erkennen von Formen, die weitgehend den Reticulumzellen ähnlich sind, mit ihnen auch die starke phagocytäre Tätigkeit gemein haben und vollkommen für die Blutgefäße differenzierten Elementen. Das Verhalten und Aussehen der Zellen hängt davon ab, aus welchem Abschnitt der Knochenmarkgefäße sie herausgerissen wurden. Wenn sie von den Capillaren herrühren, handelt es sich um langgestreckte Zellen mit schmalen Kernen, die als typische Endothelzellen sofort zu erkennen sind und für unsere hier zu untersuchenden Fragen sicherlich keine weitgehendere Bedeutung haben, ganz im Gegensatz zu den Zellen, die aus Abschnitten jener zu- und abführenden Knochenmarkgefäße stammen, in denen sich der Übergang zu und von den Marksinus anbahnt und vollzieht. Sie gleichen weitgehend den Reticulumzellen und sind ohne Zweifel dann auch im Sinne ASCHOFFS (siehe Punkt 4 seiner Einteilung) dem reticuloendothelialen System beizuzählen. Da nun die Unterscheidung dieser Zellen nach den einzelnen Gefäßabschnitten Schwierigkeiten bereitet und oft kaum entschieden werden kann, wann wir sie noch als hierhergehörig in Betracht ziehen sollen, und außerdem vielfach ein ähnliches Verhalten wie das der Reticulumzellen festzustellen ist, werden zweckmäßig alle Endothelzellen dem reticuloendothelialen Apparat zugerechnet (s. b. SCHULTEN).

Wir würden darunter also die folgenden Zellarten zusammenzufassen haben:

1. Phagocytierende Reticulumzellen oder kurz Reticulumzellen.
2. Kleine und große lymphoide Reticulumzellen. (Sie scheinen im normalen Sternalmark kaum auf.)
3. Fettzellen des Knochenmarkes.
4. Endothelzellen des Knochenmarkes.

Als Angehörige des Knochenmarkreticulums im engeren Sinne können dabei nur die phagocytierenden Reticulumzellen angesehen werden.

Es muß nun erwähnt werden, daß gegen eine so weite Begriffsfassung des Knochenmarkreticulums, zu dem man nicht nur das anatomisch und histologisch wohlumschriebene zellige und faserige Stützgerät des Markes mit der Fähigkeit zur Phagocytose, sondern auch noch lymphoide Zellen, Fettzellen usw. zählte, Einwendungen gemacht und Bedenken geäußert wurden (APITZ). Wir würden also als Reticulumzellen im engeren Sinne nur die phagocytär tätigen Formen zu verstehen haben. Da sich aber die überwiegende Mehrzahl der Hämatologen, mit Ausnahme von KLIMA, für die weitere Fassung im Sinne ROHRS entschieden haben, wurden zu den reticuloendothelialen Zellen alle in der Einteilung erwähnten Elemente gerechnet. Gegen die Zuzählung der Plasmazellen müssen wir aber unter allen Umständen unsere Bedenken aufrechterhalten. Sie sind mit Rücksicht auf die mangelnde Phagocytose und auf Grund ihrer spezifischen Funktion und eigenen Entwicklung als selbständige Zellart mit gesonderten Reaktionen und kennzeichnenden Krankheitsbildern anzusehen. In der Folge werden sie nur deshalb berücksichtigt werden, weil ihre Einordnung zum Knochenmarkreticulum vielen bereits zur Selbstverständlichkeit geworden ist und sie meist sogar als reticuläre Plasmazellen bezeichnet werden. Wir werden dabei

wiederholt darauf hinweisen können, daß die Pathogenese der Reticulumzellen und Plasmazellen, gesondert zu betrachten ist und die beiden Zellsysteme bei ihren Reaktionen, Wucherungen und Tumoren voneinander unabhängige und selbständige Veränderungen hervorrufen.

Es ist nun kein Zweifel, daß die *Anlage aller Knochenmarkelemente* auf eine gemeinsame Wurzel, auf das in den Knochen *eindringende mesenchymale Gewebe*, zurückzuführen ist. Später lassen aber die einzelnen Systeme eine gesonderte Entwicklung erkennen. MAXIMOW konnte nachweisen, daß die erste Knochenmarkhöhle durch das Eindringen des Mesenchyms der periostalen Keimschicht zustande kommt. Dieses Gewebe gelangt durch Öffnungen in den dünnen Knochenlamellen in das Innere des verkalkten Knorpels, resorbiert ihn und wird somit zum Knochenmark. An Tangentialschnitten, die der Oberfläche parallel verlaufen, erkennt man ein dichtes Mesenchymgewebe, dessen Zellen ovale, in der Längsrichtung parallel geordnete Kerne mit reichlichen Mitosen enthalten. Zwischen den Zellen sind feinste Fibrillen nachweisbar. Aus diesen vollständig undifferenzierten Elementen, die ins Innere des vorgebildeten Knochens eindringen, entwickeln sich dann alle später im Knochenmark enthaltenen Zellarten, einschließlich der Reticuloendothelien. Insoweit ist also an einer gemeinsamen Stammzelle, die sich später einerseits zu den Blutbildungszellen entwickelt, andererseits aber auch die Grundlage des Stromas bildet, nicht zu zweifeln. Die gegenseitigen Beziehungen der einzelnen Zellen des Knochenmarkreticulums hat ROHR dann folgendermaßen dargestellt. Er nimmt als jüngste, undifferenzierte Form die kleine lymphoide Reticulumzelle an, die sich später nur noch als Ruheform nachweisen läßt. Von ihr leitet er die große lymphoide Reticulumzelle ab, die sich dann weiter zu den plasmacellulären und phagocytierenden Reticulumzellen sowie den Fettzellen entwickelt. Dieser Darstellung können wir nun nicht ganz zustimmen. Als jüngste Vorstufen kommen nach unseren Untersuchungen nicht die kleinen lymphoiden Formen in Betracht, sondern Zellen, die beträchtlich größer sind und mit den großen lymphoiden Reticulumzellen Ähnlichkeiten haben, sich aber durch ein stärker farbstoffanziehendes Protoplasma unterscheiden. Aus diesen ganz unreifen Formen, die in normalen Ausstrichen von Erwachsenen nicht nachweisbar sind, werden dann Zellen, mit den Merkmalen der großen lymphoiden Reticulumzelle. Man kann nun leicht verfolgen, daß die phagocytierenden Reticulumzellen aus diesen Vorstufen unter weiterer Abnahme der Basophilie hervorgehen. Durch Fetteinlagerung, die zunächst in Form feiner, diffuser Tröpfchen vor sich geht, dann aber auch an dem Auftreten großer Fettkugeln zu erkennen ist, entwickeln sich die Knochenmarkfettzellen. Über die kleinen lymphoiden Formen ist kaum etwas Sicheres auszusagen. Man kann wohl bei verschiedenen Markaffektionen solche Formen in den Sternalpunktaten nachweisen, aber ihre sichere Zuordnung zum Markreticulum ist recht willkürlich und eine Abtrennung von Lymphocyten kaum durchführbar. Wir haben uns immer wieder bemüht, Anhaltspunkte für die Reticulumzellennatur dieser Elemente zu finden, und vor allem auch versucht, mit Hilfe verschiedener Faserfärbungen an Sternalpunktaten und postmortalen Präparaten, diesen Nachweis zu erbringen, konnten aber nur feststellen, daß die Unterscheidung von lymphatischen Elementen willkürlich bleibt und dem subjektiven Ermessen anheim gestellt ist. Außerdem dürfte es sich dabei kaum

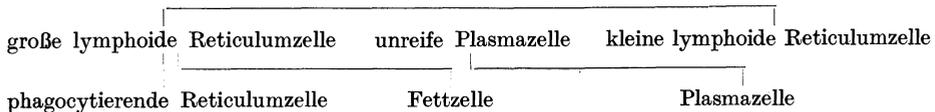
um Ruheformen, aus denen sich bei Bedarf andere Zellen entwickeln können, handeln, sondern eher um weiter differenzierte Zellen. Dafür spricht auch der etwas dichtere, mitunter pyknotische Kern. NORDENSON betrachtet die lymphoiden Reticulumzellen als primitive Elemente und die anderen Formen nur als Varianten derselben, da die Kernstruktur bei allen gleich sei.

Für die Plasmazellen konnte nun schon KLIMA in einer gemeinsamen Arbeit mit mir nachweisen, daß sie frühzeitig eine von den Reticulumzellen abweichende Entwicklung erkennen lassen. Die jüngsten Formen haben weitgehende Ähnlichkeit mit den anderen Stammzellen des Knochenmarkes, besonders, wenn sie etwas weiter gereift sind, mit den Myeloblasten (s. APITZ). Bei älteren Beobachtungen und Beschreibungen, die auf die Beurteilung von Schnittpräparaten angewiesen waren, sind solche Verwechslungen wiederholt vorgekommen und veröffentlicht worden. So werden auch Myelome, aus Myeloblasten aufgebaut, angeführt. Bei Durchsicht der beigegebenen Abbildungen kann man aber feststellen, daß es sich um Jugendformen der Plasmazellen handelte. Schon in den frühen Entwicklungsstadien zeigt sich die starke Basophilie, die womöglich noch intensiver ist als die der anderen Vorstufen. Eine Form, die der großen lymphoiden Reticulumzelle entspricht, der ein viel helleres und weniger farbstoffanziehendes Protoplasma eigen ist, durchlaufen sie dabei nicht. Bald kommt es dann zu der kennzeichnenden Verschiebung des Kern-Plasmaverhältnisses zugunsten des letzteren; der Kern nimmt an Größe ab, wird kleiner, die Chromatinstruktur dichter. Bei den jüngeren Elementen lassen sich noch Nucleolen nachweisen, die den reiferen meist fehlen. Unter pathologischen Verhältnissen, besonders bei den Myelomen, kann die vollkommene Ausreifung auch unterbleiben, und es finden sich dann durchweg oder überwiegend Plasmazellen auf wenig gereiften Stadien, die zum Teil auch einen abwegigen Bau erkennen lassen.

Als jüngste Form der reticulären Elemente kommen demnach größere basophile Zellen mit unregelmäßig begrenztem Zelleib, rundlichen Kernen, die ein zartes Chromatinnetz und Nucleolen enthalten, in Betracht. Von ihnen leiten sich die großen lymphoiden Reticulumzellen her, die dann weiter zu den phagocytierenden Reticulumzellen und den Fettzellen werden. Die kleine lymphoide Zelle, die nur selten nachweisbar ist und über deren Funktion wir nicht näher unterrichtet sind, entwickelt sich vermutlich aus den ganz jungen Zellen des Reticulums. Von diesen stammen auch die Plasmazellen des Knochenmarkes ab, lassen aber bald eine andere Entwicklung erkennen.

Wir würden uns also die Ableitung der erwähnten Zellen so vorzustellen haben:

Undifferenzierte Reticulumzelle (Stammzelle) (leitet sich von den Mesenchymzellen ab und wird vielfach mit diesen identifiziert)



Von den undifferenzierten Reticulumzellen werden vielfach auch die anderen Vorstufen der Blutzellen abgeleitet, so die Myeloblasten, Proerythroblasten und Megakaryoblasten. Ebenso wie diese Elemente in den normalen Sternalpunktaten nur spärlich enthalten sind, können entsprechend dem geringen zahlenmäßigen

Vorkommen der Reticulumzellen auch von ihnen nur die reiferen Formen nachgewiesen werden. Die jüngeren Zellen sind nur bei stärkerer Beanspruchung und bei Regenerationsprozessen vorhanden (ROHR).

Der Nachschub an phagozytierenden Reticulumzellen und Fettzellen geht meist durch Neubildung von jungen Formen vor sich, Teilungen der reifen Zellen werden kaum beobachtet. Ein Übergang reifer phagozytischer Reticulumzellen in Fettzellen oder umgekehrt kommt nicht vor, obwohl die ersteren natürlich Fetttröpfchen enthalten können. Die Entwicklung der Fettzellen ist gut zu überblicken, da ihre Zahl wechselt und von der Aktivität der Blutbildung abhängt. Die phagozytierenden Reticulumzellen bedürfen sicherlich nur einer geringen Neubildung, was schon aus den Farbstoffeinlagerungen, die mitunter jahrelang nachweisbar sind, hervorgeht (Tusche- und Speicherversuche mit verschiedenen Farbstoffen), so daß nur mit einem geringen Verbrauch dieser Elemente zu rechnen ist. Auch in dieser Hinsicht weichen die Plasmazellen wieder ab. Sie unterliegen schon unter den gewohnten Bedingungen und noch mehr bei erhöhten Anforderungen einer beträchtlichen Abnützung. Bei verschiedenen Reaktionen ist ihre Zahl großen Schwankungen unterworfen, und können auch immer Zellteilungen beobachtet werden. Die Plasmazellen werden in der Regel nicht durch Heranreifung junger Vorstufen gebildet, sondern entstehen vorwiegend durch Teilung reiferer Zellen, so wie wir das von den anderen Elementen des blutbildenden Markes gewohnt sind. (Siehe aber bei den Myelomen.)

## Reticulumzellen.

### Physiologie.

Die Aufgaben der retikulären Zellen des Knochenmarkes liegen auf einem anderen Gebiete als die der Plasmazellen. Ursprünglich sah man im Reticulum nur den Stützapparat des blutbildenden Organes. Es konnte nachgewiesen werden, daß es in engster Verbindung mit den Gefäßen steht und ein zartes, feines Netz darstellt, das bei Versilberung deutlich hervortritt. In den Maschen dieses verzweigten Gewebes sind die eigentlichen Markzellen enthalten. Nach den Versuchen mit intravitalem Farbstoffeinverleibungen traten diese Zellen dann mehr in den Vordergrund und man erkannte, daß die Reticulum- und Endothelzellen des Knochenmarkes ein einheitliches Verhalten an den Tag legen und die gleiche Speicherungsleistung aufweisen. MAXIMOW betont, daß die „Histiocyten“ der Sinuswände große Mengen körnig abgelagerten Farbstoffes enthalten und von den retikulären „Histiocyten“ des myeloischen Gewebes nicht zu unterscheiden sind. Unter dem Eindrucke dieser Ergebnisse löste man sich allmählich von der Vorstellung, nach der die Reticulumzellen nur ein Haltorgan bedeuteten, und sah in ihnen einen Teil der phagozytisch wirkenden Zellen im Sinne METSCHNIKOFFS.

Den reticuloendothelialen Elementen des Knochenmarkes wurde dann neben der Speicherung auch eine Bedeutung für die Antikörperbildung (s. b. MIDDLETON und MAYER) und Abwehr infektiöser Prozesse eingeräumt. Die Bakterienphagozytose, wie sie METSCHNIKOFF nachgewiesen hatte, schien diese Frage weitgehend zu klären. Gerade neuere Erfahrungen kommen wieder darauf zurück, da Bakterienkulturen aus dem Sternalmark häufiger ein positives Er-

gebnis zeigten, als aus dem Blut. PIANESE suchte im Sternalmark nach den Erregern der Leishmaniosis und konnte, ebenso wie KASSIRSKY, feststellen, daß der Nachweis dieser Erkrankung, der sonst meist durch Punktion der Milz geführt wurde, ohne weiteres gelingt. HENNING und KEILHACK teilen mit, daß sie dabei die Erreger teils freiliegend, vor allem aber in den Reticulumzellen aufgenommen fanden, die oft bis zu 20 Parasiten enthielten. SEYFARTH konnte durch Trepanation des Sternums Malariaplasmodien noch in Fällen nachweisen, bei denen sie im Blut nicht mehr gesehen wurden. SCHULTEN gibt aber an, daß die Plasmodien im Mark nicht reichlicher vorhanden sind als in der Blutbahn. Wir konnten sie jedenfalls in unseren Sternalpunktaten immer nur in reiferen Erythrocyten und nicht in den Reticulumzellen nachweisen. Weiter führt HENNING an, daß ihm der Nachweis hämolytischer Streptokokken und Colibacillen bei negativer Blutkultur aus dem Knochenmark öfter gelungen sei. Es ist die Frage, ob die Erreger dabei in den Reticulumzellen aufgenommen waren, oder die positiven Ergebnisse nur auf die langsamere Durchströmung des weiten Knochenmarkcapillargebietes zurückzuführen sind. Die letztere Annahme scheint mehr Wahrscheinlichkeit für sich zu haben und die Verhältnisse dürften ähnlich wie bei den Kulturen aus Milzpunktaten liegen. Besonders haben sich STORTI und FILIPPI damit beschäftigt und den Wert und die Bedeutung der Sternalpunktion zum Nachweis der Erreger betont. Sie erklären die positiven Befunde durch Abfangen der Erreger in den Reticuloendothelien. An diesem Verhalten ist insofern nicht zu zweifeln, als gelegentlich Reticulumzellen gefunden werden, die eindeutig und reichlich Bakterien enthalten. Es ist aber zu beachten, daß hochvirulente Erreger in der Regel von den Zellen nicht aufgenommen werden und bei Phagocytose die Bakterien schon abgetötet oder zumindest so weitgehend geschädigt sind, daß die Aussichten einer positiven Kultur, von diesen Gesichtspunkten aus gesehen, doch recht gering sind. BASERGA und BARBAGALLO sowie DEBRÉ, LAMY, SÉE und MALLARMÉ konnten Typhusbacillen aus dem Sternalpunktat noch züchten, als die Blutkultur schon längst negativ geworden war. Auch OTT gelangte zu ähnlichen Ergebnissen. BASERGA und BARBAGALLO sowie SIGNORELLI kultivierten bei akuten Fällen von Maltafieber den Erreger aus dem Brustbeinmark. Von DEBRÉ, LAMY, SÉE und MALLARMÉ wird auf den Wert bei der Diagnose miliärer tuberkulöser Schübe hingewiesen. HENNING und KEILHACK betonen, daß in unklaren Fällen, wenn die Kultur aus dem Blut negativ ausgefallen ist, sie dann aus dem Markpunktat anzulegen und vielfach erfolgversprechend sei.

Eine weitere Rolle spielen die Reticulumzellen dann für den *Übertritt der reifen Knochenmarkelemente* in die Blutbahn. Zum Reticulum zählen wir ja, wie bereits hervorgehoben wurde, auch die auskleidenden Zellen der Knochenmarksinus. Die Sinusendothelien gleichen morphologisch vollkommen den Reticulumzellen und sind auch durch die Speicherung nicht abzutrennen. ROHR scheidet sie von den ausdifferenzierten Capillarendothelien als funktionell und morphologisch unterschiedlich. Wir haben erwähnt, daß die beiden Endothelzellen nicht als einheitliche Zellarten aufzufassen sind, doch finden sich Übergänge zwischen ihnen, und wir haben die Gründe dargelegt, warum wir auch die reifen Capillarendothelien in diesem Zusammenhange berücksichtigen. Das Capillargebiet des Knochenmarkes stellt nach den neueren Arbeiten wohl ein

lückenloses, geschlossenes Gefäßgebiet dar. Von IWAO TOKU, TSUGIHIKO und RYOJI wird das Knochenmark mit einem drüsigen Organ verglichen, das die Blutzellen und Plättchen sezerniert. Nach ihrer Meinung müsse der Bau der Sinus bei den verschiedenen Krankheitsbildern weit mehr berücksichtigt werden. Während man nun früher einen mehr passiven Durchtritt der Zellen durch kleine vorgebildete Lücken zwischen den Endothelien annahm, sieht man heute vor allem in der Eigenbeweglichkeit der blutreifen Markelemente die wesentliche Voraussetzung für die Durchwanderung. Für die weißen Blutkörperchen scheint diese Vorstellung jetzt unbestritten und durchaus verständlich. Infolge des chemotaktischen Reizes des durch das Mark strömenden Blutes treten die vollkommen gereiften Markzellen aktiv in das Innere der Sinus ein, so wie sie bei entzündlichen Veränderungen auch wieder aus den Gefäßen ins Gewebe wandern können. Für die Erythrocyten kommt aber eine solche aktive Durchwanderung nicht in Betracht. Nach der Vorstellung von ISAACS sind die unreifen Erythroblasten von einer gallertigen Intercellularsubstanz umgeben, die bei der weiteren Reifung verflüssigt wird, wodurch der Zusammenhang der Zellen gelockert erscheint und sie sich lösen können. Man muß sich wohl vorstellen, daß bei der Entkernung auch die den Zusammenhalt der unreifen Zellen bewirkenden Faktoren unwirksam werden, so daß ein Druck auf die Sinuswand ausgeübt wird, und sie in die Gefäßlichtung gelangen. Eine Sprengung der Sinuswand im größeren Umfange ist aber kaum anzunehmen, da sonst doch öfter unreife und kernhaltige Markzellen in die Blutbahn gelangen würden. ROHR vergleicht den Vorgang mit der Diapedese, bei der auch eine gewisse Kontinuitätstrennung der Capillarwand angenommen werden muß (S. BARGMANN). DOAN, CUNNINGHAM und SABIN nehmen allerdings eine intravasculäre Erythropoëse an. Eine ähnliche Bedeutung kommt den Sinusendothelien auch für den Durchtritt des dritten morphologischen Markproduktes, der Thrombocyten zu. Nach der ursprünglichen Ansicht von WRIGHT stellte man sich vor, daß die Megakaryocyten des Knochenmarkes gegen das Gefäßlumen zu pseudopodienartige Fortsätze vorstrecken, die dann vom vorbeiströmenden Blute abgerissen und als Plättchen mitgeführt würden. Nach all den Befunden bei der intravitalen Untersuchung der Blutbildungsstätten ist diese Annahme aber nicht zu erhärten, und es scheint wohl eher die Vorstellung zutreffend zu sein, daß bei Druckänderungen im Knochenmarkgewebe, wie sie bei der Durchwanderung gereifter Leukocyten und beim plötzlichen Entleeren von Erythrocyten zustande kommen, ein schlagartiger Zerfall der reifen Riesenzellen einsetzt und die Plättchen mit den anderen Elementen in die Blutbahn gelangen. Die angedeuteten Vorstellungen treffen sicherlich nur in groben Umrissen zu und können nicht alle Vorgänge befriedigend oder restlos erklären, denn es spielen unübersehbare chemisch-humorale Beeinflussungen der Capillarwand eine überragende Rolle. Es sollte dabei nur auf die Bedeutung der Sinusendothelien bei den verschiedenen Problemen der Ausschwemmung von Blutkörperchen und auch von Plasmaeiweißkörpern hingewiesen werden.

Über die *Knochenmarkfettzellen* ist nicht viel hinzuzufügen. Auch in den Reticulumzellen kommt es schon unter normalen Bedingungen zur Einlagerung von Fett, das aber nur in Form feinsten Tröpfchen auftritt. In den mit Nilblausulfat gefärbten Ausstrichen kann man sie schön als gelblich aufleuchtende

Kügelchen innerhalb der Zellen wahrnehmen. Bei den mit Giemsa-Lösung behandelten Ausstrichen sind nur mehr kleine Lücken im Protoplasma nachweisbar. Die Fettzellen des Knochenmarkes hingegen enthalten das Fett viel reichlicher und in größeren Tropfen. In den Punktionspräparaten wird es vielfach nur extracellulär gefunden, da der dünne Plasmasaum beim Eingriff einreißt, so daß in den Nilblausulfatpräparaten große gelbgefärbte Tropfen zusammengefloßenes Fett sichtbar werden. Die Zellen sehen im fixierten Zustand geschrumpft aus und werden, ihres Haltes ledig, von der Umgebung eingedellt und verschiedenartig geformt, so daß sie als Astrocyten bezeichnet wurden. So mächtig sie im unversehrten vollgefüllten Zustande aussehen, so unauffällig erscheinen sie im fixierten und gefärbten Ausstrich. Infolge der Abhängigkeit der Fettzellen von der Blutbildung, durch die bereits erwähnte Vakaturwucherung und das Wiederplatzmachen, kann das Knochenmark bei verschiedener Beanspruchung seine Aufgaben immer im gleichen starren Raume bewältigen. Nur bei allzu großen Anforderungen wird auch durch vollständigen Schwund der Knochenmarkfettzellen nicht mehr das Auslangen gefunden, und es kommt zur Erweiterung der Markräume, wie wir dies besonders bei der COOLEYSchen Krankheit sehen, oder zur extramedullären Blutbildung. Die Fettzellen stellen demnach ein fein reagierendes System dar, das für die Festigkeit und den Aufbau des Knochenmarkes von ausschlaggebender Bedeutung erscheint.

Es erübrigt sich nur noch die Frage, *was mit dem in den Zellen gespeicherten Material geschieht*. Von vornherein ist es verständlich, daß die intravitale Farbstoffaufnahme vor allem in Gefäßgebieten stattfinden wird, die infolge ihres weiten Capillargebietes eine langsame Durchströmung aufweisen und damit den begrenzenden Zellen die Möglichkeit bieten, die Teilchen an sich zu bringen. So konnte KRYONO nachweisen, daß die eingebrachten Tuschekörnchen besonders in den Reticuloendothelien der Leber, Milz und des Knochenmarkes enthalten sind. Die Zellen der gewöhnlichen Capillarwand lassen nur eine geringe Aufnahme erkennen, was nicht nur auf ihre weitgehende Differenzierung, sondern auch auf die größere Strömungsgeschwindigkeit zurückzuführen ist. Ein Teil der Stoffe wird sicherlich auch von den einfachen Endothelien aufgenommen und dann wahrscheinlich rasch an das umgebende Gewebe weitergegeben. Es läßt sich dies leicht in der Lunge nachweisen, wo die aufgenommenen Stoffe im perivascularären Gewebe reichlich aufzufinden sind. Die Reticulumzellen des Knochenmarkes enthalten die abgelagerten Substanzen, soweit sie nicht intracellulär weiterverarbeitet werden, jedenfalls ziemlich lange. Der Abtransport soll hauptsächlich durch Loslösung der beladenen Zellen zustande kommen. Wie SIEGMUND nachzuweisen versuchte, werden die monocytären Zellen, die aus dem Reticuloendothel stammen und nach ihrer Speicherung losgelöst und ausgeschwemmt werden mit ihrem Einschlußmaterial in den Capillaren zu Monocyten-thromben zusammengeballt. Dadurch bleiben sie an den Gefäßwänden haften, werden vom Endothel überzogen und dann organisiert.

Mit der *Ableitung von zelligen Elementen aus dem reticuloendothelialen System* sind wir nun bei einem der am meisten bearbeiteten und umstrittenen Gebiete angelangt. Während von zahlreichen Forschern eine hämatopoetische Tätigkeit, vor allem die Bildung von Monocyten, überhaupt keinem Zweifel zu unterliegen scheint, wird sie von anderen als unbegründet abgelehnt. Die Ableitung der

Monocyten des Blutes ist bereits von allen überhaupt möglichen Geweben versucht worden, eine einheitliche Ansicht konnte sich aber bis heute nicht durchsetzen. Während NAEGELI, JAGIĆ und KLIMA und viele andere schon seit langem für den myeloischen Ursprung eintraten, wurde vor allem von SCHILLING und ASCHOFF das reticuloendotheliale System als Muttergewebe in Betracht gezogen. Namentlich SCHILLING betont immer wieder die Selbständigkeit der Monocyten und ihre Ableitung im Sinne des Trialismus. Die Möglichkeit einer Entstehung aus lymphatischen Elementen, durch deren Umwandlung die Monocyten entstehen sollten, wird heute nicht mehr in Betracht gezogen, ebenso scheinen andere Ableitungsversuche abgetan (siehe darüber bei NAEGELI). Von PAPPENHEIM wurde ein verschiedener Ursprung der im strömenden Blute nachweisbaren Monocyten angenommen und lymphatische, myeloische und splenocytäre Formen unterschieden. In unserem Zusammenhang ist die Frage nur soweit von Interesse, als zu entscheiden ist, ob Abkömmlinge des reticuloendothelialen Systems als normaler Bestandteil des peripheren Blutes in Betracht kommen. Sie wurde zunächst durch die Versuche mit Farbstoffen zu lösen getrachtet. Es zeigte sich dabei, daß auch in der Blutbahn Zellen nachweisbar wurden, die den eingebrachten Farbstoff enthielten. Die Ergebnisse schienen so überzeugend, daß die Herkunft der Monocyten aus dem reticuloendothelialen System eine Zeit hindurch beinahe allgemein angenommen wurde (siehe BÜNGELER und FISCHER-WASELS, CATTANEO ENGELBRECHT-HOLM, GOUNELLE, HENNING und KEILHACK, HOFF, HOLLER, LAMBIN, MAS y MAGRO, PIERAERTS, SABIN, SASYBIN, SCHILLING, SILBERBERG, SIEGMUND, SHIOMI, WEICKSEL, WOLLENBERG). Erst später wurden Bedenken geäußert, und man fand, daß Schlüsse, die auf Grund einer Eigenschaft, die noch dazu als ziemlich allgemein verbreitet angesehen werden mußte, doch etwas zu weitgehend seien und die Abstammung der Monocyten nicht nur vom Gesichtspunkt der vitalen Speicherung aus gelöst werden könne. Nach den Untersuchungen von KIYONO war aber die Annahme, daß zumindest ein Teil der Monocyten histiocytären Ursprungs sei, nicht mehr abzulehnen. SCHITTENHELM hat dann mit ERHARDT neuerdings versucht, die Frage einer Klärung näherzubringen, und konnte bestätigen, daß bei Tieren, denen verschiedene Stoffe einverleibt wurden, gespeicherte Zellen in der Blutbahn nachweisbar sind. Es waren aber nie alle Blutmonocyten mit diesen Stoffen beladen, sondern vorwiegend die kleineren Elemente, während die größeren ungespeichert erschienen. SCHITTENHELM konnte auch feststellen, daß nach Carminspeicherung die Zahl der Monocyten in der Blutbahn regelmäßig erhöht war. Es wurde also durch die Einverleibung kolloidaler Substanzen eine Reaktion erzielt, die durch die Beteiligung des reticuloendothelialen Systems zustande kam und sich in einer Vermehrung speichernder Monocyten äußerte. NORDENSON konnte durch intrasternal eingebrachte Tusche eine Speicherung in den Reticulumzellen des Markes erzielen und leitete von diesen imprägnierten Zellen die Monocyten des Blutes ab, da sie zum Teil gleichfalls eine Tuscheeinlagerung erkennen ließen. Es wurde auch nachgewiesen, daß die großen mononucleären Zellen des Blutes an der Phagocytose von Kokken beteiligt sind und bei stärkeren Reizungen der Reticuloendothelien regelmäßig in der Blutbahn vermehrt sind.

Bei solchen Reizzuständen des reticuloendothelialen Systems ließen sich auch histologische Veränderungen nachweisen, was aber bei so schweren Eingriffen,

wie sie die massiven Speicherungen darstellen, von vornherein zu erwarten war und keine weiteren Anhaltspunkte für die Abstammung ergibt. Es mußte aber auch dabei festgestellt werden, daß sich kein vollständig gleichsinniges Verhalten zwischen den Veränderungen im reticuloendothelialen System und Monocytosen fand. MOMIGLIANO-LEVI und PENATI führen sogar an, daß sie Monocytosen ohne Hyperplasie der Reticuloendothelien, besonders bei Infektion mit dem *Bacillus monocytogenes*, beobachten konnten. Erschwerend für die Beurteilung aller dieser Versuche wirkte sich noch der Umstand aus, daß meist recht beträchtliche Reaktionen im Knochenmark mit stark gesteigerter Myelopoese gefunden wurden, und ihnen somit keine weitere Beweiskraft zugestanden werden kann; denn irgendwelche Veränderungen mußten sich ja auch an den Reticuloendothelien nachweisen lassen. Es zeigte sich ferner, daß es nur selten zu selbständigen Reaktionen der Monocyten in der peripheren Blutbahn kommt, sondern ziemlich regelmäßig ein gleichzeitiges Ansteigen der myeloischen Zellen zu beobachten ist.

Erwähnt soll noch werden, daß man, um die Abstammung der Monocyten klarzulegen, ihr Verhalten in den Gewebskulturen eingehend untersuchte. SILBERBERG gab an, daß sich im Gewebsexplantat der Milz und des Knochenmarkes von benzolvergifteten Tieren die Entstehung der Monocyten unmittelbar verfolgen lasse. Alle diese Versuche, die unter vollständig unphysiologischen Bedingungen verliefen, zeigen aber nur die weitgehende Wandlungsfähigkeit der Zellen außerhalb der Blutbahn, wie wir sie auch bei verschiedenen Entzündungen an den Lymphocyten und anderen Elementen im Gewebe immer feststellen können.

Die neueren Untersuchungen scheinen nun im wesentlichen der Auffassung von NAEGELI recht zu geben. Selbst ASCHOFF führte auf der 1. internationalen hämatologischen Tagung in Münster 1937 aus, daß die Herkunft der Monocyten aus den vital speichernden Reticuloendothelien in Frage gestellt sei und zu diesem System im engeren Sinne nur die Zellen gehören, die zur Bildung von Reticulumfasern befähigt sind. Auch andere Untersucher (NAEGELI, ROULET) sehen darin ein Stützgewebe, das aus wohldifferenzierten Zellen aufgebaut ist, dem jedoch jede weitere Fähigkeit zur Blutbildung fehlt. Nun ließen sich aber gerade im Knochenmark neben den ausgereiften typischen Reticulumzellen auch junge Formen nachweisen, und man sieht vielfach in diesen Zellen der hämatopoetischen Organe Elemente mit den Eigenschaften der undifferenzierten Mesenchymzellen. NORDENSON betont, daß man dem reticuloendothelialen System eine blutbildende Tätigkeit nicht absprechen könne. Er beschreibt dieses Gewebe als eine Gruppe fixer, undifferenzierter Zellen, die teils als Makrophagen tätig sind, teils aber eine potentielle hämatopoetische Funktion besitzen. Auch nach seiner Ansicht fällt das reticuloendotheliale System mit den fixen, undifferenzierten Mesenchymzellen, die nach MAXIMOW die Stammzellen sämtlicher Blutzellen darstellen, zusammen.

SABIN konnte durch seine Supravitalfärbung mit Neutralrot und Janusgrün die Monocyten von den Histiocyten und Reticuloendothelien trennen und leitet sie vom Mesenchym ab. Auch THADDEA und BAKALOS treten auf Grund ihrer Beobachtungen dafür ein, daß die Monocyten des Blutes von undifferenzierten mesenchymalen Vorstufen des Knochenmarkes und nicht von den Histo-

cyten herkommen (siehe FORKNER). Sie sehen in den Monoblasten, die den Myeloblasten von NAEGELI entsprechen, die jüngsten Formen, die sich über die Promyelocten zu den Monocyten entwickeln. Der Unterschied zur Auffassung von NAEGELI ist darin gelegen, daß sie grundsätzlich zwischen dem monocytären und neutrophilen System unterscheiden und als Stammzellen des letzteren die Myelocten ansehen. Soweit der Monocyt aus unreifen mesenchymalen Zellen abgeleitet wird, kann gegen eine solche Annahme nicht Stellung genommen werden, doch scheint eine Zusammenfassung des Myeloblasten (= Monoblasten), Promyelocten und Monocyten zu einem embryonal älteren Gewebe gegenüber dem neutrophilen System schon deshalb kaum haltbar, weil wir in den Sternalpunktaten zwanglos die Entwicklung der verschiedenen Myelocten aus den Promyelocten schrittweise verfolgen können, so daß die alte Ableitung von NAEGELI nicht bestritten werden kann.

Wir sehen also, daß als reticuloendotheliales System von den einzelnen Untersuchern verschiedene Zellen in Betracht gezogen werden. Solange man darunter nur reife, wohldifferenzierte Elemente mit Stützfunktion und Fasernbildung versteht, macht die Annahme einer hämopoetischen Funktion schlechthin Schwierigkeiten. Es kann auf Grund der vorher erwähnten Versuche nicht bezweifelt werden, daß auch von diesen Elementen Zellen in die Blutbahn gelangen, doch handelt es sich dabei nicht um die normalen Blutmonocyten. Wenn aber auch die jungen, undifferenzierten Reticulumzellen mit einbezogen und in ihnen Abkömmlinge der ursprünglich eingewanderten Mesenchymzellen gesehen werden, auf die ja nicht nur die reiferen Formen der Reticulumzellen zurückgehen, sondern auch die anderen spezifischen Markzellen, so ist an der blutbildenden Fähigkeit, vor allem der im Knochenmark vorhandenen Zellen, nicht weiter zu zweifeln.

Wenn wir die Ergebnisse der vielen Arbeiten zusammenfassen wollen, so müssen wir mit ROHR zunächst betonen, daß im Blutbild große mononucleäre Zellen, die sog. *Monomakrophagen*, vorkommen, die, wie mit Sicherheit angenommen werden kann, von den Reticuloendothelien, vermutlich den phagocytierenden Reticulumzellen herrühren. Sie werden vom Großteil der Untersucher nicht den echten Blutmonocyten gleichgesetzt (siehe bei EVANS, KIYONO und NAKANOIN, OGATA TOMOSABURO). Die normalen *Blutmonocyten* stammen nach dieser Ansicht aus dem Knochenmark und sind demnach als myeloische Zellen anzusprechen. Ob sie dabei von undifferenzierten Reticulumzellen, Myeloblasten oder granulaarmen Promyelocten abzuleiten sind, ist vorerst noch umstritten. KLIMA betont jedenfalls, daß er weder bei normalen noch pathologischen Fällen einen Übergang wohldifferenzierter Reticulumzellen in Monocyten nachweisen konnte. Allerdings findet er, und dieser Einwand wurde vielfach gegen die myeloische Genese der Monocyten gemacht, im normalen Sternalpunktat nur wenig Monocyten. Auch HENNING und KEILHACK weisen darauf hin und SCHULTEN meint, die wenigen in den Markausstrichen enthaltenen Monocyten stammten wohl größtenteils aus dem mitangesaugten Blute. Für die Abstammung aus dem Knochenmark sprechen nicht nur die Untersuchungen von NAEGELI, JAGIĆ und KLIMA, OSGOOD, SCHULTEN, sondern auch die Beobachtungen an Sternalpunktaten bei Monocytosen im Blut. Hier stimmen die Untersuchungen dahingehend überein, daß sich im Knochenmark eine Vermehrung unreifer

myeloischer Zellen, vor allem der Promyeloocyten nachweisen läßt (GINGOLD, SCHNETZ und GREIF, ROHR, SUZUKI).

Die beiden mononucleären Formen sind in den Blutaussstrichen leicht voneinander zu unterscheiden. Die Monomakrophagen oder Histiomonocyten, die, nur bei schweren septischen Zuständen, insbesondere bei Endocarditis lenta zur Beobachtung gelangen (SEYDERHELM, SCHITTENHELM), fallen durch ihre bedeutende Größe, negative Oxydasereaktion und reichliche vitale Speicherung auf. Sie stammen aus dem reticuloendothelialen Gewebe; ob sie nur von den phagocytierenden Reticulumzellen des Knochenmarkes, mit denen sie hinsichtlich ihrer Form und ihres Verhaltens beinahe vollständig übereinstimmen, herrühren oder auch aus der Leber und Milz stammen, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Solche Formen, und selbst die Blutmonocyten wurden auch von den Endothelien abgeleitet. Dies versuchte BÜNGELER zu beweisen, indem er die Gefäßendothelien am lebenden Tier durch Vitalspeicherung kennzeichnete und durch eine Eiweißinjektion nach einigen Wochen, wenn die Blutbahn frei von gespeicherten Zellen war, eine Abstoßung von Endothelien in die Blutbahn erzielte. Eine Bedeutung der Endothelien für die Monocytenbildung wird aber heute ziemlich einheitlich abgelehnt. Die echten Blutmonocyten zeigen einheitliche Form, scharfe Begrenzung, ergeben eine schwache Oxydase- und Peroxydasereaktion und enthalten gewöhnlich keine Einschlüsse.

Nur nebenbei soll erwähnt werden, daß auch lymphatische Monocyten beschrieben wurden. Sie sind bei Mononucleosis infectiosa bzw. dem PFEIFFERSchen Drüsenfieber reichlich im Blute nachweisbar. Es handelt sich dabei um abnorme, gereizte lymphatische Elemente, die keine Beziehungen zu Monocyten oder den Reticuloendothelien des Knochenmarkes haben (CATTANEO, KLIMA, MOESCHLIN, ROHR, SABRAZÈS und SARIC sowie andere).

### Reaktionen.

Bei den Veränderungen der Reticulumzellen läßt sich zunächst feststellen, daß ihre Reaktionen meist weitgehend unabhängig von den anderen Knochenmarkelementen sind. Es kommt zwar bei einer Reihe von Zuständen zu einem gleichsinnigen Ablauf an mehreren Zellsystemen, doch steht in der Regel die Beteiligung einer Art im Vordergrund. Gegenüber den myeloischen Zellen ist vielfach sogar ein gegensätzliches Verhalten zu beobachten, und wir sehen bei Leukopenien die Reticulumzellen mitunter stark vermehrt und andererseits bei Krankheitsbildern, die mit Leukocytosen einhergehen, nur eine geringe Beteiligung des retikulären Systems. Meist finden die Reticulumzellen erst dann nähere Beachtung, wenn die Blutbildungszellen stark vermindert und geschwunden sind. So werden sie bei Panmyelophthisen, nach dem Untergang der spezifischen Markelemente, regelmäßig erwähnt und hervorgehoben.

Auffallend sind zunächst die Reaktionen der *phagocytierenden Reticulumzellen*. Bei den verschiedenen Infektionen zeigt sich vorerst eine vermehrte Tätigkeit und gesteigerte Phagocytose. Die Zellen erscheinen mit Pigment und Zellrümmern beladen und treten dadurch gegenüber den anderen Markzellen deutlich hervor. Es kommt je nach der Stärke der Infektion und Massigkeit des Einbruches der Erreger zu Abwehrvorgängen an den retikulären Elementen, die sich, wenn sie ein bestimmtes Maß erreicht haben, auch in den Sternalpunkten nachweisen lassen. So konnte GALINOWSKI beim Typhus eine Hyperplasie der Reticuloendothelien feststellen. Die Reticulumzellen sind aber weiter an

allen Prozessen, bei denen ein stärkerer Gewebsabbau zustande kommt, beteiligt und finden sich dann in den Punktaten in größeren Gruppen beisammenliegend. Sie sind besonders bei Blutkrankheiten, die mit einem erhöhten Zelluntergang einhergehen, mit Farbstoffschollen voll gefüllt. KLIMA, ROHR u. a. weisen auf die starke Vermehrung des Knochenmarkreticulums bei der perniziösen Anämie hin, das reichlich grünliches Pigment eingeschlossen enthält. NORDENSON hebt gleichfalls hervor, daß die stärkste Reaktion des Reticulums bei Störungen der Erythropoese gefunden wird. Daran sind aber außerdem noch Zellen mit ganz jungen Kernen und zartem Chromatingerüst beteiligt, die auch sonst durch die Merkmale undifferenzierter Zellen gekennzeichnet erscheinen, so daß geschlossen wurde, es handle sich dabei um eine Vermehrung und Neubildung junger Reticulumzellen. Nach ROHR kann die Beteiligung des Reticulums bei der perniziösen Anämie und bei hämolytischen Anämien sogar das Markbild beherrschen. Auch von MARKOFF wird auf die Bedeutung dieser Verhältnisse hingewiesen. Vielfach werden diese jungen Elemente als Stammzellen der normalen und megaloblastischen Vorstufen der Erythrocyten angesehen (FIESCHL, INTROZZI, JONES, NORDENSON, ROHR). Die Vermehrung und auffallende Speicherung der phagozytierenden Reticulumzellen bleibt bei der perniziösen Anämie auch längere Zeit nach der vollständigen Leberremission zurück, während die Zahl der jungen Formen mit der Abnahme der megalocytären Blutbildung ziemlich rasch verschwindet. Der Nachweis reichlicher pigmentführender Reticulumzellen, die auch nach der vollständigen Normalisierung des Markbefundes noch vorhanden sind, kann mitunter einen Anhaltspunkt für die abgelaufenen Veränderungen ergeben.

Auch beim hämolytischen Ikterus sind die pigmentbeladenen Reticulumzellen beträchtlich vermehrt. WERDT fand sie zwar zahlenmäßig normal, doch sollen sie viel mehr Pigmenteinschlüsse enthalten. Allerdings ist hier besonders zu betonen, daß diese Veränderungen nur an Präparaten mit dichter Zellagerung, oder besser an Schnitten wahrzunehmen sind. In zellarmen Ausstrichen erscheinen die Reticulumzellen einzeln liegend, so daß wohl ihre Einschlüsse, nicht aber quantitative Abweichungen beurteilt werden können.

Eine ähnliche, wenn auch meist schwächere reticuläre Reaktion, läßt sich bei chronischen Blutungsanämien nachweisen. Es kann dies gelegentlich für die Abtrennung gegenüber der achylischen Chloranämie von Bedeutung sein (KLIMA). Bei aplastischen Zuständen findet man gleichfalls eine Zunahme der Reticulumzellen (siehe bei HENNING und KEILHACK, KLIMA, MARANI, ROHR u. a.).

Ebenso können längerdauernde toxische Beeinflussungen der Marktätigkeit, wie chronische Nephritiden, die zu einer beträchtlichen Verminderung der Erythrocyten führen, eine starke Beteiligung und Wucherung der reticulären Elemente hervorrufen. Insbesondere sind bei Benzolintoxikationen, die mit Granulocytopenie und Anämie einhergehen, reichlich Reticulumzellen mit starker Hämosiderinablagerung im blutbildenden Mark nachzuweisen (GALL). TISCHENDORF und FRANK fanden bei chronischen Leberleiden in den gewucherten Reticulumzellen starke Bilirubin- und Biliverdinphagocytose.

Im Verlaufe von Röntgen- und Radiumbestrahlungen kommt es mit dem Schwinden der myeloischen Elemente zu einer deutlichen Vermehrung der Reti-

culumzellen (NORDENSON, MARKOFF). SCHULTEN erwähnt einen Kranken mit einem Lymphosarkom des Mediastinums, bei dem nach der Röntgenbehandlung die Reticulum- und Plasmazellen auffallend reichlich vorhanden waren.

ROHR betont, daß auch die *lymphoiden Reticulumzellen* bei den verschiedenen Affektionen beträchtlich vermehrt sind, wobei als Ursachen besonders chronische Markentzündungen in Betracht kommen, die aber viel zu wenig in Erwägung gezogen werden, da die klinischen Erscheinungen in der Regel unscheinbar sind und sich dem Nachweis entziehen. Es finden sich lediglich geringe Allgemeinbeschwerden, mitunter subfebrile Temperaturen, Senkungsbeschleunigung sowie eine mäßige Leukopenie und gelegentlich noch eine Anämie. Wenn sich nun zu den Veränderungen der Blutbildungsstätten eine geringe Schädigung gesellt, kann es zu schweren Krankheitsbildern kommen, die dann erst zur Erkennung des nun nicht mehr rückbildungsfähigen Zustandes führen. Irgendeine zusätzliche Noxe genügt, um die Tätigkeit des an der Grenze der Leistungsfähigkeit stehenden Markes vollständig zum Versagen zu bringen. Die chronischen Markentzündungen seien eine häufige Ursache der lymphatischen oder reticulären Veränderung des blutbildenden Markes. Solche klinisch erscheinungslos verlaufenden chronischen Markintoxikationen sollen mitunter daran zu erkennen sein, daß die sonst auf Einverleibung von Nucleinsäuren auftretende Leukocytose ausbleibt. Wir haben, von ähnlichen Gesichtspunkten ausgehend, schon seit langem bei Fällen, die uns auf eine leichte Markinsuffizienz verdächtig erschienen, eine Belastungsprobe mit einer Röntgenreizbestrahlung durchgeführt. Ein Ausbleiben der Vermehrung der Neutrophilen in der Blutbahn wurde für das Bestehen einer toxischen Markbeeinflussung verwertet. Sicherlich können derartig schleichend verlaufende Markbeeinflussungen oft durch viele Jahre hindurch symptomlos bestehen, bis sie auf eine zusätzliche Schädigung in Erscheinung treten, wobei sie dann meist unter den eindrucksvollen Bildern schwerster Knochenmarkstörungen verlaufen. Sie sind lange Zeit hindurch auch bei sorgfältigster Untersuchung der Blutbildungsstätten nicht nachweisbar und können zu einem ganz langsamen, zunächst unmerklichen Schwund der spezifischen Elemente und zur reticulären und fettigen Füllung der Markräume führen.

Vermehrungen der Reticulumzellen sind nach KLIMA auch bei den leichteren Formen von Agranulocytosen nachweisbar, können aber so beträchtlich werden, daß Übergänge zu Reticulosen gefunden werden (ROHR). Nach MILLER und ROADS kommt es bei Markaplasien durch Störung der Reifung zur Vermehrung der primitive cells (SABIN), die in einzelnen Fällen zahlreich vorhanden sind. ROHR setzt diese Zellen den lymphoiden Reticulumzellen und zum Teil auch den Plasmazellen gleich und sieht in ihrer Vermehrung eine Reaktion im Verlaufe einer chronischen Markentzündung. Es muß hervorgehoben werden, daß die Abtrennung solcher Markbefunde gegenüber einer Durchsetzung und Wucherung mit lymphatischen Formen, die größten Schwierigkeiten machen kann, und es der Auffassung des Untersuchers anheimgestellt bleibt, diese Elemente als Reticulumzellen oder als Lymphocyten zu zählen. Dies gilt besonders, wenn auch eine spätere histologische Untersuchung keine Anhaltspunkte für die Zugehörigkeit der gewucherten Zellen zum Reticulum ergibt und bei Gitterfaserfärbungen keine Vermehrung der argentaffinen Fibrillen nachweisbar wird. Wegen dieser Schwierigkeiten und der Unmöglichkeit der Abtrennung, werden

die Zellen vielfach auch nicht als Abkömmlinge des Reticulums aufgefaßt, sondern als lymphatische Elemente angesehen. Wir finden in der Monographie von KLIMA die lymphoiden Reticulumzellen überhaupt nicht erwähnt und bei anderen Veröffentlichungen nur eine ähnliche Beschreibung wie bei ROHR, der sie eingehend zu kennzeichnen versucht, aber dann selbst betont, daß sie in normalen Ausstrichen kaum nachweisbar sind und auch bei Vermehrungen infolge ihrer leichten Verletzlichkeit nicht sicher erkannt werden.

Es zeigt sich also eine Beteiligung der reticulären Elemente bei allen stärkeren Reaktionen der Blutbildungsstätten sowie bei verschiedenen Schädigungen und Entzündungen. Ausgeprägt ist sie noch bei länger bestehenden Tumoren, und besonders bei Metastasierung in die Leber oder ins Knochenmark. Die Veränderungen weisen auf eine beträchtlich gesteigerte Zelltätigkeit hin und äußern sich in einer Schwellung und deutlich verstärkter Phagocytose, die so weit gesteigert sein kann, daß die Reticulumzellen mit Pigment und Zelltrümmern gefüllt und vollgestopft erscheinen, mitunter sogar ganze Zellen aufgenommen enthalten. Außerdem sind die Reticulumzellen meist zahlenmäßig beträchtlich vermehrt. KLIMA hebt die Bedeutung dieser Befunde bei malignen Neoplasmen besonders hervor. Nach ROHR sind bei den Tumoren auch die kleinen lymphoiden Reticulumzellen oft außerordentlich vermehrt und besonders in der Umgebung metastatischer Herde gewuchert. Für einen Teil dieser Fälle ist NORDENSON recht zu geben, wenn er betont, daß die Abgrenzung einzelner Tumorzellen von Elementen des Reticulums Schwierigkeiten bereiten kann. Die Erkennung ist aber ohne weiteres möglich, wenn die Zellen zu mehreren beisammen und im Verbände liegend gefunden werden. Die Ähnlichkeit soll vor allem bei Sarkometastasen nicht von der Hand zu weisen sein (KLIMA) und erscheint, namentlich bei einzelnen Formen des Rethelsarkoms, durch die gleiche Abstammung der gewucherten Zellen durchaus verständlich.

In diesem Zusammenhange muß nur noch auf die Vermehrung der pigment-speichernden Reticulumzellen im Altersmark hingewiesen werden. Soviel wir bei unseren Untersuchungen feststellen konnten, sind sie wohl zahlenmäßig reichlicher vorhanden, treten aber durch die Abnahme des Zellgehaltes noch deutlicher hervor. Wesentlich auffallender ist die Ansammlung der *Fettzellen*, die sich schon im normalen Knochenmark in zunehmendem Maße gleichfalls bei älteren Leuten findet, dann aber bei aplastischen Zuständen, vor allem bei Panmyelophthisen so hochgradig wird, daß die Blutbildungszellen weit in den Hintergrund gedrängt werden und nur vereinzelt in den Ausstrichen solcher Sternalpunktate auffindbar sind.

Von dieser vermehrten Einlagerung typischer Fettzellen ist die reichlichere Speicherung von Fett und ähnlichen Stoffen in jüngeren und phagocytierenden Reticulumzellen abzutrennen. Sie erscheint bei den verschiedenen Thesaurismosen gewaltig ausgeprägt, kommt aber auch bei anderen Zuständen, so nach ROHR bei Cirrhosen und manchen Fällen von Ikterus vor, und soll dabei gelegentlich so stark werden können, daß Verwechslungen mit Speicherkrankheiten möglich sind. MARKOFF gibt an, daß die Fettphagocytose auch beim Diabetes gesteigert ist; sie wird aber nur bei reichlichem Angebot auffallend und kann dann sogar über das reticuloendotheliale System hinausgreifen und zur diabetischen Lipoidzellenhyperplasie führen.

### Hyperplasien und Tumoren.

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Veränderungen der Reticulumzellen, die sich meist nur in einer geringgradigen Vermehrung der Zahl und Steigerung der ihnen zukommenden Funktionen zeigten, steht bei den folgenden Krankheitsbildern ihre Wucherung im Vordergrund und verleiht dem pathologischen Geschehen, dem verschiedene auslösende Ursachen zugrunde liegen, einen gemeinsamen Ausdruck. Vielfach wurden unter den *Reticulosen* oder *Reticuloendotheliosen* nicht nur aleukämische und leukämische Hyperplasien der Reticuloendothelien verstanden, sondern auch Zustände hinzugerechnet, bei denen sich irgendeine Reaktion dieser Elemente nachweisen ließ. Zunächst unterschied man also Formen, die ohne pathologisches Blutbild einhergehen, und solche, bei denen sich eine Monocytose oder Lymphocytose nachweisen läßt. Wir hätten demnach eine den Leukämien gleichzustellende Systemaffektion vor uns, die mit Wucherung der Sinusendothelzellen in der Milz, im Knochenmark, in den Lymphknoten und KUPFFERSchen Sternzellen einhergeht, wozu sich noch eine Hyperplasie gleichartiger Zellen in anderen Organen im Darm, Haut usw. hinzugesellen kann (RIETTI). Solche Befunde waren zwar auch schon früher bekannt, wurden aber zur Leukämie erst in nähere Beziehungen gebracht, als man die Monocyten aus retikuloendothelialen Elementen abzuleiten versuchte. Dabei ist allerdings eine Blutzellenneubildung aus den Endothelien kaum in Betracht gezogen worden und von ASCHOFF sogar mit Bestimmtheit abgelehnt worden. Wie bereits erwähnt wurde, können bei septischen Bildern wohl Endothelzellen in die Blutbahn gelangen, sind aber dann ohne weiteres als blutfremde Elemente zu erkennen.

Diese Zustände mit systemartiger Wucherung wurden später noch weiter unterteilt; so unterscheiden WALLBACH u. a. zwischen Reticuloendotheliosen, Reticulosen, Histiocytomatosen und Endotheliosen. Immer mehr fiel das Uneinheitliche der verschiedenen, hier zusammengefaßten Krankheitsbilder auf, so daß man eine Trennung in akute Fälle, die meist als septische Infektion gedeutet wurden, und in chronische, die den Systemaffektionen entsprechen sollten, vornahm.

Die akuten Bilder der Reticuloendotheliosen sollen unter den Erscheinungen einer akuten Leukämie mit Milztumor, Lebervergrößerung und Lymphknotenschwellungen, zu denen dann schwere Anämien, meist auch hämorrhagische Diathesen hinzutreten, verlaufen. Der Kranke geht unter septischen Temperaturen zugrunde. Im Blute sind kulturell Bakterien nachweisbar. Zuerst wurde von EWALD der Begriff dieser akuten leukämischen Reticuloendotheliose geprägt. Er verstand darunter eine leukämieähnliche Erkrankung mit Proliferation der Reticulum- und Endothelzellen, die als Mutterzellen der Monocyten in Betracht kommen sollten. Von LETTERER und nachher von vielen anderen wurden dann aleukämische Reticuloendotheliosen beschrieben. Gerade die Formen werden aber von den meisten Untersuchern abgelehnt und als entzündliche Reaktionen im Verlaufe akuter Infektionen gedeutet (TERPLAN, PODVINEC und TERPLAN und vor allem STERNBERG). Bei anderen Fällen handelt es sich ohne Zweifel um Lymphogranulomatosen, die wegen des akuten Verlaufes oder Fehlens der typischen Riesenzellen hierher gezählt wurden (siehe bei RIETTI, CIONINI und ROTTA, DOAN und WISEMAN, HITTMAIR). Später wurden dann auch viele der

leukämieähnlichen Verlaufsformen als infektiöse Reticuloendotheliosen, also als septische Zustände mit mesenchymaler Reaktion (HITTMAIR) oder als Myeloblastenleukämien, angesehen.

Von weittragender Bedeutung war die Mitteilung von RESCHAD und SCHILLING über *Monocytenleukämien*. Dies führte dazu, daß die Systemaffektionen mit Wucherung der Monocyten als leukämische Reticuloendotheliosen aufgefaßt wurden (COOKE, FOORD, PARSONS und BUTT, LUCHERINI, KATO, KRUMBHAAR, PLUM und STIG THOMSEN u. a.) und den Myelosen und Lymphomatosen an die Seite gestellt wurden. Gegen diese Ansicht sind aber immer wieder Einwände erhoben worden, und es konnte keine einheitliche Auffassung erzielt werden. Namentlich NAEGELI lehnte das Bestehen einer leukämischen Reticuloendotheliose ebenso wie das einer Monocytenleukämie, die nach SCHILLING von atypischen Promyelozytenleukämien zu trennen ist, vollständig ab und hält die beschriebenen Fälle entweder für Monocytosen, das heißt für eine Ausschwemmung reifer Zellen, wobei histologisch die myeloischen Zellen im Knochenmark vermehrt gefunden werden, aber keine Leukämie vorliegt, oder für monocytoide Myeloblastenleukämien (weiter darüber siehe bei SCHULTZ, SCHULTZ und KRÜGER). Von manchen Untersuchern werden aber auch die Reticuloendotheliosen von den Monocytenleukämien getrennt (LEVINE).

In dieser Zusammenstellung sind die Krankheitsbilder nur so weit von Bedeutung, als sie zu Veränderungen im Knochenmark führen, die durch die Sternalpunktion erfaßt werden können. Die Ergebnisse sind aber recht spärlich und verschiedenartig gedeutet worden. HENNING und KEILHACK betonen, daß die wenigen Fälle, bei denen eine Sternalpunktion vorgenommen wurde, zu keiner weiteren Klärung in der Frage der Reticulosen geführt haben. ARINKIN konnte einmal 89% Reticulumzellen im Knochenmarkspunktat nachweisen, während DAMESHEK fast durchweg Bindegewebszellen fand. NORDENSON teilte 3 Fälle von Reticulosen mit, die im Knochenmark, Leber, Milz und Lymphknoten eine Wucherung des reticuloendothelialen Systems erkennen ließen. Beim ersten ergab die Sternalpunktion ein hyperplastisches Reticulum und vermehrte Phagocytose; die Myelopoese war spärlich und toxisch verändert, desgleichen die Erythropoese. Beim anderen Kranken waren vor allem die plasmacellulären Formen der Reticulumzellen reichlich vorhanden, während beim letzten Fall die primitiven Reticulumzellen das Bild beherrschten. Bei zwei von diesen waren die Monocyten im Blute vermehrt. ROHR lehnt zunächst die Monocytenleukämie ab und hält an der Auffassung von NAEGELI fest, nach der es sich entweder um Monocytosen oder Myeloblastenleukämien handelt (siehe auch KRACKE und GARVER). Die leukämischen und aleukämischen Reticulosen (zusammengestellt bei STERNBERG und RIETTI) seien akute septische Krankheitsbilder mit starker Beteiligung des reticuloendothelialen Systems. Die Zellen, die dabei im Blute nachweisbar werden, sollen vielfach den Monomakrophagen gleichen, wie wir sie bei Endocarditis lenta, Malaria und Meningokokkensepsis (BAMATTER) finden. Aleukämische Reticulosen seien in ihrer Beziehung zur Leukämie, besonders zur Monocytenleukämie, sofern sie lediglich auf Untersuchung von Autopsiematerial beruhen, völlig unbewiesen. Es sollen aber von den reaktiven Reticulumzellenwucherungen, wie sie besonders bei chronischen Markentzündungen beobachtet werden, Übergänge zu den eigentlichen Reticulosen vorkommen.

Wir müssen hinsichtlich der Reticuloendotheliosen mit SCHULTEN feststellen, daß darunter ganz verschiedene Krankheitsformen verstanden werden. STERNBERG verlieh dieser Meinung schon vor Jahren Ausdruck, und betonte, daß diese Bezeichnung nur einen Sammelnamen für ausgebreitete oder generalisierte Wucherungen der reticuloendothelialen Zellen bedeute. Man könnte darunter den überwiegenden Teil aller krankhaften Vorgänge verstehen. Wie weit dieser Begriff gefaßt wird, ergibt sich aus der Einteilung von UEHLINGER, der Speicherungsreticulosen (GAUCHER, NIEMANN-PICK), infektiös-reaktive, hyperplastische und dysplastische (blastomatöse) Reticulosen unterschied. Nach OBERLING und GUÉRIN sollen nur jene Formen als Reticuloendotheliosen bezeichnet werden, die durch eine diffuse und systematische Proliferation der reticuloendothelialen Zellen (ohne Tumorbildung) umgrenzt werden können.

Bei vielen Beschreibungen, namentlich von den akuten Fällen, ist die infektiöse Ursache klarliegend. Auch das histologische Bild ergibt oft die Kennzeichen einer chronisch hyperplastischen Entzündung, in deren Rahmen sich auch im Knochenmark eine Vermehrung und Wucherung der reticulären Zellen nachweisen läßt. Die normalen Zellen des Knochenmarkes sind dabei vermindert. Aus manchen Veröffentlichungen geht hervor, daß es sich ohne Zweifel um eine Lymphogranulomatose gehandelt hat. Auf die Ähnlichkeit vieler Beobachtungen mit Infektionen und Lymphogranulomen hat auch PÉREZ hingewiesen. Nach eigenen Beobachtungen werden chronische Reticulosen, soweit es sich nicht um Lymphogranulome handelt, auch im Rahmen einer ausgebreiteten Tuberkulose beobachtet. Generalisierte, oft nur mikroskopisch nachweisbare Tuberkulosen der Milz und Leber verlaufen gelegentlich unter den Erscheinungen einer Reticulose. Im Knochenmark konnten wir dabei neben einer starken Vermehrung der phagocytierenden Reticulumzellen herdförmige lymphocytäre Ansammlungen (lymphoide Reticulumzellen?) nachweisen. Auch LÜBBERS, CORONINI und RISAK weisen auf die Bedeutung spezifischer Entzündungen für derartige Reaktionen hin.

Bei solchen Proliferationen des reticuloendothelialen Systems erscheint demnach die bakterielle Infektion von ursächlicher Bedeutung, und es muß darin das Wesen des Krankheitsprozesses gesehen werden. Nach STERNBERG ist das Einheitliche aller dieser zusammengefaßten Zustände die Wucherung des reticuloendothelialen Systems, das sich gegen Schädlichkeiten verschiedener Art zur Wehr setzt.

Näheres kann über dieses anatomisch wohl einigermaßen klare, ätiologisch aber ganz verschieden beurteilte Bild der Reticulosen nicht ausgeführt werden. Es wird dazu viel zu entgegengesetzt beschrieben und zu Krankheitsbildern wie die Monocytenleukämie in Beziehungen gebracht, die selbst außerordentlich umstritten sind.

Wir haben bereits mehrmals hervorgehoben, daß die *Lymphogranulomatose* mitunter schwer von den Reticulosen abzutrennen ist. Sie wird manchmal sogar als besondere Form dazugezählt (siehe HOLLER), denn es handle sich gleichfalls um eine Proliferation des reticuloendothelialen Gewebes, die aber zu histologisch charakteristischen Veränderungen führt (STERNBERG). Wenn wir auch, mit der überwiegenden Zahl der Untersucher übereinstimmend, die Lymphogranulomatose nicht ohne weiteres als Reticulose bezeichnen wollen, so werden

doch gelegentlich Veränderungen des Knochenmarkes mitgeteilt, die in diesem Zusammenhange Beachtung verdienen (PARKES, WEBER und HUBER). Bei der Betrachtung der Sternalpunktate sind meist nur Abweichungen nachweisbar, die wir allgemein bei chronischen entzündlichen Vorgängen finden: eine mitunter beträchtliche myeloische Reaktion mit Vermehrung der unreifen Formen und vergrößerte Granulation. Außerdem sind die Plasmazellen reichlicher vorhanden. DAMESHEK berichtet aber über eine Vermehrung von histiocytären Zellen, die er als Lymphogranulomzellen auffaßt. KLIMA meint dazu, daß es sich dabei wohl eher um pathologische myeloische Zellen gehandelt haben dürfte, wie sie bei Lymphogranulomatose gefunden werden. DONATI fand auch im Blut Zellen von histioidem Charakter, die er mit den Reticuloendothelien in Beziehung bringt. ROHR und HEGGLIN haben in postmortalen Knochenmarkpräparaten Zellen nach Art der STERNBERGSchen Riesenzellen nachgewiesen. KLIMA konnte gemeinsam mit mir die Entwicklung und den Aufbau des Granulationsgewebes an Hand von laufend wiederholten Lymphknotenpunktaten verfolgen. In den Anfangsstadien fanden sich dabei neben reifen Lymphocyten noch jüngere lymphatische Formen und dann Übergänge zu größeren, gleichfalls wenig differenzierten Zellen, die zu einem späteren Zeitpunkt das Bild beherrschen. Sie entwickeln sich zu großen protoplasmareichen Elementen mit vielen Vakuolen und erreichen eine außerordentliche Größe. Durch fortgesetzte Kernteilungen werden sie zu den mehrkernigen Riesenzellen. Neben diesen auffallenden Zellen treten die anderen am Aufbau beteiligten Elemente, die Plasmazellen, Neutrophilen und Eosinophilen ganz in den Hintergrund, so daß in den Drüsenpunktaten das Bild nicht derart vielgestaltig erscheint wie in histologischen Schnittpräparaten. KLIMA fand nun auch im Sternalpunktat eine Zellform, die er nach den Befunden im Lymphknoten als eine Abart des Lymphoblasten und als kennzeichnend für die Lymphogranulomatose ansieht. Sie wird von ihm als Lymphogranulomzelle bezeichnet. In einzelnen Fällen konnte er in den Sternalpunktaten eindeutige Lymphogranulomzellen nachweisen, bei anderen wieder nur auffallend unreife lymphatische Formen und verhältnismäßig viele Lymphoblasten. Durch den Nachweis dieser Zellen wäre die Möglichkeit einer Erkennung der Lymphogranulomatose durch die Untersuchung der Blutbildungsstätten, zumindest bei einem Teil der Fälle, möglich.

Von den Hyperplasien des reticuloendothelialen Systems leiten nun fließende Übergänge zu den Neoplasmen über und gerade hier stößt die histologische Unterscheidung auf die größten Schwierigkeiten (ARESU und SCALABRINO, RITCHE und MEYER). Von den geschwulstmäßigen Wucherungen der Reticulumzellen des Knochenmarkes sind vor allem die *Reticulumzellensarkome*, die meist kurz als Retothelsarkome (ROESSLE) bezeichnet werden, zu erwähnen. Das histologische Bild erscheint verschieden und ist von der Reife der entarteten Zellen abhängig. Nach ROESSLE kommen neben unreifen cellulären auch reife fibrillenbildende und gemischtzellige Formen vor. Diese Bildungen sind in letzter Zeit mehr beachtet worden, weil man im Reticulum der verschiedenen Organe nicht nur ein zweites Parenchym, das mit den spezifischen Elementen im engsten Kontakt steht, sondern auch das Keimgewebe für die Blutzellen sieht. Im Knochenmark werden vielfach die myeloischen Zellen und in den Lymphknoten die Lymphocyten davon abgeleitet. Für die spätere Blutbildung kommen sie

dabei nur ganz ausnahmsweise unter schwer pathologischen Verhältnissen in Betracht, denn der Nachschub reifer Blutzellen wird durch Neubildung und Teilung weitgehend gereifter Markzellen und Lymphocyten sichergestellt und nicht durch die Entwicklung aus den unreifsten Vorstufen. Wenn auch den Reticuloendothelien gemeinsame Aufgaben zukommen, muß ihnen doch in den verschiedenen Organen eine besondere Leistung zugestanden werden. Dieses Verhalten zeigt sich auch bei den Geschwülsten und Reaktionen dieses Systems. So kann man mitunter feststellen, daß Reticulosen des Knochenmarkes keine Beteiligung der entsprechenden Elemente in den Lymphknoten erkennen lassen, trotzdem sie als systemartige Erkrankung auftreten. Nach ROULET besteht noch ein Unterschied zwischen den Reticulosen und Reticuloendotheliosen, da die Reticulumzellen und Endothelzellen unabhängig voneinander auf verschiedene Reize reagieren können.

Während die Reticulosen von den meisten Untersuchern nicht den Tumoren zugezählt werden, sondern nur als Reaktion gegenüber verschiedenen septischen Prozessen oder als leukämieähnliche Wucherung aufgefaßt werden, sieht ROESSLE in ihnen und in den Retothelsarkomen nur verschiedene Grade der Malignität. Nach ihm haben wir in den Reticulosen oder Retotheliosen eine systemartige Wucherung der Reticulumzellen vor uns, deren leukämische Verlaufsform in der Monocytenleukämie zu sehen ist. Als Retothelsarkom bezeichnet er die lokale und als Reticulosarkomatose die systemisierte bösartige Wucherung der Reticulumzellen. Da neuerdings die Leukämien vielfach den Tumoren zugerechnet werden (ROHR und MOESCHLIN, APITZ u. a.), würde es sich nur um einen verschiedenen Verlauf des gleichen Krankheitsgeschehens handeln. Auch SCHULTEN nimmt einen ähnlichen Zusammenhang zwischen den Reticulosen und Retothelsarkomen an und vergleicht ihn mit dem zwischen Lymphomatosen und Lymphosarkomatosen. Nach ROULET haben beide, die Retothelsarkome und hyperplastischen Reticulosen die reine Reticulumzellenwucherung gemeinsam.

Der klinische Verlauf kann namentlich bei den mehr isolierten Formen der Retothelsarkome verhältnismäßig gutartig sein, während die multizentrisch einsetzenden meist durch eine raschere Entwicklung gekennzeichnet sind (siehe bei DÖRING). Bei den generalisierten Reticulosarkomatosen sind die Blutbildungsstätten nach Art einer systemartigen Hyperplasie der reticulären Elemente befallen, wobei z. B. in der Leber nur die periportalen Felder verändert sein können. Dabei ist kein besonders gekennzeichnete Primärtumor nachweisbar. An den Organen, wo sich sonst noch Veränderungen nachweisen lassen, wird eine multizentrische Entstehung und nicht die einer Metastasenbildung nahegelegt (siehe MAYER und WOLFRAM). Das Blutbild läßt dabei außer einer durch die Beeinflussung des Knochenmarkes leicht erklärlichen Anämie und gelegentlichen Leukopenie keine auffallenden Veränderungen erkennen, vor allem finden sich keine nennenswerten Abweichungen der Monocytenzahl.

Das Knochenmark ist an dem Krankheitsgeschehen unmittelbar beteiligt, so daß der Tumornachweis durch die Sternalpunktion häufig gelingt. Allerdings kann aus den intravital gewonnenen Knochenmarkspräparaten nur das maligne Wachstum der vorgefundenen Elemente erschlossen werden, eine nähere Unterscheidung, ob primärer Marktumor oder Metastasen einer anderen Geschwulst, erscheint unmöglich. Bei den ganz vereinzelt Fällen von Reticulosarkomatose

des Knochenmarkes, bei denen ich die Sternalpunktate zu begutachten Gelegenheit hatte, fanden sich durchweg Zellen in den Ausstrichen, die an ihren Eigenarten sofort als abwegige und entartete Elemente auffielen. Eine Blutbildung war überhaupt nicht nachweisbar, da sich nur Tumorzellen mit basophilem, unregelmäßig begrenztem Protoplasma und rundlichen Kernen mit auffallend großem Kernkörperchen fanden. Allenthalben waren Vakuolen nachweisbar, die im Nilblausulfatpräparat mit fettartigen Tröpfchen gefüllt erschienen. Histologisch handelte es sich um die gemischtzelligen Formen nach ROESSLE. Es ist aber hervorzuheben, daß über den Nachweis von Tumorzellen hinaus nur noch ausgesagt werden kann, ob es sich dabei um ganz unreife oder mehr differenzierte Geschwulstzellen handelt. Die Abkunft von reticulären Elementen des Knochenmarkes war bei der morphologischen Untersuchung der Sternalpunktate nicht zu erkennen.

### Speicherkrankheiten.

Die hier angeführten Krankheitsbilder führen durch die Aufnahme von Lipoiden und ähnlichen Stoffen die Zusammengehörigkeit der reticulären Zellen verschiedener Organe deutlich vor Augen und ergeben damit einen weiteren Grund für die Berechtigung einer gemeinsamen Betrachtung. Bei der GAUCHER-SCHLAGENHAUFERSchen Krankheit kommt es zur Ablagerung von Cerebrosiden in den reticulären Zellen des Knochenmarkes, der Leber, Milz und Lymphknoten. Bei der sog. ossalen Form wird vorzugsweise und in auffallend starkem Maße das Skeletsystem befallen. Die histologische Untersuchung des Knochenmarkes zeigt die GAUCHER-Zellennester örtlich verschieden dicht gelagert. In der Umgebung solcher Herde sind immer reichlich Plasmazellen nachweisbar (KRAUS). Die Untersuchungen von PICK lassen erkennen, daß die Bildung der kennzeichnenden Zellen schon beim Säugling einsetzt und an den verschiedenen Stellen annähernd zur gleichen Zeit beginnt. Ob es sich dabei nur um eine Speicherung in den reticulären Elementen oder auch in den Endothelien handelt oder Veränderungen spezifischer mesenchymaler Zellen vorliegen, kann nicht weiter erörtert werden, weil in diesem Zusammenhange nur auf die gleichsinnige Reaktionsweise hingewiesen werden soll. Die Befunde stimmen darin überein, daß die Reticulumzellen des Knochenmarkes zu GAUCHER-Zellen werden; wieweit dies auch für die Endothelien zutrifft, ist bei der Doppelnatur dieser Zellen als Reticulum- und Endothelzellen (ASCHOFF) kaum zu entscheiden. Nach PICK erfolgt aber die Speicherung des Kerasins nicht in den gleichen Zellen wie die Farbstoffaufnahme bei der intravitalen Färbung im Tierversuch, sondern nur in bestimmten Histiocytenformen. Die Ursache dieser Einlagerung fremdartiger Substanzen, auf die zuerst SCHLAGENHAUFER hingewiesen hat, ist nach PICK in einer primären Stoffwechselstörung auf konstitutioneller Grundlage zu suchen. Das Erzeugnis des abwegigen Stoffwechsels wird dann in den Reticulumzellen gespeichert.

Während diese lipoidzelligen Splenomegalien nur durch den mitunter gefährlichen Eingriff einer Milzpunktion objektiv während des Lebens erfaßt werden konnten, hat sich später die Sternalpunktion als überaus brauchbare Methode zum Nachweis der kennzeichnenden GAUCHER-Zellen im Knochenmark erwiesen (BARCHASCH und GURIN, FLEISCHHACKER und KLIMA, SCHULTEN, HENNING und

KEILHACK, LÖWINGER, NAEGELI, PITTALUGA und ROF, ROHR, SOKOLOWSKI). Bei der gewöhnlichen Behandlung der Sternalpunktate wird das Kerasin allerdings aus dem Plasma herausgelöst, so daß nur noch Reste der ursprünglich mit Lipoiden vollgestopften Zellen zurückbleiben. Sie bieten dann ein eigenartiges spinnwebartiges Aussehen, da nur noch feine Fäden des Plasmas zu sehen sind. Der Kern wird durch die Einlagerung ganz an den Rand der Zellen gedrängt, ist länglich, abgeplattet und pyknotisch. Vielfach wird das Aussehen der Zellen mit zerknittertem Seidenpapier verglichen (SCHARTUM-HANSEN). In einem Falle von DI GUGLIELMO sollen solche Elemente auch in der Blutbahn nachweisbar gewesen sein, was allerdings von PICK bestritten wird. In zellreichen Knochenmarkausstrichen liegen die GAUCHER-Zellen meist in Gruppen beisammen. Nur wenn eine Stelle punktiert wird, an der die typischen Zellen mehr diffus zwischen den anderen Markzellen gelagert sind, erscheinen sie in den Präparaten ganz vereinzelt. Es ist dann eine Verwechslung mit den gewöhnlichen fettphagocytierten Reticulumzellen des Knochenmarkes möglich. Die GAUCHER-Zellen zeigen aber, abgesehen von der meist größeren Ausdehnung eine mehr gleichmäßige Einlagerung der Lipoiden und dementsprechend in den fixierten Ausstrichen keine so feinvakuolige Beschaffenheit wie die Makrophagen.

Ähnliche Vorgänge liegen der NIEMANN-PICKSchen *lipoidzelligen Splenohepatomegalie* zugrunde. Die Erkrankung ist auf das frühe Lebensalter beschränkt. Im Gegensatz zum Morbus GAUCHER greift bei dem raschen Verlauf die Speicherung über das reticuloendotheliale System hinaus und befällt auch die spezifischen Parenchyme. Die Auffassungen über das Krankheitsgeschehen sind geteilt. PICK erklärt die Lipoidspeicherungen durch eine Überbelastung des Blutes und der Gewebssäfte mit Lipoiden. Sie werden zunächst von den Reticuloendothelien aufgenommen und, wenn die übersättigt sind, in den Parenchymzellen der verschiedenen Organe (Thymus, Nebennierenmark, Magen, Darm, Herzmuskel, Thyreoidea, Ganglien- und Gliazellen usw.) gespeichert. SCHITTENHELM vergleicht den Vorgang mit der hochgetriebenen Speicherung im Tierversuch, an der auch zunächst nur das reticuloendotheliale System beteiligt ist, später aber die Parenchymzellen mitbefallen sind. BAUMANN, ESSER und WIELAND hingegen nehmen eine infektiöse Genese der Lipoidosen an. Es soll zuerst zur Wucherung der betreffenden Zellen und erst sekundär zur Lipoidenlagerung kommen. Nach dieser Ansicht wären die Krankheitsbilder den Granulomen oder Reticuloendotheliosen an die Seite zu stellen. Charakteristisch ist bei dieser Phosphatideinlagerung der Nachweis schaumiger Zellen im Knochenmark, die etwas kleiner als die GAUCHER-Zellen erscheinen und im frischen Zustande mit lichtbrechenden Tröpfchen gefüllt sind (FIESCHI). Sie gehen aus den Reticulumzellen hervor und sind diffus zwischen den Markzellen eingelagert. Durch die Milz- und Knochenmarkpunktion konnte die Diagnose an den kennzeichnenden Schaumzellen gestellt werden (FIESCHI, SCHMITZ und THOENES, SCHULTEN, KATO). SCHULTEN gibt auch an, daß nicht selten vakuolig degenerierte Reticulumzellen im strömenden Blute nachgewiesen werden können.

In diesem Zusammenhang ist noch die HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANSche Krankheit zu erwähnen. Sie bleibt im allgemeinen auch auf das jugendliche Alter beschränkt und führt zu ausgedehnten Defektbildungen im Skelet, besonders im Bereiche der Schädelknochen. Es kommt dabei zur Bildung eines aus gelblichen

mit lipidgefüllten Zellen bestehenden Gewebes. Die Ursache dieser Veränderungen wird einerseits wieder in einer primären Stoffwechselstörung gesehen; in diesem Falle soll der Cholesterinumsatz abwegig sein und zur Bildung von Sterinen führen, die dann wieder von den Reticuloendothelien, allerdings nur in bestimmten Gebieten, gespeichert werden (siehe WAGNER). So kommt es zur xanthomatösen Umwandlung des Markes in verschiedenen Knochen, wobei nur umschriebene Bezirke befallen werden. ESSER hingegen sieht auch hierin eine spezifische Erkrankung des reticuloendothelialen Systems, das zuerst wuchert, zur Granulombildung führt und dann mit Lipoiden gefüllt wird. Die Reticulumzellen wurden gelegentlich in der Blutbahn nachgewiesen und enthielten in ihrem Inneren reichlich Kokken, so daß die infektiöse Genese nahegelegt wird. Neben den reticulären Riesenzellen wurden im Blutausschlag auch noch Schaumzellen und Schaumzellenteile gefunden. Das Sternalmark läßt nicht immer Veränderungen erkennen. WEERDT konnte bei einem 13 Jahre alten Kind nur weitgehend normale Verhältnisse feststellen. ESSER fand eine Verminderung der myeloischen Elemente und eine Vermehrung kleiner Reticulumzellen, die teilweise in Verbänden lagen und so eine Ähnlichkeit mit Tumormetastasen boten. Außerdem waren auch reichlich Kokken enthaltende retikuläre Riesenzellen vorhanden. Der Nachweis der kennzeichnenden Veränderungen hängt vielfach von der Punktionsstelle ab, da das Knochenmark nicht gleichmäßig befallen, sondern mehr herdförmig verändert ist.

## Die Plasmazellen.

### Physiologie.

Wir haben bereits eingangs darauf hingewiesen, daß die Plasmazellen des Knochenmarkes wegen der abweichenden Entwicklung, fehlenden Phagocytose und andersartigen Funktion nicht den Reticuloendothelien zugezählt werden können. Da aber die Einteilung von ROHR von den meisten Untersuchern restlos anerkannt wurde, sollen, im Anschluß an die Besprechung des Knochenmarksreticulums, auch die Aufgaben und Reaktionen der Plasmazellen abgehandelt werden, wobei sich ihre weitgehende Selbständigkeit aus dem physiologischen Verhalten und den pathologischen Abweichungen zwanglos ergibt. Erst genaue Untersuchungen der Form- und Strukturveränderungen sowie der zahlenmäßigen Abweichungen bei verschiedenen Krankheitsprozessen haben schließlich dazu geführt, die *Leistungen dieser Zellen mit der Abgabe der Bluteiweißkörper in Zusammenhang zu bringen*. Es muß dabei aber hervorgehoben werden, daß gerade diese Fragen weit von einer endgültigen Lösung entfernt sind und eine Klärung noch nicht erreicht ist. Bei pathologischen Prozessen sind die Veränderungen in mehrfacher Hinsicht so auffallend und scheinbar klarliegend, daß an der Bedeutung der Plasmazellen für die Schwankungen des Bluteiweißgehaltes gar keine weiteren Zweifel bestehen können. Die Verhältnisse werden aber außerordentlich schwierig, wenn man die normale Tätigkeit in Betracht zieht. Man ist dann immer wieder versucht, aus den leicht faßbaren Abweichungen bei verschiedenen Krankheitsbildern Rückschlüsse auf das physiologische Verhalten zu ziehen. So wertvoll nun die Erfassung der verschiedenen Zusammenhänge auch ist, ergeben sich gerade dann, wenn an Stelle der unmittelbaren Beobachtung

das fehlende Bindeglied durch vergleichende Schlüsse ersetzt werden soll, schwerwiegende Fehlertheile.

Noch bis vor kurzem wußte man über die Tätigkeit der Plasmazelle nicht viel zu berichten. Man nahm wohl bei den Untersuchungen des Knochenmarkes ihr Vorhandensein zur Kenntnis, faßte sie zunächst aber als plasmareiche Abweichung verschiedener Zellarten auf, um sie schließlich dem Knochenmarkreticulum zuzuzählen. Mehrfach wurde auch versucht, die Plasmazellen, die bei manchen Reaktionen im peripheren Blut nachweisbar werden, von den betreffenden Zellen des Knochenmarkes abzuleiten. Es steht aber nunmehr fest, daß die Plasmazellen des Knochenmarkes, abgesehen von den Myelomen, nicht in die Blutbahn ausgeschwemmt werden und ihr Auftreten im Blut vollkommen unabhängig von den Veränderungen der gleichnamigen Elemente im blutbildenden Mark vor sich geht. So konnten bei den oft gewaltigen Vermehrungen der Plasmazellen im Blute beim PFEIFFERSchen Drüsenfieber im Knochenmark, bis auf eine leichte myeloische Reaktion, nur ganz normale Befunde erhoben werden. Die Drüsenfieberzellen stammen, wie wir uns durch Punktionen der vergrößerten Lymphknoten überzeugen konnten, aus dem lymphatischen Gewebe und sind nach DOWNEY und STASNEY von jungen, basophilen Zellen, den reticular cells abzuleiten, haben also mit den Knochenmarkszellen nur die Ähnlichkeit der äußeren Form, vor allem die auffallende Verschiebung des Kern-Plasma-Verhältnisses, gemeinsam. MOESCHLIN erbrachte durch gleichzeitige Sternal- und Lymphknotenpunktionen auch den Nachweis, daß die bei Rubeolen oft reichlich im Blute erscheinenden plasmacellulären Formen ihre Vorstufen in den sog. „Plasmoblasten“ der Lymphknoten haben. Er konnte bei diesen Untersuchungen aber noch einen wertvollen Befund im Knochenmark erheben. Durch Zufall punktierte er ein Lymphknötchen im Sternum, in dem die gleichen Veränderungen wie in den Lymphknoten nachweisbar waren. Es handelte sich also um eine Reaktion des gesamten lymphatischen Apparates mit Einschluß der Lymphknötchen im Knochenmark. Da bei Kindern mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß öfter lymphatisches Gewebe bei der Sternalpunktion mitangesaugt wird, können solche Befunde die Ursache falscher Deutungen sein.

Bei den vergleichenden Untersuchungen der Blutbildungsstätten mit Hilfe der Sternalpunktion fiel nun das Verhalten der Plasmazellen des Knochenmarkes bei verschiedenen Krankheitsbildern, die mit Veränderungen im Bluteiweißspiegel einhergingen, auf. Je mehr diese Abweichungen beachtet wurden, um so stärker drängte sich die gegenseitige Abhängigkeit auf, so daß man darin nicht nur eine gemeinsame Reaktion sah, die im Rahmen verschiedener Allgemeinerkrankungen zustande kommt, sondern auch einen ursächlichen Zusammenhang annehmen mußte. Eine Reihe von Befunden sprach zwar eindringlich für die Bedeutung der Plasmazellen bei den Veränderungen der Eiweißfraktionen, doch wiesen zunächst fast alle älteren Mitteilungen auf die Leber als eiweißbildendes Organ. Vor allem waren es die Beobachtungen bei schweren Leberzellschädigungen, die regelmäßig mit einem Absinken des Fibrinogehaltes einhergingen. Im Verlaufe von Phosphor- und Chloroformvergiftungen, aber auch bei leichteren Affektionen, wie sie durch Benzol, Phenylhydrazin und ähnliche Stoffe hervorgerufen werden können, ließ sich eine beträchtliche Fibrinopenie nachweisen. Ebenso kommt es bei infektiösen Schädigungen der Leber

und bei Cirrhosen oft zu einer Verminderung der grobdispersen Eiweißfraktionen, die allerdings von einem baldigen Wiederanstieg gefolgt ist. Da diese Abweichungen beinahe regelmäßig nachgewiesen werden konnten, wurde die Bestimmung der Fibrinogenwerte sogar als Leberfunktionsprobe empfohlen (FULL, KRIEGER und HIEGE). Die ausgedehnten Arbeiten von NOLF und zahlreiche Tierversuche mit Ausschaltung der Leber sprachen im gleichen Sinne. Als dann DOYON, MOREL und KAREFF noch fanden, daß im Lebervenenblut reichlicher Fibrinogen vorkomme als in anderen Gefäßen, konnte an der Bedeutung der Leber für den Bluteiweißgehalt kaum mehr gezweifelt werden. MORAWITZ zeigte nun aber, daß diesen Ergebnissen keine weitgehende Beweiskraft zugestanden werden könne, da bei Leberzellschädigungen eine Fibrinolyse beobachtet werde. Dieser Vorgang soll bei der Lösung croupöser Pneumonien und bei Exsudaten mit nicht gerinnendem Inhalt eine wesentliche Rolle spielen. Das Absinken der Fibrinogenwerte im Blute bei Leberzellschädigungen müsse also darauf zurückgeführt werden.

In der älteren Literatur, die bei JÜRGENS übersichtlich zusammengestellt ist, findet sich dann auch die Ansicht vertreten, daß die Bildungsstätten des Fibrinogens in den Darm zu verlegen sind (MATEWS), und man stellte sich vor, daß die Plasmaeiweißkörper aus dem aufgenommenen Nahrungseiweiß gebildet werden. Auch der Lunge wurden Beziehungen zum Eiweißgehalt des Blutes nachgesagt (DASTRE).

Die neueren Untersuchungen erbrachten aber immer mehr Beweise für die Bedeutung des Knochenmarkes bei der Bildung der verschiedenen Eiweißfraktionen, wobei man zunächst der Leber noch eine gewisse Rolle zugebilligt und beide Organe im Rahmen des reticuloendothelialen Systems auf einen gemeinsamen Nenner bringen wollte.

MORAWITZ und REHN waren auf Grund ihrer Versuche an defibrinierten Kaninchen zum Schluß gekommen, daß das Knochenmark an der Bildung der Plasmaeiweißkörper, vor allem des Fibrinogens, zumindest mitbeteiligt sein müsse. Für die Herkunft des Fibrinogens aus dem Knochenmark sprechen besonders klinische Beobachtungen, die bei Reizungen und Schädigungen des Knochenmarkes ein gleichsinniges Verhalten der Blutzellen und Serumeiweißkörper ergaben. Allenthalben konnte die Feststellung gemacht werden, daß Leukocytose und Ansteigen der gröber dispersen Fraktionen parallel gehen. In der Gravidität, bei den meisten Infektionskrankheiten, vor allem bei der Pneumonie kommt es neben den bekannten Reaktionen der Leukocyten zu starken Erhöhungen der Fibrinogenwerte. Ebenso läßt sich bei stärkeren Blutverlusten, Transfusionen und Röntgenbestrahlungen als Reizwirkung ein gleichsinniges Verhalten erkennen (JÜRGENS). Umgekehrt geht bei schweren Knochenmarkschäden das Versagen der Neubildung morphologischer Elemente mit einem Absinken des Serumeiweißgehaltes einher.

Als beweisend für diese Zusammenhänge werden auch Fälle angeführt, bei denen es infolge schwerer Störungen der Marktätigkeit zu den klinischen Erscheinungen der Fibrinopenie gekommen ist.

Die erste dieser Beobachtungen stammt von RABE und SALOMON, die über einen 9 Jahre alten Knaben berichten, bei dem sich starke Haut- und Schleimhautblutungen fanden. Bei der Prüfung der Gerinnungsverhältnisse zeigte sich eine Aufhebung der Blutgerinnung,

da das Fibrinogen fast gänzlich fehlte. Die anderen zur Gerinnung notwendigen Komponenten ließen kein von der Norm abweichendes Verhalten erkennen.

Ähnlich ist der Fall von OPITZ und FREI, während bei dem von OPITZ und SILBERBERG beschriebenen außer der Fibrinopenie auch eine Thrombopenie bestand. Die Autopsie ergab eine Tuberkulose mit miliärer Aussaat in die Lungen, Milz und Leber. Der Befund wurde als Stütze der Ansicht, nach der die Leber als Bildungsstätte des Fibrinogens in Betracht kommt, angeführt. Dieser Auffassung kann aber schon deshalb nicht zugestimmt werden, weil die Plättchenverminderung zunächst eine Knochenmarkbeeinträchtigung näherliegend erscheinen läßt.

Während den älteren Beobachtungen nur geringe Bedeutung für die Fragestellung zuerkannt werden kann, gelangte RISAK durch eingehende klinische Untersuchungen an einem großen Material zu wertvollen Hinweisen. In seiner ersten Arbeit über hämorrhagische Diathesen mißt er zwar noch der Leber einen Einfluß für die Bildung des Fibrinogens bei, kommt aber später zur Ansicht, daß dafür nicht nur ein Organ, sondern vermutlich das reticuloendotheliale System verantwortlich sei. Er betont dann immer mehr die Möglichkeit einer Entstehung im Knochenmark, wenn er auch noch der Milz und Leber im Rahmen des reticuloendothelialen Apparates eine gewisse Rolle zuerkennt. Damit schloß er sich FALUDI an, der diese Meinung schon früher geäußert hatte. SPADOLINI konnte sogar bei Reizungen dieses Systems Änderungen des Fibrinogenspiegels nachweisen. Auch aus den Versuchen von CAMPPELLONE scheint die Abhängigkeit der Fibrinogenbildung von der Aktivität der Reticuloendothelien hervorzugehen. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten WEDEKIND, BECKER und WIENER, HELD und BEER, LESZLER und PAULICZKI.

SCHÖNHOLZER konnte noch 2 Fälle von hereditärer Fibrinopenie beobachten und kommt gleichfalls zur Ansicht, daß die Hauptbildungsstätte des Fibrinogens ins Knochenmark zu verlegen sei, wenn auch manche Befunde gegen eine ausschließliche Markgenese sprechen.

Die Bedeutung des Knochenmarkes wird dann vor allem durch eine Beobachtung von JÜRGENS und TRAUTWEIN ziemlich deutlich vor Augen geführt. Es war ein Kranker mit einem Prostatacarcinom, das zur diffusen metastatischen Durchsetzung des blutbildenden Markes mit Strängen eines soliden Krebses geführt hatte. Alle übrigen Organe ließen keine Veränderungen erkennen. Bei diesem Fall fand sich nun eine hochgradige Fibrinopenie, die mit vollständiger Aufhebung der Gerinnung einherging. Es konnte hier nur die Beeinträchtigung der Knochenmarkstätigkeit den Fibrinogenmangel zur Folge gehabt haben. Dabei waren insbesondere die Fibrinogenwerte auffallend niedrig, während die Serumeiweißkörper nicht allzusehr von der Norm abweichend gefunden wurden (s. a. bei GLANZMANN, STEINER und KELLER). Die Verf. weisen darauf hin, daß die Fibrinogenwerte wohl bei verschiedenen Zuständen stark erniedrigt sein können, aber ein vollständiges Fehlen des Faserstoffes kaum vorkomme. Sie sind der Ansicht, daß es zwar nicht sicherstehe, ob das Knochenmark allein die Bildungsstätte sei, an seiner Mitwirkung bei der Plasmaeiweißbildung könne aber nicht mehr gezweifelt werden. JÜRGENS kommt dann wieder auf das reticuloendotheliale System zurück, wobei er aber dem Knochenmark die größte Bedeutung zuerkennt.

Eine ganz gleichartige Beobachtung, die die Rolle des Knochenmarkes für diese Frage unterstreicht, konnte ich mitteilen. Es handelte sich um eine 64jährige Frau mit einem ausgedehnten Magenkrebs, bei der plötzlich schwere Haut- und Schleimhautblutungen auftraten. Dabei waren die Plättchen auf 60000 vermindert, der Stauungsversuch stark positiv und die Gerinnung vollständig aufgehoben. Auch hier waren die Serumeiweißkörper nur unbedeutend verringert, während Fibrinogen fast vollständig fehlte. Als Ursache der Fibrinopenie fand sich neben dem Primärtumor im Magen nur eine Metastasierung ins Knochenmark. Alle anderen Organe waren sowohl bei makroskopischer Betrachtung wie bei der histologischen Untersuchung frei von jeder Veränderung. Das Knochenmark war von Strängen eines soliden Krebses, die zu einer weitgehenden Verdrängung der Hämatopoese geführt hatten, durchsetzt.

Die Beobachtungen wiesen ziemlich eindeutig auf das Knochenmark als Bildungsstätte der Eiweißkörper hin, wobei von den meisten Untersuchern, mit wenigen Ausnahmen, nur die Reticuloendothelien in Betracht gezogen wurden. Es war nun naheliegend, die Verhältnisse daraufhin zu prüfen und nachzusehen,

ob das Knochenmark reichlicher Eiweiß enthalte als das periphere Blut. MÜLLER hat schon 1905 den Gehalt des Blutplasmas und Knochenmarkes an Eiweißkörpern bei immunisierten Kaninchen bestimmt und nachgewiesen, daß die Eiweißwerte und vor allem Fibrinogen im blutbildenden Mark beträchtlich erhöht waren. Er schloß daraus, daß Fibrinogen im Knochenmark selbst gebildet werde. KEILHACK hat dann eingehende Untersuchungen unternommen und fand besonders Stellen mit rotem Knochenmark stark eiweißhaltig. So enthielt das Mark bei der perniziösen Anämie viel Eiweiß, wurde aber noch vom Myelom übertroffen. Im Fettmark konnte nur wenig Eiweiß nachgewiesen werden. Es schien also der Eiweißgehalt des Knochenmarkes der Regenerationsfähigkeit der Erythropoese parallel zu gehen und der erythroblastische Anteil auch die Bildung der Eiweißkörper überzuhaben. Auf den reichlicheren Fibrinogengehalt des Markes könne schon aus dem raschen Gerinnen der Sternalpunktate geschlossen werden. Nach der Ansicht von KEILHACK stammen Fibrinogen und Globulin aus dem Knochenmark, während die Bildung der Albumine an anderer, unbekannter Stelle außerhalb des Markes und unabhängig von den blutbildenden Organen vor sich gehe. Auch BEUMER und BÜRGER gelangten zur Feststellung, daß Regenerationsprozesse im Knochenmark zu einer Steigerung, degenerative Veränderungen zu einem Absinken des Eiweißgehaltes im Blute führen.

JÜRGENS verglich den Eiweißgehalt des durch Sternalpunktion gewonnenen Markes mit dem des Venenblutes, konnte dabei aber keine eindeutigen Ergebnisse erzielen. Beim gesunden Menschen fand er höhere Fibrinogenwerte im Mark, bei sekundären Anämien aber eine Verminderung gegenüber dem Blut. Die Globuline waren bei den sekundären Anämien im Venenblut reichlicher als im Sternalblut, die Albumine in beiden gleich. Bei der perniziösen Anämie, Leukämie und Thrombopenie war im Knochenmark mehr Fibrinogen vorhanden als im Venenblut. Die Untersuchungen ergaben im wesentlichen einen höheren Fibrinogengehalt im Knochenmark und sprechen nach JÜRGENS für den gleichen Ursprungsort der Eiweißkörper und der morphologischen Elemente des Blutes. Zur gleichen Auffassung gelangten auch MOERS und HOPP auf Grund ihrer Versuche mit der experimentellen Nephritis bei Kaninchen.

Da solche Ergebnisse doch von entscheidendem Einfluß für die ganze Frage der Herkunft der Eiweißkörper wären, habe ich nochmals an einer größeren Reihe von Kranken den Fibrinogen-, Globulin- und Albumingehalt im Blut und Knochenmarkpunktat bestimmt. Das Knochenmarkblut wurde einfach durch Sternalpunktion gewonnen, wobei nicht, wie gewöhnlich, eine ganz geringe Menge herausgerissen, sondern ungefähr 10 ccm angesaugt wurden. Die einzelnen Fraktionen wurden nach der Methode von RAPPAPORT bestimmt. Es ergab sich nun wohl eine gewisse Erhöhung der Werte der grobdispersen Fraktionen, doch sind die Ausschläge keineswegs so, daß daraus bindende Schlüsse gezogen werden könnten. Namentlich hinsichtlich der Albumine fanden sich ganz geringe, sicherlich nur innerhalb der Fehlergrenze liegende Abweichungen. Die Verhältnisse liegen jedenfalls nicht so einfach und ohne weiteres faßbar. Es ist ja auch kaum ein derart mächtiger Eiweißstrom vom Markgewebe in die Capillaren zu erwarten, daß er sich in deutlichen Erhöhungen gegenüber den Werten im peripheren Blut ausdrückte.

Auch POLI verglich den Fibrinogengehalt des Knochenmarkblutes, das er durch Sternalpunktion gewann, mit dem des venösen Blutes. Er fand den Fibrinogengehalt im Knochenmarkplasma deutlich höher. Daraus ergibt sich nach seiner Meinung, daß das Fibrinogen von Zellen des Knochenmarkes abgesondert werde.

Wenn diese Versuche auch nicht den eindeutigen Nachweis für den Entstehungsort der Bluteiweißkörper erbringen konnten, waren sie doch ein Hinweis mehr, der mit den vorher angeführten Erwägungen die Herkunft aus dem Knochenmark nahelegte und wahrscheinlich erscheinen ließ. Sie stützten jedenfalls die Auffassung von JÜRGENS, MAGNUS-LEVY, MORAWITZ und REHN, MÜLLER, NÄGGLI, die die Bedeutung des blutbildenden Markes für die Eiweißgenese hervorgehoben haben. Es ergab sich nun aber die Frage, welche Zellen dafür in Betracht kommen könnten. Im Verlaufe der Untersuchungen sind alle Arten in Erwägung gezogen worden. KEILHACK vermutete, wie bereits erwähnt, daß vorwiegend der erythropoetische Anteil die Plasmakörper hervorbringe. FREY hingegen trat für die Thrombocyten und Riesenzellen als Bildungszellen der grobdispersen Fraktionen ein. Bei einer Reizung der Megakaryocyten sollte eine Vermehrung der Globuline im Serum zustande kommen. Wieder andere meinen, der leukopoetische Anteil sondere die Eiweißkörper ab. Die meisten Anhänger hat aber die Auffassung, daß den reticuloendothelialen Elementen die Hauptrolle zukomme. Auch nach JÜRGENS sind an der Eiweißbildung vor allem die Reticuloendothelien beteiligt, doch scheint ihm nicht bewiesen, daß das Knochenmark allein ausschlaggebend sei.

Von den Reticuloendothelien des Knochenmarkes wurden nun für die Abgabe dieser Stoffe weder die phagocytierenden oder fettspeichernden noch die lymphoiden Formen ernstlich erwogen. Es blieben also nur noch die Plasmazellen übrig, die wir ja nicht ohne weiteres dem Knochenmarkreticulum zuzählen können.

Von MAGNUS-LEVY wurde der Gedanke geäußert, daß die Hyperproteinämie bei den multiplen Myelomen in ursächlicher Beziehung zur Wucherung der Myelomzellen im Knochenmark stehe. Daraus wurde dann vielfach der naheliegende Schluß gezogen, daß die Eiweißkörper auch unter normalen Bedingungen von den Plasmazellen herkommen. HENNING hat auf der hämatologischen Tagung in Münster der Vermutung Ausdruck verliehen, die Plasmazellen bildeten wenigstens einen Teil der Bluteiweißkörper. Später hat dann ROHR nachdrücklich auf die Plasmazelle als Bildungselement der grobdispersen Fraktionen hingewiesen. Er hebt die auffallende Basophilie ihres Protoplasmas hervor, die sie als einzige gereifte Knochenmarkzelle beibehalten, und meint, daß auch daraus ihre Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel ersichtlich seien. Es lasse sich feststellen, daß bei den verschiedenen Reaktionen, die zu einer Vermehrung der Plasmazellen im Mark führen, auch eine Erhöhung der grobdispersen Eiweißfraktionen im Blute zustande komme. Bekannt sei die Globulinvermehrung im Serum bei Lebercirrhosen, die regelmäßig mit einer Plasmazellenanreicherung im Mark einhergehe. Auch MARKOFF erwähnt diese Zusammenhänge und konnte bei verschiedenen anaphylaktischen Zuständen, bei Serumkrankheit und Scharlach eine Zunahme der Plasmazellen beobachten. Von BING und PLUM waren die Eiweißveränderungen schon früher als abhängig von den Plasmazellen er-

kannt worden. ROHR verweist dann weiter auf die Funktion der Plasmazellen und den Zusammenhang zwischen Entzündungen und Plasmazelleninfiltraten. Sie wurden dort mit dem Abbau von Zelltrümmern, insbesondere von Eiweißstoffen in Verbindung gebracht (ASCHOFF, ENDERLEIN, WEIDENREICH). BÜRGI konnte bei proteinhaltigen Amyloidtumoren Plasmazellenanhäufungen nachweisen. Auch beim lokalen Amyloid, das oft in Granulationsgewebe eingelagert sein kann, findet sich eine große Menge von Plasmazellen (CHLARI). Es muß aber betont werden, daß diese Elemente nichts mit den Plasmazellen des Knochenmarkes zu tun haben, sondern ihnen nur infolge der Beziehungen zu Eiweißstoffen weitgehend in Form und Färbbarkeit gleichen. UNDRITZ hat schon lange die Plasmazellen mit den Bluteiweißkörpern in Verbindung gebracht und bezeichnete sie als Drüsenzellen, denen die Abgabe der Plasmaproteine zukomme. Er konnte zeigen, daß die Plasmazellen die einzigen Blutzellen sind, die allen untersuchten Tieren gemeinsam sind. Es soll noch hervorgehoben werden, daß auch er zu dem Ergebnis gelangte, die Plasmazellen des Knochenmarkes seien von den Reticulumzellen abzutrennen und als genetisch geschiedenes Zellsystem aufzufassen. Er meint allerdings, nicht allein das Knochenmark komme als Bildungsort der Eiweißkörper in Betracht, da KLIMA die Plasmazellen noch in verschiedenen anderen Organen nachweisen konnte. Seiner Ansicht nach gehören die Plasmazellen, in denen er die phylogenetisch ältesten Blutzellen der tierischen Lebewesen sieht, einem in verschiedenen Organen vorkommenden „Plasmazellen-Drüsensystem“ an. MOESCHLIN ist der Meinung, daß die Eiweißkörperbildung aus den Plasmazellen des Knochenmarkes als gesichert gelten kann. Er hat dann eingehend die Frage geprüft, ob diese Funktion allgemein den Plasmazellen zuerkannt werden müsse, gelangte aber zur Feststellung, daß die Plasmazellen des Blutes, die aus dem lymphatischen Gewebe stammen, nichts mit der Serumeiweißkörperbildung zu tun haben. Bei derartigen Reaktionen treten keine Abweichungen der Fibrinogene oder Globuline auf, und ebenso ließen die Senkungsgeschwindigkeit, WELTMANN- und TAKATASche Reaktion wie die Gesamteiweißbestimmung und fraktionierte Ausfällung nach BUTLER keine Änderung erkennen.

Wenn wir nun auch geneigt sind, die Aufgaben der Plasmazellen in der Abgabe von Eiweißkörpern zu sehen, so liegen doch gerade hier noch vollkommen unübersichtliche Verhältnisse vor. Es ist vor allem die grundsätzliche Frage zu beantworten, ob alle Eiweißkörper aus dem Knochenmark stammen und die Plasmazellen somit für die Bildung der Fibrinogene, Globuline und Albumine verantwortlich zu machen sind. Wir müssen in Betracht ziehen, daß eine scharfe Trennung in einzelne Fraktionen durch Aussalzung und andere Fällungsmethoden eigentlich recht willkürlich ist und allenthalben fließende Übergänge bestehen. BENNHOLD wählte dafür den Vergleich mit einem Farbenspektrum. Es ist aber begreiflich, daß weit auseinander liegende Gruppen große physikalisch-chemische Unterschiede aufweisen. Durch die verschiedenen Verfahren werden nun einzelne Teile herausgegriffen und mit Verfeinerung der Untersuchungstechnik immer mehr gefunden. So kennen wir innerhalb der drei großen Gruppen wieder zahlreiche Fraktionen. KYLIN konnte durch kataphoretische Entmischung des Plasmas bei den Fibrinogenen allein drei, und zwar eine saure und zwei basische Unterabteilungen nachweisen. Ebenso wenig sind die Serumeiweißkörper ein-

heitlich. Sie werden zweckmäßig zunächst in die gröberen Globuline und feineren Albumine geschieden, da sich immer nachweisen läßt, daß sie bei den verschiedenen Reaktionen des Körpers ein unterschiedliches Verhalten an den Tag legen. Entsprechend dieser großen Gliederung kommen den einzelnen Plasmaanteilen ziemlich verschiedene Aufgaben zu. Schematisch dargestellt spielen die Fibrinogene für die Vorgänge bei der Gerinnung die Hauptrolle und sind dadurch ohne weitere Eingriffe abzutrennen, die Globuline erscheinen für die Antigen-Antikörper-Reaktionen (KEILHACK, HÜBSCHMANN) und damit für die Abwehrvorgänge im Organismus bedeutungsvoll. Außerdem kommen sie ebenso wie die Albumine als Vehikel für den Transport zahlreicher Stoffe in Betracht (BENNHOLD). Den feindispersen Albuminen obliegt die Regulierung des kolloidosmotischen Druckes und Wasserhaushaltes.

Es ist nun zunächst kaum vorstellbar, daß die Plasmazellen für diese unerhört wichtigen und doch recht unterschiedlichen Aufgaben durch die Bildung aller Fraktionen von Bedeutung sein sollen. Am unsichersten und kaum belegt ist die Herkunft der Albumine aus dem Knochenmark. Alle Untersuchungen konnten bei Veränderungen des Knochenmarkes, insbesondere der Plasmazellen, nur Schwankungen der Fibrinogen- und Globulinwerte nachweisen, so daß überwiegend die Ansicht geäußert wurde, die Bildung der grobdispersen Körper sei ins Knochenmark zu verlegen, die der Albumine müsse aber an anderer Stelle, vermutlich in der Leber vor sich gehen. Es wird jedoch hervorgehoben, daß der Gesamteiweißspiegel vom Knochenmark reguliert wird (SCHUPPLI u. a.), wobei vielleicht den endokrinen Organen eine übergeordnete Rolle zukommt (PODHRADSKY). Andererseits wird vielfach auch an einem einheitlichen Entstehungsort festgehalten und angenommen, daß die gleiche Zellart, je nach Bedarf, die verschiedenen Fraktionen zu bilden imstande sei. Wenn wir eine gemeinsame Bildungsstätte in Betracht ziehen wollen, so scheint uns am ehesten die Vorstellung zutreffend, daß von den Plasmazellen ein einheitlicher, sicherlich ziemlich grobdisperser Körper abgegeben wird, der dann, abhängig vom Bedarf, einem dauernden Um- und Abbau unterworfen ist. Eine solche Umwandlung, wie wir sie dabei annehmen müßten, ist unter Mithilfe eines Organs durchaus möglich (DIRR), und es käme neben dem Knochenmark vor allem die Leber in Frage. Die Vorstellung eines einheitlichen Ursprunges hat viel für sich, bereitet aber doch gewisse Schwierigkeiten. Sicherlich sind Änderungen in den Seitenketten der Proteine ohne weiteres möglich, damit ist aber noch nicht entschieden, ob auch ein solch tiefgreifender Umbau stattfindet, wie wir ihn bei der Umwandlung eines einheitlichen Körpers in die verschiedenen Fraktionen annehmen müßten.

Wenn wir nun die Bedeutung der Plasmazellen zusammenfassen, so sprechen beinahe alle neueren Untersuchungen dafür, daß sie für die Bildung der Plasma-eiweißkörper ausschlaggebend sind. Für die unmittelbare Herkunft der grobdispersen Fraktionen, der Fibrinogene und Globuline, konnten weitgehende Unterlagen erbracht werden.

### Reaktionen.

Die Veränderungen der Plasmazellen hinsichtlich ihres Aufbaues und ihrer Zahl wurden erst durch wiederholte intravitale Knochenmarkuntersuchungen faßbar. Solange man auf die Beurteilung postmortal angefertigter Schnittpreparate

angewiesen war, konnten feinere strukturelle Abweichungen nicht festgestellt werden, ja vielfach scheiterte die Erkennung der Zellen, da die charakteristische Kern-Plasma-Relation infolge autolytischer Vorgänge kaum nachweisbar war. So erklären sich die in der älteren Literatur immer wiederkehrenden Irrtümer und Verwechslungen mit Erythroblasten, Lymphocyten und jungen myeloischen Elementen. Dazu kommt, daß in normalen Knochenmarkausstrichen die Anzahl der Plasmazellen recht gering erscheint. Nach KLIMA machen sie 0,5—2,0%, durchschnittlich also ungefähr 1% der kernhaltigen Markzellen aus. Ähnliche Werte werden auch von den anderen Untersuchern angegeben, so von WEINER und KAZNELSON 2,1%, von ARINKIN 0,3—0,9%, von NORDENSON bis 3,25%, HENNING und KEILHACK 0,1%, von WEIL und PERLÈS 0,5—1,0%, SEGERDAHL 0,4% usw. (siehe bei ROHR). Nach unseren Erfahrungen sind mehr als 2% aller kernhaltigen Zellen bereits als erhöht anzusehen.

Es läßt sich nun nachweisen, daß bei den Schwankungen der Plasmaeiweißkörper auch die Plasmazellen des Knochenmarkes Veränderungen erleiden. Das erste morphologisch faßbare Zeichen einer gesteigerten Tätigkeit ist das Auftreten von Aufhellungen im Protoplasma. Der tiefblaue Zelleib wird inhomogen, und es erweckt den Eindruck, als würden Stoffe gebildet, die zu einer Entmischung des vorerst ziemlich einheitlichen Protoplasmas führen. Zuerst werden nur vereinzelte, heller gefärbte Stellen sichtbar, die aber bald reichlich die Zelle durchsetzen und bei starker Beanspruchung auffallende Größe erreichen können. In der Regel erscheinen diese, mit Sekretvakuolen verglichenen, Bildungen bei der GIEMSA-Färbung nicht vollständig farblos, sondern lassen nur eine wesentlich geringere Farbstoffaffinität als die anderen Plasmateile erkennen. Die Veränderungen sind um so stärker ausgeprägt, je höhere Eiweißwerte im Blut gefunden werden. Wenn die Notwendigkeit einer gesteigerten Funktion weiterbesteht, dann kommt es auch zur Neubildung von Plasmazellen. Sie geht von den reiferen Formen aus und setzt oft mit solcher Schnelligkeit ein, daß zwei- und mehrkernige Gebilde entstehen, da die Plasmaabschnürung mit der überstürzten Kernteilung nicht Schritt zu halten vermag. Bald sieht man aber auch eine Vermehrung jüngerer Plasmazellen, die an ihrem größeren Kern mit weniger dichtem Chromatin kenntlich sind. Die Zellgrenzen der unreiferen Elemente, die durch ihre intensive Basophilie zwischen anderen Markzellen hervorstechen, sind unregelmäßig und weisen mehrfache Ausläufer auf. Dann kommt es auch zu den angeführten Veränderungen im Zelleib. Die Zahl der Plasmazellen kann bei solchen Reaktionen ganz beträchtlich ansteigen, so daß mitunter die Abtrennung gegenüber andersartigen Wucherungen schwer sein kann. Mitunter passen sich die Plasmazellen auch durch eine beträchtliche Größenzunahme den gesteigerten Ansprüchen an. Während die normalen Plasmazellen hinsichtlich ihrer Ausdehnung kaum auffallend erscheinen, finden sich dann Gebilde, die 20  $\mu$  und mehr im Durchmesser erreichen. Die Basophilie solcher Elemente ist meist nicht mehr so intensiv, der Kern zeigt aber die gleiche dichte Struktur und Beschaffenheit. Sie liegen dann in der Regel auch in Gruppen zu mehreren beisammen, was besonders in Schnitten schön zum Ausdruck kommt.

Es läßt sich nun nachweisen, daß bei einer Erhöhung der grobdispersen Eiweißfraktionen im Blut die Zahl der Plasmazellen im Knochenmark vermehrt ist und sie die beschriebenen Veränderungen, die auf eine Mehrleistung zurück-

geführt wurden, aufweisen. Umgekehrt finden wir aber nicht so regelmäßig Vermehrungen der Plasmazellen von Abweichungen der Plasmaeiweißkörper gefolgt. Allerdings muß dabei auch auf den Funktionszustand der Plasmazellen geachtet werden, denn nur dann ist eine gesteigerte Tätigkeit anzunehmen, wenn sie den uneinheitlichen Aufbau und den von vakuolenartigen Bildungen durchsetzten Zelleib erkennen lassen.

Um diesen Zusammenhängen näherzukommen, habe ich bei über 150 Kranken das Verhalten der Plasmazellen bei Änderungen der Bluteiweißkörper geprüft. Dabei wurde mit Hilfe der Sternalpunktion die Zahl und Form der Plasmazellen beurteilt und gleichzeitig die Menge der Serumeiweißkörper bestimmt. Für die Erfassung der zahlenmäßigen Veränderungen erwies es sich als notwendig, mindestens 2000, besser noch mehr, kernhaltige Markelemente durchzuzählen, da sonst bei den wenigen Plasmazellen und ihrer oft gruppenweisen Lagerung leicht falsche Auslegungen zustande kommen. Es ergab sich nun bei allen Fällen mit stärkerer und länger dauernder Globulinvermehrung eine eindeutige Erhöhung der Anzahl der Plasmazellen in den Knochenmarkpunkaten. Ferner konnte gezeigt werden, daß sie um so mehr ansteigen, je höher die Globulinwerte gefunden wurden. Mit ganz wenigen Ausnahmen, auf die aber aufmerksam gemacht werden muß, konnte auch umgekehrt aus einer Vermehrung der Plasmazellen ohne weiteres auf höhere Globulinwerte geschlossen werden. Bei den Fällen, die mit länger dauernden Erhöhungen der Globuline einhergingen, ließ sich neben der Vermehrung der Plasmazellen auch die auf eine gesteigerte Leistung hinweisende Struktur nachweisen, die aber später, wenn die Globuline allmählich zur Norm zurückgingen, undeutlich wurde, so daß dann das Protoplasma eine mehr homogene Zusammensetzung aufwies. Die Zahl blieb aber zunächst noch hoch und sank erst viel später ab.

Sehr schön konnte ich, gemeinsam mit GILLESBERGER, die Abhängigkeit der Globulinfraction von den Plasmazellen an farbigen Kriegsgefangenen nachweisen. Im Rahmen rassenphysiologischer Untersuchungen an Senegalnigern und Tonkinesen wurden von uns die Plasmaeiweißkörper bestimmt und gleichzeitig Sternalpunktionen durchgeführt. Es ergab sich fast bei allen untersuchten Farbigen dieses Lagers eine beträchtliche Vermehrung der Globuline auf 4 und 5 g%. Die Albumine waren nicht von der Norm abweichend, so daß der Albumin-Globulin-Quotient fast durchweg beträchtlich unter 1 lag. In den Sternalpunkaten ließen sich bei allen diesen Fällen deutliche Vermehrungen der Plasmazellen feststellen. Die Veränderungen waren allem Anschein nach durch verschiedene Infekte ausgelöst, wofür auch andere Abweichungen des Blutbildes und Sternalpunktates sprachen.

Die Änderungen des blutbildenden Markes bei verschiedenen Infektionen wurden hinsichtlich der Leuko- und Erythropoese genau untersucht, doch finden sich nur spärliche Angaben über die Plasmazellen. Es war auch schon lange bekannt, daß es bei fieberhaften Prozessen zur Vermehrung einzelner Fraktionen der Plasmaproteine kommt, und man schrieb diesen Faktoren durch Steigerung der Immunkörperbildung und spezifischen Agglutinationskraft eine große Bedeutung für die Abwehrvorgänge zu (REIMANN), sah dies aber als durch eine Reizung des reticuloendothelialen Systems bedingt an, ohne zunächst weiter nach cellulären Veränderungen zu suchen. ROHR konnte nun feststellen, daß

sich dabei Veränderungen der Zellen des Knochenmarkreticulums (zu denen er ja auch die Plasmazellen rechnet) nachweisen lassen, die sich vor allem in einer Vermehrung der lymphoiden und plasmacellulären Reticulumzellen zeigen.

Die *Beteiligung der Plasmazellen* ist bei den verschiedensten Zuständen nachweisbar und mitunter recht hochgradig. So sind sie bei akuten und noch viel beträchtlicher bei länger dauernden Infektionen vermehrt. Besonders wird bei der croupösen Pneumonie darauf hingewiesen, wobei RÉVOL der Meinung ist, eine starke Vermehrung bedinge eher eine schlechte Prognose. ROHR hebt die starke plasmacelluläre Reaktion bei schwerer Sepsis, Polyarthritis rheumatica und Lungentuberkulose hervor. Beim Flecktyphus berichten TUSCHINSKY und KOTLARENKO über ein ähnliches Verhalten. Beim Lymphogranulomä inguinale soll die Reaktion mitunter so ausgeprägt sein, daß die Abtrennung gegenüber Myelomen Schwierigkeiten machen kann (GSELL, ROHR). Bei einer Kranken mit ausgedehnter Aktinomykose konnten wir bei jahrelangem Bestehen des Leidens bis zu 60% Plasmazellen nachweisen. Das Bild war hinsichtlich der Zahl keineswegs abweichend von den Myelomen, doch boten die Plasmazellen ein anderes Aussehen. Es überwogen durchweg die kleineren, reifen Formen, wie wir sie unter normalen Bedingungen finden, während wir bei Myelomen vielfach größere Zellen finden.

Weitere beträchtliche Vermehrungen der Plasmazellen stellen sich im Verlaufe der Tuberkulose ein, gleichgültig, ob es sich um Erkrankungen der Lunge, Haut oder Drüsen handelt. Ähnliches gilt für die Lymphogranulomatose (BARASCUTTI), allerdings kommen hier stärkere Reaktionen erst im späteren Verlaufe zustande und werden besonders bei wiederholten Röntgenbestrahlungen hochgradig. Bei unseren Fällen mit Lymphogranulomatose fanden sich die Plasmazellen oft schon in den Anfangsstadien zwischen 3 und 11% (siehe NORDENSON). Das gleiche Verhalten ließ sich bei Mycosis fungoides feststellen. MARKOFF beschrieb bei einem Fall von Serumkrankheit eine Plasmazellenvermehrung auf 13%, ebenso sah sie HABELMANN bei Allergie erheblich reichlicher und meint, daß es dadurch zur Verschiebung der Eiweißkörper nach der grobdispersen Seite komme, was für die Allergenabwehr eine entscheidende Rolle spiele.

Nach schwereren Operationen konnten wir durchweg einige Zeit hindurch die Plasmazellen vermehrt nachweisen. Nach Splenektomien blieben sie meist Jahre hindurch auf leicht erhöhten Werten.

Vielfach reagierten die Plasmazellen auch bei Endokarditiden, namentlich bei Endocarditis lenta. Beim Myokardinfarkt kommt es nach einigen Tagen gleichfalls zu merkbaren Erhöhungen.

Mit großer Regelmäßigkeit fanden sich bei den Lebercirrhosen erhöhte Werte (ROHR, TISCHENDORF u. a.). Es wurden wiederholt 10 und mehr Prozent der Knochenmarkzellen gefunden. Diese Veränderungen lassen sich dabei schon in recht frühen Zeitpunkten nachweisen, wenn die Bindegewebswucherung und der Umbau noch gar nicht ausgeprägt sind, erreichen aber später noch höhere Werte. Die Vermehrung der Plasmazellen beschränkt sich bei den Lebererkrankungen nicht nur auf die cirrhotischen Krankheitsbilder. So konnten wir bei chronischen Cholangitiden, aber auch beim Icterus simplex und Steinverschluß meist ein leichtes Ansteigen wahrnehmen. Hohe Werte erreichen die Plasmazellen besonders bei schweren Leberzellschädigungen, so beim Salvvarsanikterus und bei akuter gelber Leberatrophie.

Auch bei akuten und chronischen Nierenveränderungen ist die Mitbeteiligung der Plasmazellen nachweisbar. Bei einer urämischen Kranken konnten wir über 80% Plasmazellen im Sternalmark finden. Es wurde sogar an ein Myelom gedacht, doch konnte die autoptische Untersuchung keine Anhaltspunkte dafür erbringen. Es fand sich lediglich das Knochenmark diffus von Plasmazellen durchsetzt.

An den verschiedenen Erkrankungen des blutbildenden Markes nehmen die Plasmazellen gleichfalls wesentlichen Anteil. Sie finden sich bei der perniziösen Anämie, achylischen Chloranämie ein wenig vermehrt, stärker meist bei Blutungsanämien, vor allem bei anhaltenden Ulcusblutungen. Auffallender waren die Zahlen bei einigen Resektionsanämien. Auch bei den Leukämien, und zwar bei Myelosen und Lymphomatosen, können die Plasmazellen vermehrt sein, was natürlich bei der starken Wucherung der Blutzellen zahlenmäßig nicht zum Ausdruck kommt. Bei den schweren Anämien im Verlaufe chronischer Malariainfektionen wurden von BIANCHI starke Erhöhungen der Plasmazellen nachgewiesen. Erwähnenswert erscheinen uns noch die erhöhten Zahlen bei Thrombopenien, bei denen wir meist über 5% Plasmazellen fanden.

Vielfach konnten wir die Vermehrung der Plasmazellen bei Agranulocytosen bestätigen (v. BONSDORFF, HENNING und KEILHACK, KLIMA, MORRISON und SAMWICK, NORDENSON, ROHR, SABRAZÈS, SCHULTEN u. a.). Auch bei aplastischen Anämien und Panmyelopathien sind die Plasmazellen meist reichlicher vorhanden (SKOUGE). Allerdings sind die Zahlen dabei nicht sicher zu verwerten, da der Zellgehalt des Markes so stark vermindert ist, daß nur mehr Angehörige des Reticulums, einzelne Erythroblasten und Plasmazellen nachweisbar sind, so daß durch die relative Anzahl eine wirkliche Proliferation vorgetäuscht werden kann. ROHR weist bei Panmyelopathien auf die Vermehrung der Angehörigen des Reticulums hin und betont, daß es beim Schwund des spezifischen myeloischen Gewebes zu einer Markhyperplasie durch Wucherung der lymphoiden und plasmacellulären Reticulumzellen kommen kann.

Hervorzuheben sind schließlich noch die Vermehrungen der Plasmazellen, wie sie schon zu einem frühen Zeitpunkt bei Tumoren nachweisbar werden, besonders wenn es zur Metastasierung ins Knochenmark oder in die Leber gekommen ist. Der unmittelbare Nachweis der Tumorzellen im Sternalpunktat gelingt dabei recht selten und nur in ganz fortgeschrittenem Stadium, dagegen liefern die Abweichungen der Plasmazellen wertvolle Anhaltspunkte. Bei mehreren unserer Beobachtungen waren sie bis über 20% angestiegen.

Wir sehen also, daß die Plasmazellen bei den meisten Krankheitsbildern, die den Organismus etwas stärker in Mitleidenschaft ziehen, beteiligt sind. Die Vermehrung der Plasmazellen geht dann mit einer Hyperglobulinämie einher, die wieder eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit und verstärkte Flockungsreaktionen nach WELTMANN und TAKATA zur Folge hat.

Für die Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit ist sicherlich eine Reihe von Faktoren ausschlaggebend, so daß sie nicht einfach durch eine Zunahme der grobdispersen Eiweißkörper zu erklären ist. Nach BEIGELBÖCK und OBERSOHN besteht zwar eine weitgehende Abhängigkeit, doch ist die Zahl der abweichenden Fälle immerhin recht groß. Die Vermehrung der Globuline führt aber durch eine stärkere Agglomeration, zu einer Beschleunigung, da die zu-

sammengeballten Haufen rascher senken als einzelne Erythrocyten (REICHEL). Die Senkungsgeschwindigkeit wird auch durch Entfernen der Plasmaeiweißkörper wesentlich langsamer. Es läßt sich nun ohne weiteres nachweisen, daß bei einer Vermehrung der Plasmazellen eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit zustande kommt. Am eindrucksvollsten sind diese Zusammenhänge bei den Myelomen zu beobachten.

Aber auch die verschiedenen Flockungsreaktionen sind in mancher Hinsicht wertvoll. Gewiß sind auch hier nicht Änderungen der Eiweißkörper die einzige Ursache einer vermehrten Flockung, doch läßt sich wieder zeigen, daß eine Vermehrung der Globuline und Änderung des Albumin-Globulin-Verhältnisses mit einer stärker positiven Reaktion einhergeht. WUHRMANN und LEUTHARDT haben den Ausfall der von JEZLER modifizierten TAKATA-Reaktion unter Berücksichtigung des Albumin-Globulin-Verhältnisses eingehend geprüft und fanden kein strenges Parallelgehen mit dem Globulin- oder Gesamteiweißgehalt. Sie stimmen mit SEILER und REHN darin überein, daß die wesentlichen Faktoren, die für den Ausfall der Reaktionen von Bedeutung sind, mit den gewöhnlichen Methoden der Eiweißfraktionierung gar nicht erfaßt werden oder sich in einer Veränderung wenig spezifischer Eigenschaften des Serums äußern. Sie fanden für den positiven Ausfall der TAKATA-Reaktion Eiweißkörper von Bedeutung, die im Fällungsbereiche des Fibrinogens liegen. Dieses kann aber selbst keine Rolle spielen, da die Proben immer mit Serum ausgeführt werden. Ebenso fanden auch GOHR und BOLT Qualitätsänderungen des Serums für den positiven Ausfall von Bedeutung, wobei aber der Globulinvermehrung die Hauptrolle zukommt.

Gerade aus diesem Grunde erscheinen uns aber die Senkungsgeschwindigkeit und die Proben nach WELTMANN und TAKATA so wesentlich, weil es durch sie gelingt, neben der quantitativen Analyse der Eiweißkörper auch noch Veränderungen aufzudecken, die durch direkte Bestimmungen nicht faßbar sind. Auch bei der Vermehrung der Plasmazellen im Knochenmark kann es mitunter vorkommen, daß die Bestimmung der Albumine und Globuline beinahe normale Werte ergibt, wobei aber dann die starken Ausfälle der genannten Reaktionen doch Veränderungen anzeigen, die in einer Verschiebung des Eiweißspektrums zu suchen sind.

Die Plasmazellen sind also bei den meisten Krankheitsbildern, die im Körper eine stärkere Abwehr hervorrufen, vermehrt. Es kommt zu einer gesteigerten Funktion dieser Elemente, die wieder für die Bildung von Antikörpern, die vorwiegend an die grobdispersen Fraktionen gebunden sind, bedeutungsvoll erscheint. Es muß dabei nicht immer zu einer Vermehrung der uns faßbaren Globuline kommen, sondern es können auch Änderungen im Eiweißspiegel des Blutes zustande kommen, die sich durch eine quantitative Bestimmung nicht nachweisen lassen, die uns aber durch den Ausfall verschiedener unspezifischer Reaktionen angezeigt und nahegelegt werden.

### Myelome und plasmacelluläre Leukämien.

Nach der Beschreibung der multiplen Myelome durch RUSTIZKY und KAHLER wurden darunter alle Wucherungen verstanden, die von den spezifischen Knochenmarkzellen ausgehen sollten. Man unterschied demnach Myelome aus Myeloblasten, Myelocyten, Erythroblasten, Lymphocyten und Plasmazellen. Bei der

Durchsicht der Abbildungen von Schnittpräparaten kann man sich aber ohne weiteres überzeugen, daß es sich bei diesen Zellen durchweg um Plasmazellen verschiedener Reife handelt. Mehr noch als der Aufbau war die Stellung der Myelome umstritten. Wegen der weitgehenden Destruktion des Skeletes sowie des Auftretens von Herden außerhalb des Knochenmarkes und der immer wieder beobachteten Atypie der Zellen wurden sie den Tumoren zugezählt (ABRIKOSOFF, HERXHEIMER, HOFFMANN, KAUFFMANN, KOHLMANN, PENTMANN, RIBBERT, ROMAN, WADI). Dazu hat auch die Röntgenuntersuchung beigetragen, die sowohl Bildungen wie echte solitäre Geschwülste vortäuschte als auch zu Verwechslungen mit Carcinometastasen führte, von denen sie nur durch sorgfältigste klinische Untersuchung abgetrennt werden konnten (SHUTSCHENKO). Andererseits wurde aber wieder die Ähnlichkeit mit leukämischen Prozessen hervorgehoben und im Myelom nur eine besondere Art einer Systemaffektion gesehen (BATTAGLIA, BERBLINGER, FRAENKEL, GLUZINSKY und REICHENSTEIN, GRAWITZ, HALLERMANN, HART, JAGIĆ und KLIMA, LUBARSCH, SCHMIDTMANN, WALLBACH, ZAHN).

Die Verwandtschaft mit den leukämischen Prozessen erscheint zunächst ziemlich weitgehend, wenn man neben der Hyperplasie im Knochenmark auch extramedulläre Herde in der Leber, Milz, Lymphknoten findet. Nach NÄGELI handelt es sich dabei allerdings nur um vikariierende Blutbildungsherde, so daß zumindest ein Teil der Veränderungen nicht als leukämisch bedingt angesehen werden kann. Bemerkenswert in dieser Hinsicht sind die Fälle, die mit einer Hyperplasie der Plasmazellen im Knochenmark einhergehen, aber ohne Tumorbildung verlaufen, sondern zu diffusen Durchsetzungen führen und auch zu einer Ausschwemmung der Plasmazellen in die Blutbahn führen.

Viele Fragen konnten nun durch die intravitalen Untersuchungen einer Lösung nähergebracht werden. Für die früher vertretene Annahme, daß die Plasmazellen keine einheitliche Zellart darstellen, sondern Entwicklungsformen der Lymphocyten, Myeloblasten oder Erythroblasten darstellen, läßt sich auch in solchen pathologischen Fällen kein Anhaltspunkt gewinnen. Die von CHRISTIAN und KRJUKOFF geäußerte Vermutung, nach der die Myelomzellen von den Plasmazellen des Knochenmarkes abstammen, konnte immer wieder nachgewiesen werden. CHRISTIAN gab auch an, daß er die Entwicklung der Myelome aus den Plasmazellen unmittelbar verfolgen konnte. SCHEELE und HERXHEIMER leiteten die Myelomzellen von Mutterzellen des Knochenmarkes, also von jungen myeloischen Zellen ab (siehe auch APITZ und früher). Schon WALLGREN war es dabei aufgefallen, daß zwischen diesen Zellen alle möglichen Übergänge bestehen, und er hielt es zunächst für zweckmäßig, einfach von Myelomzellen zu sprechen. Wenn man nun solche Myelomfälle in ihrer Entwicklung verfolgt und das Knochenmark zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht, kann man die allmähliche Zunahme der Plasmazellen erkennen. KLIMA konnte mit mir feststellen, daß sich zunächst zwischen den anderen Knochenmarkelementen Plasmazellenanhäufungen entwickeln. Das hat zur Beschreibung von gemischtzelligen Myelomen Veranlassung gegeben (FROBOESE, PINES und PIROGOWA, M. B. SCHMIDT).

Die Plasmazellen des multiplen Myeloms lassen je nach ihrer Entwicklung verschiedene Form erkennen. Sie erreichen meist eine beträchtliche Größe und

können bis zu  $25 \mu$  im Durchmesser betragen. Da sie bei der starken Vermehrung später immer in Gruppen beisammenliegen, erscheinen sie vielgestaltig und von den anliegenden Zellen geformt. Das Protoplasma ist tiefblau und enthält Vakuolen. Mitunter haben die Myelomzellen einen rötlichen Stich. STEINMANN erwähnt das Vorkommen von AUER-Stäbchen. Die Oxydase und Peroxydasereaktion fällt, ebenso wie bei der normalen Plasmazelle, immer negativ aus. Das Kern-Plasma-Verhältnis hängt weitgehend vom Alter der Zellen ab. Bei jugendlichen Elementen ist der Kern noch groß und nimmt den überwiegenden Teil der Zellen ein, um mit zunehmender Reife zugunsten des Plasmas zurückzutreten, wobei er gleichzeitig chromatinreicher wird und Andeutungen der Radspeichenstruktur erkennen läßt. Die Kernkörperchen sind nur selten ausgeprägt, können in einzelnen Fällen aber auffallend groß werden (SCHULTEN, KLIMA, ZADEK). ZADEK betont, daß neben den typischen Plasmazellen auch lymphoide Elemente an der Wucherung teilnehmen, so daß es ihm richtiger erscheint, von lymphoid-plasmacellulären Myelomen zu sprechen. Wichtig ist noch der Hinweis, daß die Größe der Myelomzellen beim gleichen Fall beträchtlich schwanken kann. Während die Plasmazellen unter normalen Bedingungen weitgehend gereift und nur bei stärkeren Reaktionen mitunter größere Formen zu beobachten sind, finden sich bei den Myelomen reichlich junge und abweichend gebildete Elemente. Die jüngsten Zellen sind mitunter von Myeloblasten (RITTER) oder Proerythroblasten kaum zu trennen. In den meisten Fällen überwiegen die halb gereiften Formen, während die jungen Elemente nur vereinzelt aufgefunden werden und auch ganz differenzierte nicht allzu reichlich nachweisbar sind. Die ungleiche Reife der gewucherten Zellen hat zur Auffassung geführt, daß die Myelome aus Plasmazellen und Lymphoblasten bestehen (P. KLEMPERER). Bei genauer Durchsicht der Präparate ist aber zu erkennen, daß es sich dabei nur um verschiedene Reifungsgrade der gleichen Zellart handelt. Bei allen von uns untersuchten Fällen von Myelomen konnten wir immer nur eine Zusammensetzung aus Plasmazellen feststellen, und es werden seit der ausgedehnten Verwendung der Sternalpunktion kaum mehr andere Zellarten in Betracht gezogen (HENNING und KEILHACK, KLIMA, KUTHAN, ROHR, SCHULTEN, WEISSENBACH und LIÈVRE, ZADEK und LICHTENSTEIN).

Wir bereits erwähnt wurde, leiten ALDER, BUSSE und HUGUENY, CURTZE, GROS und BROCKMANN, HENNING, MEYER, ROHR, SCHULTEN, ZADEK die Myelomzellen von den Reticulumzellen des Knochenmarkes ab, vor allem von den lymphoiden und plasmacellulären Formen, und sehen im Myelom einen malignen Tumor des Knochenmarkreticulums. Dafür sprechen nach ROHR nicht nur morphologische Momente, sondern auch die Metastasierung, die Infiltrations-tendenz und der immer letale Ausgang. Auch APITZ kam zur Auffassung, daß alle Myelomzellenarten den Plasmazellen vollkommen gleichen, und schlägt vor, das Myelom zweckmäßig als Plasmocytom zu bezeichnen, doch sieht er in den Plasmazellen eine abwegige Differenzierung der Myeloblasten, so daß Myelome nicht als Tumoren des Knochenmarkreticulums aufgefaßt werden können. An dem echten neoplastischen Charakter der Plasmocytome sei aber nicht zu zweifeln, da seiner Meinung nach auch die Tumornatur der Leukämien als feststehend gelten könne. In dieser Hinsicht deckt sich seine Ansicht mit der von ROHR und MOESCHLIN, die gleichfalls die Leukämien nicht als generalisierte Hyper-

plasien im Sinne NAEGELIS auffassen, sondern als echte Neubildungen, wobei sie aber betonen, daß Tumoren des Knochenmarkes weder morphologisch noch hinsichtlich ihrer Ausbreitung und Malignität mit der Geschwulst eines anderen Organes zu vergleichen sind.

Es lassen sich nun bei den Myelomen die Plasmazellen auch in den makroskopisch nicht veränderten Lymphknoten und in der meist nur geringgradig vergrößerten Leber und Milz nachweisen, und zwar in einer Menge und Anordnung, wie das sonst nur noch bei Systemaffektionen beobachtet wird. Sie sind in der Leber dabei vorwiegend intracapillär gelagert (siehe auch FOORD und RANDALL). Neben diesen Verhältnissen wurde gegen die Auffassung der Myelome als Tumoren geltend gemacht, daß mitunter auch im Blut die gleichen Zellen aufscheinen wie im Knochenmark und anderen Organen. Sie sind allerdings meist nur in geringer Zahl und nicht während des ganzen Verlaufes zu beobachten (MULLER und McNAUGHTON, PINEY und RIACH, SCHILLING und WOLLENBERG, SCHULTEN, WALLGREN, ZADEK, DU BOIS u. a.). Mehrmals konnten wir nur im Terminalstadium eine Vermehrung der Plasmazellen in der Blutbahn feststellen. Bei diesen Fällen waren dann immer Herde in der Leber, Milz und Lymphknoten nachweisbar, so daß sie wohl nicht aus dem Knochenmark, das kaum zu einer solchen Ausschwemmung neigt, sondern aus den extramedullären Herden stammen. Wenn die Myelome jetzt auch allgemein als Tumoren aufgefaßt werden, so ist doch mit Rücksicht auf die Stellung der Plasmazellen darauf hinzuweisen, daß in vieler Hinsicht weitgehende Übereinstimmung mit dem Wachstum der Leukämien (gleichfalls als Tumoren gesehen) besteht und sie nicht ohne weiteres mit anderen Neubildungen (Sarkomen) zu vergleichen sind. Die verschiedenen Herde werden als hämatogene Aussaaten aufgefaßt, die zunächst zur diffusen Markdurchsetzung und weiter zur Zellanhäufung in den anderen Organen führen, denn auch die systemgebundene Wucherung sei metastatisch bedingt.

In diesem Zusammenhange muß auch auf die ziemlich seltene plasmacelluläre Leukämie hingewiesen werden, bei der im Knochenmark und in der Blutbahn reichlich Plasmazellen nachweisbar sind. Die autoptische Untersuchung zeigt Plasmazellenherde in der Milz, Leber, in den Lymphknoten und in anderen Organen. Der Unterschied gegenüber den Myelomen ist in der meist reichlichen Ausschwemmung von Plasmazellen in die Blutbahn zu sehen, doch handle es sich nach NAEGELI nur um Spielarten des gleichen Krankheitsgeschehens. Auch ROHR faßt die Plasmazellenleukämie als leukämische Form der Myelome auf und weist darauf hin, daß die Ausschwemmung der Plasmazellen viel seltener vorkomme als die anderer Markzellen, was auf ihre besonderen Eigenschaften zurückzuführen sei. Solche Fälle wurden von ASCHOFF, BECK und McCLEARLY, GLUZINSKY und REICHENSTEIN, HENNING und KEILHACK, HERTZ und MAMROT, GHON und ROMAN, KLIMA, LACHNIT und WALTERSKIRCHEN, LEMAIRE, MALLARMÉ und CANSE, MULLER und McNAUGHTON, OSGOOD und HUNTER, PATEK und CASTLE, PINEY, REITER und FREEMAN u. a. mitgeteilt. JORES und BRUNS führen eine Beobachtung mit 45% Plasmazellen im Blutbild an, bei der auch das Knochenmark mit Plasmazellen durchsetzt war. Sie lehnen aber eine plasmacelluläre Leukämie ab und betonen, daß es sich nur um Reaktionen bei Myelomen oder auch bei lymphatischen Leukämien handle. ROHR bezeichnet das Krankheitsbild der plasmacellulären Leukämie als leukämische Myelomatosis. APTIZ faßt

es im gleichen Sinne als leukämische Plasmocytose auf und führt an, daß die verschiedenen Formen der solitären, multiplen und diffusen Plasmocytome nur eine Reihe von Stadien bedeuten. Die Entwicklung gehe von einer versteckten Primärgeschwulst aus, von der sich zunächst die diffuse Plasmocytose und dann weiter die multiple, vielknotige Form entwickelt. Wenn es nun zur Aussaat der Zellen kommt, wobei außer dem Skelet noch Leber, Milz und andere Organe befallen werden, sprechen wir von leukämischer Plasmocytose. Nach dieser Auffassung wäre also zwischen Myelom und plasmacellulärer Leukämie nur ein gradueller Unterschied. Auffallend ist nur, trotz dieser bestehenden Ähnlichkeit, daß die Plasmazellen bei der plasmacellulären Leukämie fast immer weitgehend gereifte Elemente darstellen, im Gegensatz zu den Myelomen, bei denen sich vorwiegend unreifere Formen finden. Den gleichen Befund konnten auch HENNING und KEILHACK, KLIMA, LACHNIT und WALTERSKIRCHEN erheben. ROHR führt die Einschwemmung der Plasmazelle in die Blutbahn aus den extramedullären Herden auf diese weitgehende Reifung zurück. Mitunter ist die Einordnung des Krankheitsbildes schwer, und SCHULTEN weist darauf hin, daß eine kontinuierliche Reihe vom solitären Myelom zur Plasmazellenleukämie überführt.

Das mikroskopische Bild zweier von uns beobachteter Fälle mit plasmacellulärer Leukämie ließ Infiltrate in der Leber und Milz erkennen, die auf den ersten Blick vollkommen denen einer myeloischen Leukämie glichen. Gerade bei der histologischen Untersuchung dieser Organe drängt sich der Vergleich mit dem Verhalten der anderen Knochenmarkelemente auf, und wir sehen auch hierin eine Stütze für unsere Ansicht, daß wir in den Plasmazellen nicht Abkömmlinge des Reticulums zu sehen haben, sondern eigene Knochenmarkzellen, die zu Krankheitsbildern führen, die alle Merkmale wiedererkennen lassen, die wir bei Wucherungen der myeloischen Zellen zu finden gewohnt sind. Dabei zeigte sich gerade in der Leber, daß nicht nur ausgereifte Plasmazellen, wie sie in den Sternalpunktaten und im Blut nachweisbar waren, das Bild beherrschten, sondern auch reichlich junge Formen vorlagen, die von Myeloblasten kaum zu trennen waren (CHIARI, bei LACHNIT und WALTERSKIRCHEN). Zwischen den unreifen und gereiften Zellen lassen sich auch in den Organschnitten alle Übergänge feststellen (siehe auch APITZ). Das histologische Bild der Leber mit den reichlichen intracapillär nachweisbaren Zellen gleicht weitgehend dem der Myeloblastenleukämien, doch sind die Zellen in den Capillaren nicht uniform, sondern lassen verschiedene Reifungsgrade erkennen.

Auffallend und besonders hervorzuheben sind nun die Veränderungen der Plasmaproteine, wie sie sich besonders bei den Myelomen, aber auch bei den plasmacellulären Leukämien, wenn auch in viel schwächerer Form, nachweisen lassen. Bei der zunehmenden Vermehrung der Plasmazellen im Knochenmark kommt es zu einer starken Erhöhung der Globulinfraktion. Sie kann sich mitunter sogar als Frühsymptom einstellen (GROS und BROCKMANN), wird aber im weiteren Verlaufe ausgeprägter (BANNIK und GREENE, BÖNNIGER, CHESTER, FELLER und FOWLER, GROS, PACKALÍN, PERLZWEIG, DELRUE und GESCHICKTER, REIMANN, WINTROBE und BUELL u. a.). MAGNUS-LEVY hat darauf hingewiesen, daß das myelomkranke Knochenmark neben einer vermehrten Menge Globulin noch zwei andere pathologische Eiweißkörper bilden könne, und zwar den BENCE-

JONESSchen Eiweißkörper und Amyloid. Von BANNIK und GREENE sowie von LUCCHI wurde angegeben, daß zwischen der Hyperproteinämie und BENCE-JONES-Urie insofern ein gegensätzliches Verhalten bestehe, als bei starker Eiweißausscheidung im Harn normale oder sogar subnormale Serumeiweißwerte gefunden werden. Wir konnten dieses Verhalten so weit bestätigen, als bei unseren Fällen mit ausgesprochener Hyperproteinämie trotz sorgfältiger Suche meist keine Ausscheidung von BENCE-JONESSchem Eiweißkörper nachgewiesen wurde. APITZ betont, daß es sich bei der Vermehrung der Globulinfraction wohl kaum um eine Erhöhung der normalen, sondern vielmehr um artlich fremde Eiweißstoffe handeln dürfte, so daß er eher eine Fehlleistung als eine Mehrleistung der Eiweißherzeugung annimmt (siehe SCHUPPLI). Er führt dann aus, daß die Eiweißbildung der Plasmazellen auch an der intracellulären Speicherung von Eiweiß in hyalintropfiger oder in krystallinischer Form nachweisbar ist. Es handle sich dabei aber um Eiweißstoffe, die von den normalen Serumproteinen abzutrennen und deshalb als Paraproteine zu bezeichnen wären. Die schon vorher als Folge der gesteigerten Funktion der Plasmazellen angeführten Veränderungen der Senkungsgeschwindigkeit, des WELTMANNschen Koagulationsbandes und der TAKATA-Reaktion erreichen bei den Myelomen die stärksten überhaupt beobachteten Ausschläge. Wenn nun auch nicht zu bezweifeln ist, daß die mitunter gewaltige Vermehrung der Serumproteine von den Plasmazellen des Knochenmarkes ihren Ursprung nimmt, sind nach APITZ doch keine weiteren Schlüsse auf die normale Eiweißbildung gestattet, denn es sei noch nicht sicher erwiesen, ob die in den Plasmazellen gebildeten Eiweißstoffe wirklich Serumproteine darstellen. Er betont weiter, daß die Plasmazellen keine irgendwie geartete nähere Beziehung zum reticuloendothelialen Gewebe aufweisen und eine Eiweißbildung bei Neubildungen der reticulären Elemente, wenn sie frei von Plasmazellen waren, niemals beobachtet wurde.

Wir glauben nun nach den angeführten Untersuchungen und klinischen Beobachtungen die Annahme einer physiologischen Eiweißbildung in den Plasmazellen als weitgehend gesichert ansehen zu dürfen. Es sprechen keine Befunde dagegen, daß die abgegebenen Proteine wirklich den Bluteiweißkörpern oder zumindest einzelnen Fraktionen entsprechen. Die Plasmazellen behalten ihre Funktion, wenn auch vielleicht in veränderter und abweichender Form, in ihren Neubildungen bei.

# X. Die Oberflächenspannung in Serum und Liquor<sup>1</sup>.

Von

O. KÜNZEL-Leipzig.

Mit 47 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	565
1. Einleitung . . . . .	570
2. Die Theorien der Oberflächenspannung . . . . .	572
3. Die Methodik der Messung der Oberflächenspannung . . . . .	575
4. Die Oberflächenspannung des Wassers und der reinen Lösungen . . . . .	578
5. Die Oberflächenspannung der wichtigsten Serumbestandteile . . . . .	581
a) Wasser und Salze . . . . .	581
b) Albumin . . . . .	581
c) Globulin . . . . .	582
d) Lecithin . . . . .	583
6. Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf Serum und Serumbestandteile . . . . .	583
a) Eiweißfraktionen . . . . .	586
b) Lipoide . . . . .	588
7. Untersuchungen der monomolekularen Schicht des Serums und seiner Bestandteile . . . . .	591
8. Die Einwirkung der Temperatur auf die Oberflächenspannung . . . . .	598
9. Mechanische Beeinflussung . . . . .	602
10. Die Oberflächenaktivität der wasserlöslichen Vitamine . . . . .	602
11. Die Oberflächenspannung des Liquors . . . . .	609
12. Die Oberflächenspannung des Serums . . . . .	625
13. Pufferungsfähigkeit des Serums . . . . .	640
a) Zeitkurven . . . . .	642
b) Belastung mit Natrium-Oleat und Verdünnungsreihen . . . . .	643
c) Abgestufte Belastung . . . . .	644
d) Belastungen mit feststehenden Eiweißwerten . . . . .	650
14. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung krebserzeugender Substanzen auf das Serum . . . . .	652

## Literatur.

- ADLERSBERG: Die Oberflächenspannung der Körperflüssigkeiten bei normalen und pathologischen Zuständen. Wien. klin. Wschr. **38** (1925).  
— u. SINGER: Oberflächenspannungsstudien III. Z. exper. Med. **46** (1925).  
— u. SUGAR: Oberflächenspannungsstudien I. Z. exper. Med. **46** (1925).  
ASCOLI: Die Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten. Erg. inn. Med. **25** (1924).  
— Die Spezifität der Meiostagminreaktion. Münch. med. Wschr. **57** (1910).  
— u. IZAR: Meiostagminreaktion bei Typhus, Tuberkulose usw. Münch. med. Wschr. **57** (1910).  
BABES: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **20** (1931).

<sup>1</sup> Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. BÜRGER).

- BAKKER: Handb. d. Experimentalphysik v. WIEN u. HARMS **6**. Leipzig.  
— Capillarität und Oberflächenspannung. Leipzig 1928.
- BAUER: Gesetzmäßigkeiten der Oberflächenspannungsänderung nach Inaktivierung. Biochem. Z. **138** (1923).  
— Entstehungsbedingungen des Carcinoms. I. u. II. Z. Krebsforsch. **20** (1923); **29** (1929).  
— Physikalische Voraussetzungen der hysteret. Veränderungen. Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **101** (1924).  
— Weitere Erfahrungen mit cancerogenen Stoffen. Arch. klin. Chir. **193** (1937).  
— u. LASNITZKI: Oberflächenspannung und Metastasenhäufigkeit. Klin. Wschr. **1925 I**.
- BECKMANN: Ist die Oberflächenspannung des Blutes eine konstante Größe? Klin. Wschr. **1926 I**.
- BENNHOLD: Erg. inn. Med. **42** (1932).  
— Med. Kolloidlehre. Herausgeg. v. LICHTWITZ, LIESEGANG u. SPIRO. Dresden u. Leipzig 1932/33.
- BLUMENTHAL: Diagnostische Verwertbarkeit und Theorie der Meiostagminreaktion. Z. Immun.forsch. **24** (1915).
- BOTAZZI: Azione della temperatura sui tessuti e sui loro componenti colloidal. Atti Accad. naz. Lincei **6** (1925).  
— u. DE CARO: Sulle variazioni della resistenza elettrica dei muscoli causate da diversi agenti fisici et chimici. Atti Accad. naz. Lincei **6** (1925).  
— — Ancora sulle variazioni della resistenza electrica dei muscoli causate da soluzioni aventi diverso valore di  $p_H$ . Atti Accad. naz. Lincei **6** (1925).
- BRINKMANN: Resistance osmotique et phosphatides du sang. Arch. néerl. Physiol. **7** (1922).  
— u. VAN DAM: Permeabilität der roten Blutkörperchen für Traubenzucker. Biochem. Z. **108** (1920).  
— — Eine einfache und schnelle Methode zur Bestimmung der Oberflächenspannung. Münch. med. Wschr. **1921 II**.  
— u. VAN DE VELDE: Nachweis einer momentanen Zunahme von capillaraktiven Substanzen des Kaninchenblutes unmittelbar nach direktem oder indirektem Vagusreiz. Pflügers Arch. **207** (1925).  
— — Lypolytische Theorie der Hämolyse. Biochem. Z. **155** (1925).  
— u. SZENT GYÖRGYI: Wirkung capillaraktiver Stoffe auf die Permeabilität von Kolloidmembranen. Biochem. Z. **139** (1923).
- BUGLIA: Veränderungen der Oberflächenspannung des Blutserums unter Einfluß von verschiedenen Elektrolyten. Biochem. Z. **11** (1908); **36** (1911).
- BÜRGER: Der Cholesterinhaushalt beim Menschen. Erg. inn. Med. **34** (1928).
- DE CARO: Il punto isoelettrico della mioproteina e il potere regolatore dell succo muscolare. Atti Accad. naz. Lincei **9** (1929).  
— Tensione superficiale di soluzione di gelatina a diversa concentrazione degli idrogenioni. Atti Accad. naz. Lincei **9** (1929).  
— Peso molecolare della mioproteina (determinato) col metodo della tensione superficiale secondo Lecompe du Nouy. Atti Accad. naz. Lincei **9** (1929).
- CATORETTI u. MICHELI: Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten. Münch. med. Wschr. **1910 II**.
- CHOCHLOV: Ref. in: Z. Krebsforsch. **29** (1929).
- COOK: Chemistry and biological properties of the carcinogenic substances. Erg. d. Vitam.- u. Horm.-Forsch. **38** (1938).
- DATTNER: Moderne Therapie der Neurosyphilis. Wien: Maurich-Verlag 1933.
- DEBYE: Neuere Forschung über den Bau der Moleküle. I. Physik. Z. **21** (1920).  
— Neuere Forschung über den Bau der Moleküle. II. Physik. Z. **22** (1921).
- DEGKWITZ: Lipoide und Ionen. Dresden u. Leipzig: Steinkopff 1933.  
— Lipoidantagonismen. Erg. Physiol. **32** (1931).
- DEMME: Die Liquordiagnostik. Lehmann-Verlag 1935.
- DOMAGK: Experimentell erzeugte Lebercirrhose beim Kaninchen. Z. Krebsforsch. **29** (1929).
- DONNAN: Natur der Seifenemulsionen. Z. physik. Chem. **31** (1899).
- DYNSCHITZ: Über einige physikalisch-chemische Eigenschaften des Blutserums bei experimenteller Anämie. Z. exper. Med. **69** (1930).
- ESKUCHEN: Neue deutsche Klinik **6** (1930).

- ESKUCHEN u. LIKINT: Einzelbeiträge zur normalen und pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis. Dtsch. med. Wschr. **53** (1927).
- FREUNDLICH: Capillarchemie. Leipzig 1930.
- GIBBS, J. W.: Thermodynamische Studien. Leipzig 1892.
- GABBE u. SIMCHOWITZ: Oberflächenspannung des Blutserums und Blutplasmas. Z. exper. Med. **41** (1924).
- GRAFE u. MAGISTRIS: Zusammenhang zwischen Vitaminwirkung und Oberflächenaktivität der Phosphatide. Biochem. Z. **177** (1926).
- HAHN: Kolloidbiologische Studien zur Oberflächenaktivität und Vitaminwirkung. Pflügers Arch. **208** (1925).
- Zur Kolloidchemie des Vitaminproblems. Kolloid-Z. **36** (1925).
- Über die Einwirkung oberflächenaktiver Substanzen auf die Wachstumsformen des Soor neonatorum zur kolloidbiologischen Theorie der wasserlöslichen Vitamine. Kolloid-Z. **40** (1926).
- Vitaminwirkung und Oberflächenaktivität. Biochem. Z. **222** (1930).
- HARKINS: Kolloid. Symposion. Monograph. 1925.
- and CHENG: Orientation of mols in surfaces cohesion, adhesion, tensile strength, tensile energy, native surface energy, interfacial tension a. mol. atraktion. J. amer. chem. Soc. **43** (1921).
- and HUMPHREY: Drop wt. method for detn. of surface tension. J. amer. chem. Soc. **38** (1915).
- and EWING: High pressure due to adsorption and the density and vol. relations of char- coal. J. amer. chem. Soc. **39** (1915).
- and BROWN: Detn. of surface tension (free surface tension) and the wt. of falling drops- surface tension of water and benzene by the capillary height method. J. amer. chem. Soc. **41** (1919).
- and KING: Elektromagnetic hypothesis of the kinetics of heterogeneous equil., the structure of liquids and cohesion. J. amer. chem. Soc. **41** (1919).
- HERCK: Oberflächenspannung in der Biologie und Medizin. Dresden: Steinkopff 1934.
- Zusammenhang zwischen Wasserstoffionenkonzentration, Oberflächenspannung und Wachstumsgeschwindigkeit. Protoplasma (Berl.) **5** (1928).
- Photocapillare Reaktion der Pflanzenphosphatide. Biochem. Z. **198** (1928).
- Roussarkom. Z. Krebsforsch. **32** (1930).
- Monomolekulare Schichten bei Eiweißkörpern. Kolloid-Z. **56** (1931).
- IZAR: Die Natur der Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten. Z. Immun.forsch. **21** (1914).
- KAFKA: Theorie und Technik der Liquoruntersuchung. Handb. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten **17**. Berlin: Julius Springer 1929.
- Die Cerebrospinalflüssigkeit. Leipzig u. Wien: Deutike-Verlag 1930.
- Handb. d. biol. Arbeitsmethoden. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1933.
- Funktionengenetische Liquoranalysen. Z. Neur. **135** (1931); **140** (1932); **146** (1932).
- Liquor bei kongenitaler Syphilis funktionell-genetisch betrachtet. Arch. f. Psychiatr. **101** (1934).
- KAGAN: Oberflächenspannung in Extrakten aus malignen Tumoren. Z. Krebsforsch. **21** (1924).
- KAUNITZ u. KENT: Über die klinische Bedeutung von Veränderungen der Oberflächenspannung des Blutes. Z. klin. Med. **131** (1937).
- KELLER: Neuere zur Liquordiagnose. (Eine Mikro- und Schnellmethode zur Bestimmung der Eiweißreaktion.) Münch. med. Wschr. **1933**, Nr 36, 1418.
- u. KÜNZEL: Untersuchungen der Oberflächenspannung im normalen und pathologischen Liquor cerebrospinalis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **143** (1937); **148** (1939).
- — Über die Oberflächenaktivität der wasserlöslichen Vitamine. Z. exper. Med. **103** (1938).
- — Untersuchungen der Oberflächenspannung im normalen und pathologischen Serum. II u. III. Z. klin. Med. **134** (1938); **136** (1939).
- KELLING: Die Brauchbarkeit verschiedener Organextrakte für die Ascolische Meiostagminreaktion bei Krebserkrankungen. Wien. klin. Wschr. **1911 II**.
- KISCH: Die Messung der Oberflächenspannung als physiologische und klinische Methode. Münch. med. Wschr. **1921 II**.

- KISCH u. REMERTZ: Oberflächenspannung des Serums und Liquor cerebrospinalis bei Mensch und Tier. *Münch. med. Wschr.* **1914 II**.
- — Capillarimetrische Untersuchungen am Serum und Liquor cerebrospinalis. *Internat. Z. physik.-chem. Biol.* **1914**.
- KOPACZEWSKY: Eine frühzeitige Diagnose der Neubildungen. *Z. Krebsforsch.* **42** (1935).
- Theorie et pratique d. Coll. en biol. et en med. Paris 1923.
- KÖTTGEN: Zur Physiologie des Alters. *Z. exper. Med.* **98** (1936).
- KRAJEWSKY u. WVEDENSKY: Die Oberflächenaktivität der Gallensäuren. *Biochem. Z.* **191** (1927).
- KRÜGER: Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten. *Z. Biol.* **141** (1923).
- KÜNZEL: Untersuchung der Oberflächenspannung im normalen und pathologischen Liquor. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **139** (1936).
- Über die Oberflächenaktivität der Vitamine. *Z. exper. Med.* **103** (1938).
- Untersuchungen der Oberflächenspannung im normalen und pathologischen Serum. I.—IV. *Z. klin. Med.* **133** (1938); **134** (1938); **136**, 507 (1939); **136**, 631 (1939).
- Behandlung der Meningitis epidemica mit Spülungen. *Dtsch. med. Wschr.* **139 I**.
- KÜRTE: Die Gerinnung des Blutes. *Klin. Wschr.* **1937 II**.
- KYLIN: Studien über die Ödemausschwemmung. *Z. klin. Med.* **113** (1930).
- Studien über den kolloidosmotischen Druck. *Z. exper. Med.* **72** (1931); **77** (1931).
- LANGMUIR: Dissociation of H into atoms, mechanism of the reaction constitution a. fundamental properties of solids and liquids. *J. amer. chem. Soc.* **38** (1916).
- Constitution a. fundamental properties of solids and liquids. *J. amer. chem. Soc.* **39** (1917).
- LASNITZKI u. BAUER: Oberflächenspannung und Metastasenhäufigkeit. *Klin. Wschr.* **1925 I**.
- u. FARMER-LOEB: Untersuchungen über die Adsorption an hydrophile Kolloide. *Biochem. Z.* **146** (1923).
- LAUBER: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der therapeutischen Wirkung carcinogener Kohlenwasserstoffe in der Behandlung des Krebses. *Z. exper. Med.* **105** (1939).
- LENARD: Über die Schwingungen fallender Tropfen. *Ann. Physik* **30** (1887).
- Oberflächenspannungsmessung nach der Abreißmethode und Oberflächenspannung des Wassers. *Ann. Physik* **74** (1924).
- Oberflächenspannungsmessungen. *Wied. Ann.* **38** (1887).
- LIEBOLD: Ein einfaches Verfahren zur Eiweißbestimmung im Liquor cerebrospinalis. *Inaug.-Diss. Leipzig* 1934.
- LOEB-FARMER: Elektrodialyse. *Biochem. Z.* **136** (1923).
- — — Wesen der Meiostagminreaktion. *Biochem. Z.* **146** (1924).
- LOEB, J.: Proteins and the theory of colloidal behavior. New York 1922.
- LOUROS u. GAESSLER: Über den allgemeinen Stoffwechsel bei Uteruscarcinomen. *Z. Krebsforsch.* **28** (1929).
- MAGISTRIS: Lipide mit besonderer Berücksichtigung der neueren Ergebnisse der Lipidforschung. *Erg. Physiol.* **31** (1931).
- MERTENS: Beobachtungen an Teertieren. *Z. Krebsforsch.* **20** (1923); **29** (1929).
- MEYER, ROB.: *Arch. exper. Path.* **42** (1899).
- MICHAELIS: Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin 1914.
- *Praktikum der phys. Chemie.* Berlin 1931.
- DU NOUY: *Équilibres superficiels des solutions colloïdales.* Paris 1929.
- OKUNEFF: Oberflächenaktivität des Farbstoffes Trypanblau an verschiedenen Grenzflächen. *Biochem. Z.* **187** (1927).
- OSTWALD, WO.: Über die Änderung physikalisch-chemischer Eigenschaften im Übergangsbereich zwischen kolloiden und molekulardispersen Systemen. *Kolloid-Z.* **49** (1929).
- Osmose und Solvatation disperser Systeme. *Z. physik. Chem.* **159** (1932).
- PAULY u. RONA: Physikalische Zustandsänderungen der Kolloide. *Beitr. Chem. Physiol. Path.* **2** (1902).
- PFLÜGER: Beiträge zur Lehre von der Respiration. *Pflügers Arch.* **10** (1875).
- PINES u. JOFFE: Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen (SR.) und Oberflächenspannung. *Biochem. Z.* **211** (1929).
- PLAUT u. PRUCKNER: Zur Bestimmung des Cholesterins im Liquor cerebrospinalis. *Z. Neur.* **154** (1935).

- PLAUT u. RUDY: Cholesteringehalt des Liquor cerebrospinalis. Beziehungen zwischen Blut und Liquor. *Z. Neur.* **146** (1933).
- PORGES u. NEUGEBAUER: Physikalisch-chemische Untersuchungen über Lecithin und Cholesterin. *Biochem. Z.* **1907**.
- RABINER: Ref. in: *Z. Krebsforsch.* **29** (1929).
- RALEIGH: On the capillary phenomena of Jets. *Proc. roy. Soc. Lond.* **29** (1879).
- REHBINDER: Messungen der Temperaturabhängigkeit der Oberflächenenergie von Lösungen und biologischen Flüssigkeiten für die Bewertung der Oberflächenaktivität gelöster Stoffe. *Biochem. Z.* **187** (1927).
- Abhängigkeit der Oberflächenaktivität und der Oberflächenspannung der Lösungen von der Temperatur und Konzentration. I. *Z. physik. Chem.* **111** (1924).
- REMESOW: Physikalisch-chemische Untersuchungen über den kolloidalen Zustand des Cholesterins, Cholesterinester und Lecithins. *Biochem. Z.* **218** (1930); **288** (1936).
- ROFFO: Cholesteringehalt des Liquors. I. *Bol. Inst. Med. exper. Canc. Buenos Aires* **3** (1927).
- u. DEGIORGI: Cholesteringehalt des Liquors. II. *Bol. Inst. Med. exper. Canc. Buenos Aires* **4** (1928).
- RONA u. DEUTSCH: Untersuchungen über Cholesterin und Lecithinsuspensionen. *Biochem. Z.* **171** (1926).
- SAMSON: *Erg. inn. Med.* **41** (1931).
- SAITSCHENKO: Altersveränderungen der Oberflächenspannung des Blutserums. (Ein Beitrag zur Frage der Altersdisposition für Krebs.) *Biochem. Z.* **219** (1930).
- Ref. in: *Z. Krebsforsch.* **1930**.
- SAUER: Die Oberflächenspannung des Blutserums unter normalen und pathologischen Bedingungen, besonders bei der Lungentuberkulose. *Biochem. Z.* **168** (1926).
- Die Oberflächenspannung des Serums. *Z. Immun.forsch.* **72** (1924); **73** (1925).
- SCHMITT: Kolloidreaktionen von Rückenmarksflüssigkeiten. Dresden u. Leipzig: Steinkopff 1932.
- SALOWIEV: Die Oberflächenspannung des Serums Gravidar und Krebskranker. *Z. Krebsforsch.* **22** (1925).
- SÖRENSEN: *Proteins.* New York 1925.
- STAMMLER: Tumorreaktionen mit besonderer Berücksichtigung der Meistagminreaktion. *Münch. med. Wschr.* **1911**.
- STEPP: Fütterung mit lipoidfreier Nahrung. *Biochem. Z.* **22** (1909).
- STERN: Sensibilisierung mit lipoidfreier Nahrung. *Biochem. Z.* **187** (1927); **218** (1930).
- Klinische Bedeutung des Cholesterins in der Galle und im Blutserum. *Arch. exper. Path.* **112** (1926).
- THEORELL: Studien über Plasmalipoide des Blutes. *Biochem. Z.* **223** (1930).
- TOMANEK: Ref. in: *Ber. Physiol.* **57** (1931).
- TOMINAGA: Bestimmung der Oberflächenspannung biologischer Flüssigkeiten mit der Torsionswaage. I. u. II. *Biochem. Z.* **140** (1923); **141** (1923).
- TRAUBE: Capillaranalysen. Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden **5 II**. Berlin u. Wien 1912.
- Die Bedeutung der Oberflächenspannung im Organismus. *Pflügers Arch.* **105** (1904).
- Carcinom, Pflanzenwachstum, Oberflächenspannung und Permeabilität. *Z. Krebsforsch.* **28** (1929).
- u. BLUMENTHAL: Oberflächendruck und ihre Bedeutung in der klinischen Medizin. *Z. exper. Path.* **220** (1905).
- VOGT: Das Cholesterin im Liquor cerebrospinalis und seine Beziehungen zu anderen Liquorbefunden. *Inaug.-Diss.* Leipzig 1936.
- WALTER: Ergebnisse der Liquorforschung. *Arch. f. Psychiatr.* **101** (1934).
- WATERMANN: Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Carcinom. *Biochem. Z.* **133** (1922).
- WEIGELT: Regelmäßige Unterschiede in der Zusammensetzung des Liquors an verschiedenen Stellen des Subarachnoidalraumes. *Münch. med. Wschr.* **68** (1921).
- WVEDENSKY: Oberflächenenergie einiger physiologischer Flüssigkeiten. *Biochem. Z.* **188** (1927).
- ZUNZ: Recherches sur les Modifications de la Tension superficielle dynamique du Plasma et du Serum. *Erg. Physiol.* **24** (1925).

## 1. Einleitung.

Seit mehreren Jahrzehnten steht das Studium der Säfte, die namentlich in chemischer Beziehung weitgehend erforscht wurden, im Vordergrund des Interesses. Dabei trat im Lauf der Zeit eine weitgehende Wandlung in der Anschauung über die Wichtigkeit der einzelnen Bestandteile ein. PFLÜGER war noch der Ansicht, daß hauptsächlich dem lebenden Eiweiß im Zellgeschehen eine aktive Rolle zuzuschreiben sei, während die Bedeutung der Kohlehydrate weitgehend in den Hintergrund trete und die Fette nur grobmechanische Funktion hätten. Allmählich kam es aber zu einer Verschiebung der Anschauungen, und die Bedeutung der Lipoide wurde immer mehr in den Vordergrund gerückt. Besonders durch die Permeabilitätstheorie von OVERTON, die das Eindringungsvermögen verschiedener Stoffe in die Zelle von ihrer Fettlöslichkeit abhängig macht, rückten die Fette und fettähnlichen Stoffe in eine gleichrangige Stellung wie die Eiweißkörper und Kohlehydrate. Die Wichtigkeit der Lipoide wurde noch weiter betont durch die Narkosetheorie von MEYER, die besagt, daß die narkotische Kraft einzelner Stoffe in einem direkten Verhältnis mit ihrer Fettlöslichkeit steht. Als logische Folgerung wurde dann von diesen Autoren eine fettähnliche Zellhülle angenommen, und damit war den Fetten eine fundamentale Aufgabe im Zellgeschehen zugeteilt.

In neuerer Zeit erklärten HOPKINS, STEPP u. a. die Zellipoide als spezifische, lebende Substanz im Zellstoffwechsel, die eine maßgebliche Rolle im Leben des einzelnen Organismus spielen und für den normalen Ablauf des Lebens unerlässlich und durch keine anderen Stoffe ersetzbar sind.

Das weitere Studium der Lipoide ergab nun, daß diese zum Teil im lebenden Organismus Wirkungen zeigen, die nicht mehr mit chemischen Reaktionen erklärt werden können. Es muß sich um Vorgänge handeln, die sich auf einer anderen Ebene abspielen. Bei den Vitaminen sind die wirksamen Mengen so klein, daß es schon aus quantitativen Gründen unmöglich erscheint, daß ihre Wirkung durch chemischen Um- oder Abbau der wirksamen Substanzen erzielt werden kann. Ähnliche Schwierigkeiten ergeben sich beim Studium des Cholesterins. Bei ihm ist es weniger die rein quantitative Überlegung, die zu einer Ablehnung der chemischen Auffassung führen mußte, als die Tatsache, daß das Cholesterinmolekül chemisch außerordentlich schwer angreifbar ist, so daß es heute überhaupt fraglich erscheint, ob der lebende Organismus die Möglichkeit besitzt, das Cholesterin chemisch zu verändern. Bei der gefundenen Zellkonzentration dieses Stoffes muß aber angenommen werden, daß er als wichtiger Zellbaustein in Betracht kommt und wahrscheinlich auch Stoffwechselfunktionen besitzt. Dieser Ansicht waren auch schon OVERTON und MEYER, die das Cholesterin als physikalisches Lösungsmittel in der Zellgrenzschicht betrachteten.

Damit ergeben sich zwei grundlegende Fragestellungen:

1. Die physikalische Frage: Wirken einzelne Serumbestandteile durch ihre Gegenwart auf ihre Umgebung und auf die Struktur der Zellen, die sie umspülen, und was hat diese Tatsache für praktische und theoretische Konsequenzen?
2. Die chemische Frage: Aus welchem Bestandteil besteht das Serum und was für Resultate ergeben chemische Reaktionen?

Die chemische Ansicht erwartet also eine Funktion nur durch Auf-, Um- oder Abbau der Serumbestandteile, während die physikalisch-chemische Be-

trachtungsweise die Kräfte, die die Moleküle der gleichen oder verschiedenen Stoffarten aufeinander ausüben, ohne sich dabei chemisch zu verändern, zu ergründen sucht.

Daß beide Betrachtungsweisen wichtig sind, braucht nicht besonders betont zu werden, aber ebenso sicher ist, daß die chemische Betrachtungsweise allein nicht genügt, was schon aus dem Studium der Narkose hervorgeht.

Es mußte nun gezeigt werden, ob chemisch schwer angreifbare Substanzen, die zelleigen sind und denen als weitere Eigenschaft noch die Wasserlöslichkeit fehlt, in physiologischen Konzentrationen und Zustandsformen die Funktion von lebenden Zellen meßbar beeinflussen können. Daraus könnte dann geschlossen werden, daß diese Zellbestandteile wesentliche unersetzbare physikalische Funktionen auslösen. Tatsächlich kann das Cholesterin an lebenden Einzelzellen Wirkungen entfalten, die nicht schwächer sind und nicht weniger lebenswichtig als die chemischen. Es muß dabei noch darauf geachtet werden, daß diese Stoffe ihre Wirkung nicht spontan entfalten können, sondern daß sie erst in eine wirksame Zustandsform gebracht werden müssen. Das Cholesterin kann, in geringer Konzentration und wirksamer Zustandsform an die Zelle herangebracht, nach DECKWITZ tödlich wirken.

Mit der Annahme, daß gewisse physiologische Wirkungen von Serumbestandteilen auf ihre physikalischen Eigenschaften zurückgeführt werden müssen, ist das Ziel nachstehender Untersuchungen gekennzeichnet. Der nächste Schritt ist nun, sich für eine Methode zu entscheiden, mit der diese Wirkung nachgewiesen werden soll. Dabei ergibt sich als relativ einfache Methode die Messung der Grenzflächenspannung. Die Grenzflächenspannung ist Ausdruck der physikalischen Wirkung verschiedenartiger und gleicher Moleküle aufeinander, und zwar sind es die anziehenden und abstoßenden Kräfte, die dabei eine Rolle spielen. Vorauszuschicken ist, daß die physikalische Wirkung von Substanzgemischen wie Protoplasma oder Serum bestimmt wird durch die Art der räumlichen Anordnung und Strukturierung verschiedener Elementarteile und durch den Grad ihrer gegenseitigen Anziehungen oder Abstoßungen. In einem so verschiedenartigen System mit ineinander unlöslichen, aber untereinander fein verteilten und in gegenseitigem innigem Kontakt stehenden Phasen wie Protoplasma oder Serum sind aber Gleichgewichte und eine strukturelle Beständigkeit nur möglich, wenn die zwischen den Molekülen gleicher Art herrschenden und die an den Phasen grenzenden wirksamen intermolekularen Kräfte im Gleichgewicht stehen. Eine Veränderung in dieser Struktur kann meßbare Unterschiede und Veränderungen in der Grenzflächenspannung geben.

Vorauszuschicken wäre noch, daß neben der Größe des Moleküls und der übermolekularen Aggregate auch ihre Gestalt ein wesentlicher Faktor für ihre physikalische Aktivität sind. Es hat sich nämlich gezeigt, daß bei gleichen Molekülvolumen solche Moleküle am wirksamsten sind, deren Gestalt am unsymmetrischsten ist. Es steigt also mit dem Grad der Anisodiametrie ihr Einfluß auf die Grenzflächenstruktur und Phasengleichgewichte.

Es soll nun im einzelnen von den Kräften die Rede sein, die zwischen gleich- und verschiedenartigen Molekülen wirksam sind und die Struktur der Stoffgemische bedingen. In einem polyphasischen System wie das Serum, das aus Wasser, Protein, Kohlehydraten, Lipoiden und Mineralien besteht, müssen die

intermolekularen Kräfte, die in und zwischen den Phasen wirksam sind, in einem Phasengleichgewicht stehen. Dieses Phasengleichgewicht ist abhängig von der Höhe der Kohäsionen, die zwischen den Molekülen dieses Stoffes herrschen (BLUMENTHAL). Die Stärke der Anziehung, die ein Lösungsmittel auf diese Stoffe ausübt, hängt davon ab, ob es sich um Einzelmoleküle handelt (echt gelöst) oder ob Molekülaggregate in das betreffende Lösungsmittel übergehen (kolloide Lösung). Wie schon oben erwähnt, spielt bei der Oberflächenwirkung die Gestalt und Größe der Einzelteilchen eine besondere Rolle, und zwar so, daß mit Zunahme der Größe und Unregelmäßigkeit der Gestalt die Oberflächenaktivität steigt. Daher sind die kolloiden Lösungen von hoher Wirksamkeit.

Im Serum kommen nun sicher Kolloide vor, dabei ist jedes kolloidale Teilchen als eine Phase zu betrachten, da es gegenüber des Lösungsmittels eine scharf definierte Grenzfläche besitzt. An den Grenzflächen entstehen aber Energien, der Energiegehalt ist darauf zurückzuführen, daß es durch das Hinströmen zum Minimum zu einer Arbeitsleistung der einzelnen Moleküle kommt, die uns meßbar ist.

Diese Arbeitsleistung ist durch die Grenzflächenspannung in Zahlen ausdrückbar. Es handelt sich also um neue chemisch-physikalische Probleme, die einerseits die Oberflächenstruktur betreffen, andererseits sind es solche Probleme, die sich mit den an ihrer Oberfläche abspielenden Reaktionen beschäftigen. Die Messung der Grenzflächenspannung an der Phase Flüssigkeit:Luft ist nicht anders als die Messung der Grenzflächenspannung zwischen diesen beiden. Es muß aber gleich betont werden, daß die Grenzflächenspannung an den Phasengrenzen Flüssigkeit:Flüssigkeit, wie sie zwischen Protoplasma und Serum in der Regel vorhanden sind, nicht mit der zwischen Flüssigkeit:Gas vergleichbar sind. Es ist jedoch nicht möglich, Grenzflächenspannungen an der Phase Serum: Zelle zu untersuchen, sondern wir müssen uns damit behelfen, Säfte zu entnehmen und zu sehen, ob ihre Spannung zu einer gasförmigen Phase, in unserem Falle Luft, irgendwie durch Vorgänge im Körper verändert worden ist, und außerdem feststellen, ob diese Veränderungen gewisse Gesetzmäßigkeiten bei bestimmten Krankheiten zeigen. Dabei muß angenommen werden, daß diese gemessenen Werte von normalen und pathologischen Säften als ein Resultat des chemisch-physikalischen Ausgleichs zwischen verschiedenartigen Kolloidsystemen anzusehen ist. Rückschließend kann dann gesagt werden, daß aus einer Strukturänderung auf eine gleichzeitige Funktionsänderung der Systeme geschlossen werden kann, da die Funktion eines kolloiden Systems direkte Folge seiner chemisch-physikalischen Struktur ist. Nimmt man nun die Zelle, also ein biologisches System, an und die umspülenden Säfte als ein anderes, so kommt es an den Grenzen zu Reaktionen, die im Austausch von physikalisch-chemischen Energien bestehen. Maßstab der erfolgten Reaktion ist der erreichte Energienzustand, der durch bestimmte physikalische Methoden, in unserem Fall die Grenzflächenspannung, bestimmbar ist.

## 2. Die Theorien der Grenzflächenspannung.

Die älteste Theorie, die viel Beachtung fand und die viele Erscheinungen der Oberflächenaktivität erklärt, wenn sie auch heute nicht mehr völlig befriedigen kann, stammt von VAN DER WAALS und BAKKER, sie wird die „thermo-

*dynamische Theorie*“ genannt. Die Theorie besagt, daß die Materie aus Molekülen besteht, die sich in unaufhörlicher Bewegung befinden, sobald sich die Temperaturen über dem absoluten Nullpunkt bewegen. Nach BAKKER ist die Bewegung um so stärker, je weiter sich die Temperatur vom absoluten Nullpunkt entfernt, und zwar ist die Temperatur dem Quadrat der Geschwindigkeiten proportional. Damit wären die 3 Aggregatzustände lediglich Ausdruck der verschiedenen Molekülbewegungen und ihre Abhängigkeit von der Temperatur gegeben.

In Gasen ist nach diesen Autoren die gegenseitige Beeinflussung der Moleküle sehr gering, ihre Bewegungen sind völlig ungeordnet, so daß es zu Rotationsbewegungen und Zusammenstößen kommt. Der Druck, den das Gas auf eine angenehme Wand ausübt, wäre dann der Zahl der einzelnen Molekülstöße direkt proportional. Verdünnt man nun die Gase bis zu einem gewissen Grade, so daß die Annahme berechtigt erscheint, daß eine gegenseitige Beeinflussung der Moleküle nach Lage der Dinge praktisch nicht mehr zu berücksichtigen wäre, so könnte damit die reine kinetische Energie der Moleküle bestimmt werden.

Im Gegensatz dazu spielt bei dem festen Körper die potentielle Energie eine dominierende Rolle. Hier stehen die Einzelmoleküle in einem sehr regen Kräfteaustausch zueinander, daher kann es nur zu beschränkten, pendelartigen Bewegungen kommen, die sich gegenseitig stark beeinflussen und abbremsen. Das Wichtigste dabei ist, daß nur ein Teil davon kinetische Energie, der andere aber potentielle Energie ist.

Die Flüssigkeiten stehen zwischen beiden Extremen, die Bewegungen sind freier als bei den festen Körpern, jedoch geringer als bei den gasförmigen. Die Einzelmoleküle bleiben im Wirkungsbereich der anderen Moleküle, und Zusammenstöße dürften damit häufiger sein. Jedoch ist durch die gegenseitige Beeinflussung die Grenzfläche genau definiert. Aus den Ausführungen ergibt sich, daß auch hier potentielle wie kinetische Energie im Spiele ist, der Energieüberschuß an den Grenzflächen ist jedoch rein potentiell.

LANGMUIR und HARKINS versuchten nun, die Beobachtungen obenstehender Autoren noch weiter auszubauen und mit ins einzelne gehenden Feststellungen zu belegen. Das führte zur Aufstellung der *chemischen Theorie*. Das Wichtigste und grundsätzlich Neue an ihrer Lehre ist, daß die Grenzflächenwirkung nicht mehr auf das Gesamtmolekül, sondern auf Molekülbestandteile bezogen wird. Von ihnen wurde dann besonders die Ungleichheit (Anisodiametrie) der Moleküle als Hauptfaktor festgestellt und eingesetzt. Nach HARKINS haben einzelne Molekülbestandteile nach außen in verschiedener Richtung völlig verschiedene Wirkungen. Ihre Einflüsse auf andere Moleküle betrafen damit wiederum nicht das Gesamtmolekül, sondern nur Teile desselben, die beeinflußt und sogar verändert werden können. Auf diese Weise käme es auf Umwegen doch zu einer Änderung des Gesamtmoleküls, und sie hätten damit ordnenden und richtenden Einfluß auf die Massenteilchen. LANGMUIR konnte dabei beweisen, daß mit der Anisodiametrie die Vielfältigkeit des Einflusses steigt. Er nimmt noch weiter an, daß organische Stoffe, wie sie im Serum und Liquor vorkommen, sehr unsymmetrische und langgestreckte Gebilde sind. Sie führen daher die Grenzflächenspannung auf eine Orientierung der Moleküle in die Grenzfläche zurück.

Der Energieüberschuß, der dann meßbar ist, ist Ausdruck von chemischen Nebenvalenzen, die ungesättigt sind und in die angrenzende Phase hineinragen.

Diese Behauptung geht auf folgende Beobachtung zurück: Wird eine dünne Ölschicht über Wasser hergestellt, so wird die Oberflächenspannung des Wassers herabgesetzt. Dabei sind Beziehungen zwischen der Dicke der Ölschicht und der Größe der Spannungssenkung feststellbar. Es wird aber weiter gefunden, daß sich die Spannungsänderung nicht gleichmäßig vollzieht, sondern bei einer gewissen Schichtdicke plötzlich auftritt, die Schichtdicke entspricht einer ziemlich hohen Verdünnung. Ist die Konzentration höher, so nähert sich die Spannung der des reinen Öles. Die kritische Dicke ist für jeden Stoff bestimmt und ist nach anderen Feststellungen nur dann nachzuweisen, wenn sie mindestens *einer* zusammenhängenden Schicht von Ölmolekülen entspricht.

LANGMUIR ging nun der Frage nach, im einzelnen festzustellen, warum es stets zu einer spontanen Bildung von monomolekularen Ölfilmen auf Wasser kommt. Er nimmt nach seiner Untersuchung an, daß die Bildung von monomolekularen Schichten auf die anziehenden Kräfte zwischen Wasser und Ölsäure zurückzuführen sind. Würden sich aber die anziehenden Kräfte auf das Gesamtmolekül erstrecken, so dürfte es nicht zu einer Ausbreitung auf dem Wasser, sondern zu einer Lösung der Ölsäure im Wasser kommen. Nach LANGMUIR können wir uns daher die Bildung eines Ölfilmes nur so vorstellen, daß ein Teil des Fettsäuremoleküls, das durch Molekülbewegung an den Rand der Schicht, also in die Nähe des Wassers kommt, vom Wasser angezogen wird. Der andere Teil dagegen wird von den Fettmolekülen festgehalten, so daß ein Eintauchen des Gesamtmoleküls unmöglich wird. Es müssen demnach zwischen den verschiedenen Teilen des Ölsäuremoleküls verschieden starke Kräfte herrschen, und zwar so, daß zwischen den Teilen, die außerhalb des Wassers sind, die zusammenhaltenden Kräfte größer als die Anziehungskraft des Wassers ist. Nach LANGMUIR ist nun der vom Wasser angezogene Molekülteil der Fettsäure die COOH-Gruppe. Die Rolle der COOH-Gruppe können aber alle anderen Gruppen, die Nebenvalenzen besitzen, übernehmen, z. B. OH, CHO, CN, SH, NO<sub>2</sub>, CH=CH<sub>2</sub>, C=CH. Ist diese Theorie richtig, so muß die Fläche einer möglichst nahe zusammengedrängten Anzahl von Molekülen nicht von der Größe der Gesamtmoleküle, sondern von der Existenz und Beschaffenheit und Anzahl derartig aktiver Gruppen abhängen. Dies konnte LANGMUIR experimentell wahrscheinlich machen.

HARKINS ging nun weiter der Frage nach, warum sich die Moleküle in der Grenzfläche orientieren. Auf völlig anderem Wege kommt er zu denselben Schlüssen, HARKINS sagt, daß, wie bekannt, jede Flüssigkeit bestrebt ist, spontan das Grenzflächenminimum einzunehmen. Grenzt nun eine Flüssigkeit mit aktiven Substanzen an eine Phase mit geringer Oberflächenaktivität, so entsteht ein starker Energieabfall. In der Regel orientieren sich aber die Moleküle in der Grenzfläche wie überall in der Physik so, daß der Übergang von einer Phase zur anderen möglichst fließend ist. Daraus wäre zu schließen, daß die aktivste Gruppe zum Wasser gewendet wird, da sie mit diesem außerdem noch chemisch verwandt ist.

Die *elektrische Theorie* von DEBYE ist der chemischen von HARKINS in ihren Grundzügen und Schlüssen sehr ähnlich. DEBYE geht von der Annahme aus,

daß die anziehenden Kräfte zwischen den Molekülen nicht mechanischer Art sind und nicht den Gravitationskräften unterliegen, also grundsätzlich nichts mit ihrer Masse zu tun hätten, sondern Ausdruck ihres inneren Baues wären. Er faßt die Moleküle wie die Atome als elektrische Systeme auf, die nach außen Wirkungen entfalten müssen und durch elektrische Vorgänge anziehende und abstoßende Kräfte zutage treten lassen. Nach ihm haben wir also die Moleküle als Systeme mit einer gewissen Ladungsverteilung aufzufassen. Die Ladung kann in einem Schwerpunkt vereinigt sein. Ist sie das nicht, so kommt es zu Bildungen von *Dipolen*, deren Wirkung am ehesten mit einem Magnetstab verglichen werden kann, wobei die Summe der positiven und negativen Kräfte gleich Null ist. Es entstehen jedoch Kraftfelder, deren Wirkungen nach außen erkennbar sind. Rein rechnerisch folgt daraus, daß die Ladungsstärke um so größer ist, je weiter die Pole voneinander entfernt sind, das heißt, je ausgesprochener die Anisodiametrie der Moleküle ist. Werden nun diese Moleküle in ein elektrisches Feld gebracht, so stellen sie sich möglichst schnell zu diesem Feld ein, und zwar so, daß die Dipolachsen in Feldrichtung stehen, also in eine Stellung mit dem geringsten Energiegehalt. Daher neigen die Dipole dazu, eine geordnete Lagerung im Raum einzunehmen. Wegen dieser Neigung kommt es dann in elektrischen Kraftfeldern, z. B. in denen anderer Moleküle, zu einer Orientierung derselben, die zu einer Verkleinerung oder Vergrößerung des Dipolmomentes führen.

### 3. Die Methodik der Messung der Oberflächenspannung.

Allgemein kann gesagt werden, daß die Oberfläche einer Flüssigkeit das Bestreben hat, sich auf ein Minimum zusammenzuziehen. Aus diesem Grunde kommt es an der Oberfläche von Flüssigkeiten zu Spannungen, die mit geeigneten Methoden meßbar sind. Die Spannung bewirkt z. B., daß eine Flüssigkeit aus einer molekularen Öffnung tropfenweise abfließt, und daß die Tropfenzahl mit der Spannung in einer direkten Beziehung steht, da der Tropfen abreißt, wenn sein Gewicht die Spannung überwinden kann. Des weiteren bewirkt die Spannung, daß die Flüssigkeit in einer Capillare, die in diese eingetaucht wird, hochsteigt. Die Höhe der Flüssigkeitssäule steht ebenfalls in direkter Beziehung zur Spannung. Auf diesen Beobachtungen bauen sich nun die verschiedenen Bestimmungsmethoden auf, wobei nicht immer mit genügender Schärfe beachtet wurde, daß ein kardinaler Unterschied zwischen der Oberflächenspannung von reinen und kolloidalen Lösungen besteht. Bei den reinen Lösungen stellt sich die endgültige Spannung sofort ein, während bei den kolloidalen dazu eine gewisse mehr oder weniger lange Zeit benötigt wird. Aus diesem Grund fallen alle Meßmethoden, die nur eine Messung zu einem gewissen Zeitpunkt, der noch keine Einstellung einer statischen Spannung gewährleistet, für kolloidale Lösungen von vornherein aus. Trotzdem wurden sie häufig verwandt, und auf dieser Tatsache beruht es, daß es bei Bestimmungen von kolloidalen Lösungen, zu denen auch das Serum zu rechnen ist, zu Schwankungen von 30% und darüber bei den angegebenen Werten kommt. **BAKKER** hat als erster dann die Meßmethoden in statische und dynamische eingeteilt. Zu den dynamischen Methoden, die für die Bestimmung der Spannung des Serums nicht geeignet sind, gehören vor allem die der schwingenden Strahlen von **RAYLEIGH**, außerdem die Methode des schwingenden Tropfens von **LENARD** und die der Oberflächenwellen von **MATHIES-**

SEN. Einen halbdynamischen Charakter hat die Tropfenmethode nach TRAUBE (Stalagmometer), mit der wohl am meisten gearbeitet worden ist. Das Prinzip beruht darauf, daß aus einer capillaren Röhre die Flüssigkeit, deren Spannung zu bestimmen ist, austropft und die Tropfenzahl bestimmt wird. Es ist aber leicht einzusehen, daß das Gerät streng genommen nur zu Bestimmungen von reinen Lösungen genommen werden kann, in denen keine Adsorption in die Oberfläche hinein stattfindet. Findet sie trotzdem statt, so ist die Spannung bei dem langsamen, sich bildenden Tropfen weder statisch noch dynamisch. TOMINAGA hat für Serum Vergleiche zwischen der Oberflächenspannung, die stalagmetrisch gemessen wurde, und Spannungswerten, die mit anderen Methoden festgestellt wurden und die auch eine statische Bestimmung erlauben, durchgeführt. Er kommt dabei zu erheblichen Unterschieden.

Über die halbdynamischen Methoden kommen wir zu solchen, die erlauben, statische Werte festzustellen. Als wichtigste ist hier die Methode mit den Adhäsionsplatten zu nennen, die WILHELMY angegeben hat. Die Methode der Adhäsionsplatten ist vom Randwinkel, mit der die Platte auf die Flüssigkeit kommt, sehr stark abhängig, so daß in der Folgezeit Adhäsionsringe verwandt wurden. Die Methode wurde im besonderen von BRINKMANN und VAN DAM und DU NOUY vervollkommenet.

BRINKMANN und VAN DAM benützen eine gewöhnliche Torsionswaage, an die ein Ring zum Messen angebracht werden kann. Der Ring wird in die Flüssigkeit eingetaucht und so lange gehoben, bis das Flüssigkeitssäulchen, das sich dabei bildet, abreißt. Bei der Messung müssen noch besonders Faktoren berücksichtigt werden, die von TOMINAGA genauer bestimmt worden sind. Wichtig ist, daß bei einwandfreier Technik die Bestimmung der statischen Spannung relativ schnell und einwandfrei möglich ist.

Auf dem gleichen Prinzip beruht die Methode nach DU NOUY. Es wird ebenfalls das Gewicht einer Flüssigkeitssäule gemessen, die durch einen Metallring gehoben wird. Der Ring hängt jedoch an einem Waagebalken, und dieser ist in seinem Drehpunkt mit einer Stahlsaite starr verbunden. Durch Torsion des Drahtes kann nun eine Kraft auf den Waagebalken ausgeübt werden, so daß sich dieser und mit ihm der daran angehängte Ring hebt. Aus dem Maß der Torsion des Drahtes kann dann die Oberflächenspannung der Flüssigkeit errechnet werden. Die Größe der Oberflächenspannung wird dann durch folgende Formel bestimmt:

$$\text{Oberflächenspannung} = \frac{m \cdot g}{4\pi R},$$

wobei  $m$  das Gewicht der gehobenen Flüssigkeit,  $g$  die Fallbeschleunigung und  $R$  der Halbmesser des Ringes ist.

HARKINS führt in diese Formel noch den Faktor  $F$  ein, der vom Verhältnis Ringdurchmesser zu Drahtdurchmesser, aus dem der Ring verfertigt ist, abhängt. Da der Faktor klein ist und im folgenden alle Messungen mit demselben Ring angestellt worden sind, wurde er bewußt vernachlässigt. Die Konstanten sollen jedoch angegeben werden, so daß eine Ablesung des Faktors  $F$  nach den Tabellen von HARKINS ohne weiteres möglich ist. Der Ringdurchmesser beträgt 15,2 mm und die Drahtdicke 0,3 mm.

Damit ergibt sich für die Oberflächenspannung bei einer Belastung von 700 mm eine Spannung von

$$\text{Oberflächenspannung} = \frac{m \cdot g}{4\pi R} = \frac{700 \cdot 9,81}{23,14 \cdot 15,2} = 71,9 \text{ Dyn.}$$

Auf diesen Wert von 71,9 Dyn wurde mit Hilfe von aufgesetzten Gewichten der Apparat genau geeicht. Die Messung von bidestilliertem Wasser nach Reinigung mit Kohle bei 20° ergibt dann einen Wert von 72,9—73,0 Dyn.

Bei den Messungen ist nach HARKINS und JORDAN zu beachten, daß der Ring vollkommen in einer Ebene liegt, ferner daß er genau parallel zur Flüssigkeitsoberfläche eintaucht. Dieser Forderung wurde dadurch Rechnung getragen,



Abb. 1. (Erklärung im Text.)

daß der Ring in einer Schneide aufgehängt wurde. Diese Schneide gewährleistet ein völlig freies Einspielen und senkrechttes Aufhängen des Ringes. Aus der Abb. 1 ist die Anordnung und Aufstellung der Apparatur zu ersehen.

Von DU NOUY wird nun besonders betont, daß die Messungen von kolloidalen Lösungen völlige Erschütterungsfreiheit der Apparatur voraussetzen. Aus diesem Grund wurde auf jegliche Bewegung der zu messenden Flüssigkeiten völlig verzichtet. Bei den Messungen wird derartig vorgegangen, daß der arretierte Ring vorsichtig an die Oberfläche der zu messenden Flüssigkeit herangebracht wird, darauf wird durch Torsion des Drahtes eine mäßige Hebung des Ringes bewerkstelligt, ohne daß die Arretierung gelöst wird, um zu verhindern, daß der Ring durch die Oberfläche durchschlägt. Darauf wird mittels einer Mikrometerschraube die Meßapparatur gesenkt und gleichzeitig die Torsion des Drahtes erhöht und die Arretierung gelöst. Dann wird die ganze Apparatur so gehoben, daß der auf den Waagebalken aufgesetzte Zeiger, dessen Spitze in einem Fernrohr beobachtet wird und in einem Fadenkreuz einspielt, genau im Fadenkreuz bleibt. Dadurch wird erreicht, daß der Waagebalken immer waagrecht steht.

Du NOUY macht außerdem noch auf die Bedeutung der Beziehung zwischen Oberfläche und Volumen einer Flüssigkeit aufmerksam, da dieses Verhältnis einerseits für die Größe der Oberflächenspannung, andererseits für die Bildung von monomolekularen Schichten von Wichtigkeit ist. Er konnte zeigen, daß die Oberflächenspannung einer Flüssigkeit von 10 cm, die capillaraktive Stoffe enthält, in einem Gefäß mit großer Oberfläche gemessen, etwa in einem Uhrglas ganz andere Werte ergibt, als wenn die Lösung in einem Gefäß mit kleiner Oberfläche gemessen wird. Und zwar ergibt die kleine Oberfläche einen kleineren Wert als die große. Du NOUY sieht die Ursache darin, daß im Falle der kleinen Oberfläche die Möglichkeit der Adsorption capillaraktiver Stoffe in die Oberfläche hinein geringer ist. Die vorliegenden Messungen wurden aus diesen Gründen in gleichen Uhrschildchen und stets mit 2 cm durchgeführt.

Auf den Einfluß der Temperatur wird später noch ausführlich eingegangen. Hier sei nur erwähnt, daß die gesamten Reihennmessungen in einem gesonderten Raum ausgeführt wurden, in dem immer eine Temperatur von 20° herrschte. Der Raum wurde möglichst nur zu den Messungen selbst benutzt, während die übrigen Arbeiten in einem Nebenraum ausgeführt wurden, so daß es zu keiner nennenswerten Staubeentwicklung kommen konnte. Außerdem muß darauf hingewiesen werden, daß noch die verschiedensten Vorsichtsmaßregeln anzuwenden sind, die nicht beachtet, auch bei gleichem Material sehr unterschiedliche Resultate ergeben. Es ist von ausschlaggebender Bedeutung, daß die benützten Uhrglaskchildchen, Meßpipetten, Reagensgläser für Herstellung von Verdünnungsreihen sehr sorgfältig gereinigt werden. Die Uhrglaskchildchen und Reagensgläser wurden eine Nacht in Bichromat-Schwefelsäure gebracht und vor dem Versuch über der offenen Flamme ausgeglüht. Als guter Test für die Reinheit der Schchildchen ist immer die Tatsache anzusprechen, daß die Flüssigkeit das Uhrglas vollständig benetzt. Ist der Rand gezahnt, so bedeutet das, daß das Uhrglas nicht genügend rein ist. Genau so wichtig ist die Frische und Reinheit des destillierten Wassers oder der physiologischen Kochsalzlösung.

Zu beachten ist ferner noch, daß nach jedem Abreißen des Ringes ein Flüssigkeitstropfen am Ring hängen bleibt. Es ist selbstverständlich, daß in diesem Tropfen eine große Menge von oberflächlichen Stoffen aus dem Gesamtvolumen konzentriert ist. Wird dieser Tropfen nicht wieder durch vorsichtiges Eintauchen des Ringes der Flüssigkeit zurückgegeben, so ergibt die zweite Messung einen höheren Wert.

#### 4. Die Oberflächenspannung des Wassers und reiner Lösungen.

**Das Wasser.** Die angegebenen Werte der Oberflächenspannung des Wassers schwanken um mehrere Dyn. Die Mehrzahl der Angaben bewegen sich zwischen 72,9 und 76,2 Dyn. FREUNDLICH gibt in seinem Buch über die Capillarchemie als Grund für diese ungleichen Resultate die unterschiedliche Technik und mangelhafte Verlässlichkeit der Methoden an. Nach seinen Untersuchungen ist es wahrscheinlich, daß die niedrigeren Werte der Richtigkeit näherkommen. Er gibt den Wasserwert mit 72,8 Dyn bei 20° an. Dieser Wert ergibt sich auch bei unseren Messungen bei derselben Temperatur. Im allgemeinen zeigt sich noch, daß das Leitungswasser eine reinere Oberflächenspannung hat als destilliertes, deshalb wurde destilliertes Wasser zunächst mit Kohle ausgeschüttelt

oder durch eine Kohleschicht filtriert. Dadurch erhält man ebenfalls einwandfreie Resultate. Die gleichen Ergebnisse werden gezeitigt, wenn man das zu messende Wasser nicht von der Oberfläche der Pipette aufnimmt, sondern aus der Tiefe, ein Verfahren, das im folgenden auf sämtliche zu messenden Flüssigkeiten ausgedehnt wurde.

Der sicherste Nachweis für die Reinheit des benützten Wassers und für einwandfreie Versuchsbedingungen (staubfreie Luft, gleiche Temperatur) besteht in der Feststellung, daß sich die Oberflächenspannung des Wassers, sofort gemessen und nach längerem Stehen, nicht über 0,1 Dyn ändert. Tritt ein größerer Spannungsabfall ein, so muß nach dem Versuchsfehler gesucht werden. Dieser kann einmal in einer mangelhaften Reinheit des Wassers, aber auch in einer mangelhaften Reinheit der benützten Gefäße bestehen; bleibt der Spannungsabfall nach Ausscheidung dieser Fehlerquellen vorhanden, so muß gesucht werden, ob sich eine stärkere Staubentwicklung oder Temperaturänderung im Laboratoriumsraum feststellen lassen. Die Schwankungen der Temperatur sind bei Messungen von reinem Wasser allerdings nicht von derartig dominierender Bedeutung. Aus diesem Grund ist die Messung des Wassers hierfür kein allzu scharfer Test, dagegen eignet es sich ausgezeichnet zur Feststellung der Reinheit. Es empfiehlt sich daher, bei Reihenmessung etwa nach jeder 10. Messung eine Kontrollmessung mit reinem Wasser einzufügen.

**Reine Lösungen.** Allgemein kann gesagt werden, daß jede Lösung bei einer bestimmten Konzentration eine bestimmte Oberflächenspannung hat, die in der Mehrzahl der Fälle niedriger als die Oberflächenspannung des Wassers ist. Ausgenommen sind lediglich einige anorganische Salze, besonders in höherer Konzentration, und Nichtelektrolyte wie Zucker.

Bei der allgemein üblichen Meßtechnik kann nun festgestellt werden, daß reine Flüssigkeiten und Lösungen ihre Oberflächenspannung in Abhängigkeit der Zeit nicht ändern, wenn sonst konstante äußere Bedingungen herrschen. Damit kann sich ihre freie Oberflächenenergie nur mit der Flächengröße, nicht aber mit der Spannung ändern. Es kommt in den Lösungen zu einer Schichtung der aktiven Moleküle, und zwar so, daß die Moleküle, die die Tension herabsetzen, sich in der Oberfläche der Flüssigkeit in größtmöglicher Menge anhäufen, soweit dies die osmotischen Kräfte erlauben. Gerade das Gegenteil tritt jedoch ein, wenn die Moleküle die Spannungen erhöhen. Dann kommt es zu einer Anhäufung derselben im Inneren der Lösung. Der Effekt der beiden Vorgänge ist jedoch derselbe und besteht darin, daß die Spannung möglichst klein wird. Die Adsorptionsformel von GIBBS drückt diese Erscheinungen in einer mathematischen Formel aus, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Diese besondere Anordnung der Moleküle, sei es Anhäufung oder Verminderung in der Oberflächenschicht, geht nun in den echt gelösten Stoffen mit nicht allzu großen Molekülen so schnell vonstatten, daß sie mit den gewöhnlichen Methoden nicht erfaßt werden kann. Aus diesem Grunde zeigen diese keinen Unterschied zwischen dynamischem und statischem Wert, d. h. es wird nach unserer Methode lediglich der statische Wert gemessen. Tatsächlich findet nach FREUNDLICH ebenfalls eine Anordnung der Moleküle und eine Adsorption statt, die sich nur in einem Zeitraum von Bruchteilen von Sekunden abspielt. So konnte FREUNDLICH für wäßrigen Amylalkohol feststellen, daß er, sofort gemessen, einen dyna-

mischen Wert von 54,9 Dyn hat und nach 0,0189 Sekunden einen Wert von 36,6 Dyn. Wurde nach 0,02 Sekunden gemessen, so ergab sich ein Wert von 34,8 Dyn, der sich auch nach Stunden nicht ändert. Bei ganz reinen Flüssigkeiten, wie Benzol oder Äther, geht dieser Vorgang in einem Zeitraum von  $\frac{1}{1000}$  Sekunde und darunter vor sich.

Die Geschwindigkeit, mit der die Stoffe in die Oberfläche hineinadsorbiert werden, ist, wie schon aus obigen Ausführungen zu ersehen, verschieden. Es gibt eine größere Anzahl von Stoffen, bei denen diese Adsorption langsamer vonstatten geht, so daß wir deutliche Unterschiede zwischen den sofort gemessenen Werten, die dynamische genannt werden, und denen, die nach einem gewissen Zeitraum gemessen werden, feststellen können. Diese werden statische Werte genannt, wobei der statische Wert immer erst dann bestimmt werden soll, wenn eine weitere Senkung in einem größeren Zeitraum nicht mehr feststellbar ist, da es sich sonst um halbdynamische Werte handelt.

FREUNDLICH betont dabei, daß eigentlich nicht von capillaraktiven Stoffen gesprochen werden kann. Er schlägt daher vor, immer nur von capillaraktiven Lösungen zu reden. Der Grund besteht darin, daß die Aktivität der Stoffe in bedeutendem Maße vom Lösungsmittel abhängig ist. So sind manche wäßrige Lösungen von Stoffen sehr aktiv, während sie in anderen Lösungsmitteln mit beispielsweise niedrigerer Spannung viel weniger aktiv, ja sogar inaktiv werden können. Diese Beobachtung wird damit erklärt, daß der zugegebene aktive Stoff von größeren Molekülen des Lösungsmittels restlos adsorbiert wird, so daß er gar nicht zur Geltung kommen kann.

**Kolloidale Lösungen.** Die Betonung der Molekülgröße führt zwangsläufig zu der Untersuchung der Kolloide über. Sie ergibt nun stets, daß diese Moleküle eine gewisse Zeit brauchen, bis sie in die Oberfläche hineingelangt sind und bis ein Kräfteausgleich zwischen dem Innern der Lösung und der Oberfläche stattgehabt hat. Daher resultiert zunächst einmal ein ziemlich großer Unterschied zwischen dem dynamischen und statischen Wert, außerdem ist es sehr wichtig, daß beide Werte in genau festgesetzten Zeitabschnitten gemessen werden. Beim dynamischen Wert soll die Messung sofort erfolgen, da sonst keine dynamischen Werte, sondern Übergangswerte zwischen dynamischen und statischen gemessen werden. Bei der Bestimmung des statischen Werte ist vor allem darauf zu achten, daß dieser tatsächlich in der gegebenen Zeit erreicht werden kann. Auch hier herrscht keinerlei Einigkeit in der Literatur, da die Zeiten, nach denen der statische Wert bestimmt wurde, ganz verschieden gewählt sind. Nach Untersuchung von DU NOUY fällt die Spannung in den ersten Minuten nach dem Eingießen, besonders beim Serum, sehr schnell ab und nähert sich nach einer halben Stunde schon weitgehend dem statischen Werte. Diese Feststellung konnte bestätigt werden. Es findet sich jedoch noch ein weiterer Abfall von 1—1,5 Dyn bis zu 2 Stunden. Danach bleibt natürlich — unter gleichen Bestimmungsbedingungen, wobei besonders darauf zu achten ist, daß keine Wasserverdunstung stattfinden kann — der Wert so gut wie konstant. Daher wurde in sämtlichen nachfolgenden Untersuchungen der statische Wert stets erst nach 2 Stunden bestimmt.

Da der statische Spannungswert erst nach einer gewissen Zeit eintritt, ist es klar, daß mit dem Stalagmometer dieser überhaupt nicht bestimmt werden kann, sondern daß es sich hierbei immer um einen halbdynamischen Wert handelt.

Dieser ist von sehr vielen äußeren Faktoren abhängig, so daß er wenigstens für kolloide Stoffe keine brauchbaren Werte ergibt. Die Ausführungen erklären auch, warum die Spannungen von kolloiden Lösungen, stalagmometrisch gemessen, viel höher liegen als bei Feststellung mit dem Tensiometer. Da die Körperflüssigkeiten wie Liquor und Serum heterogene, kolloide Systeme sind, ist es selbstverständlich, daß über ihr tensiometrisches Verhalten nur durch Feststellung des statischen und dynamischen Wertes etwas ausgesagt werden kann.

Um jedoch Rückschlüsse auf das Verhalten des Serums oder Liquors, die ja beide ein sehr kompliziertes, zusammengesetztes, kolloidales System darstellen, ziehen zu können, wurden die verschiedensten Voruntersuchungen gemacht, die zunächst besprochen werden sollen.

## 5. Die Oberflächenspannung der wichtigsten Serumbestandteile.

### a) Das Wasser und die Salze.

Ein wichtiger und maßgebender Bestandteil des Serums ist das Wasser, dessen Oberflächenspannung oben ausführlich beschrieben wurde. Eingangs wurde auch schon erwähnt, daß es gewisse Stoffe gibt, die die Spannung des Wassers erhöhen. Zu diesen gehören sämtliche Salze, die im Serum vorkommen. So hat physiologische Kochsalzlösung eine Oberflächenspannung, die um 0,5 bis 0,6 Dyn höher liegt als die des Wassers, und bei Normosal beträgt die Spannungsdifferenz ziemlich genau 1 Dyn (74,0 Dyn). Da in den folgenden Untersuchungen beim Liquor stets mit physiologischer Kochsalzlösung und beim Serum mit Normosal gearbeitet wurde, sind die entsprechenden Zahlen einzusetzen. Erst wenn der statische und dynamische Spannungswert 73,5 bei physiologischer Kochsalzlösung und 74 bei Normosal erreicht, kann angenommen werden, daß in der Verdünnungsreihe einer zu messenden kolloidalen Lösung keine Substanzen mehr von dieser enthalten sind und damit allein der Wert der Verdünnungsflüssigkeit gemessen wird.

### b) Das Albumin.

Zunächst wurde das Serumalbumin untersucht, das uns Herr KÜRTEIN aus unserer Klinik überließ.

Die Albuminfraktion wurde aus Trockenserum nach Dialyse gewonnen, wobei das empfindlichere Globulin (Thrombin) gefällt wurde. Die weitere Reinigung des fett-, lipid- und eiweißhaltigen Serumkonzentrates erfolgte durch Fällung mit gleichem Anteil Aceton. Danach wird zentrifugiert. Der so gewonnene Niederschlag wird in 2—5% NaCl-Lösung aufgenommen und wieder mit dem gleichen Anteil Aceton gefällt. Weitere Reinigung erfolgt durch mehrfaches Wiederholen oben angeführter Eingriffe nach Schnelltrocknung mit Aceton-Äther. Das Produkt ist pulverförmig, lufttrocken, rein weiß, beständig, salz-, fett- und lipidfrei. Die Auflösung erfolgte in physiologischer Kochsalzlösung, wobei noch feine Flockungen bestehen bleiben. Nach Abzentrifugieren handelt es sich um eine fein getrübe Flüssigkeit, die auch mikroskopisch keine Zusammenballungen erkennen läßt. Die so hergestellte Albuminfraktion hat die bekannten Eigenschaften der Albumine, also Fällung mit gesättigter Koch- bzw. Ammoniumsulfatlösung, wobei aber schon eine weitgehende Denaturierung, vor allem hinsichtlich der späteren Löslichkeitsverhältnisse, eintritt. Durch Bestimmung des

Gesamt-N-Wertes wurde die Konzentration des Eiweiß ermittelt und dann derartig verdünnt, daß mit einer 0,1proz. Lösung gearbeitet werden konnte. Es

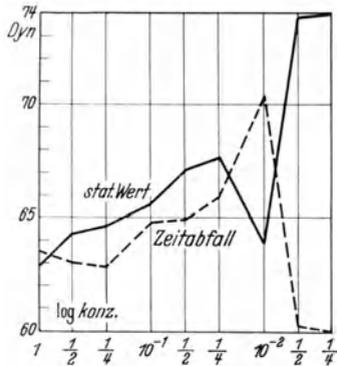


Abb. 2. Die Oberflächenspannung des Albumins.

ergibt sich nämlich, daß höher konzentrierte Lösungen einmal sehr wenig haltbar sind, so daß schon nach wenigen Tagen, oft schon nach Stunden, Ausfällungen eintreten, zum anderen, daß sich die Oberflächenspannung bei höherer Konzentration nicht mehr wesentlich erniedrigt. Es ist dies eine Erscheinung, die bei allen kolloidalen Lösungen von einem gewissen Grad der Konzentration ab zu beobachten ist. Man kann dabei wohl sagen, daß die kolloidalen Lösungen von diesem Punkt an bezüglich ihrer Oberflächenaktivität gesättigt sind.

Die Albuminlösung von 0,1% hat ein  $p_H$  von 6,6 und eine Oberflächenspannung die in Abb. 2 angegeben ist.

### e) Das Globulin.

Als weiterer Bestandteil des Serums wurde eine Globulinfraction, die ebenfalls von KÜRTE überlassen wurde, einer Untersuchung unterzogen.

Die Herstellung gestaltete sich so, daß zunächst Trockenserum im Vakuum bei 28° Temperatur und 10–11 mm Druck gewonnen wurde. Von diesem Trockenserum wurde dann eine hochkonzentrierte, wäßrige Suspension hergestellt. Darauf Dialyse gegenüber reinen doppelt destillierten Wassers. Das Gefällte

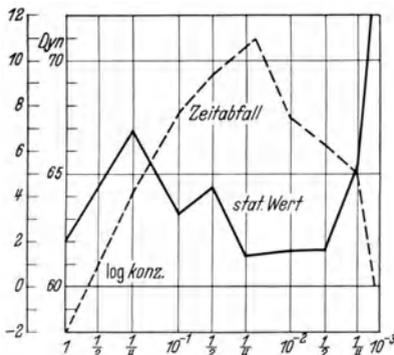


Abb. 3. Die Oberflächenspannung des Globulins.

wurde dann in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und mit gleichen Teilen Aceton eine Schnellfällung angestellt und dann in einer hochtourigen Zentrifuge abzentrifugiert. Hierauf Aceton-Äther-Trocknung. Weitere Reinigungen erfolgten durch Ausschütteln der klaren, wäßrigen Lösung mit Chloroform. Der Rückstand in der wäßrigen Phase wird, wie vorher beschrieben, in Aceton gefällt, mit Aceton-Äther getrocknet.

Das Produkt ist ein rein weißes Pulver, das fett- und lipoidfrei ist, und an anorganischen Substanzen konnten mittels Spektralanalyse nur Calcium in geringen Spuren nachgewiesen werden.

Die chemischen Eigenschaften entsprechen den reinsten Globulinkörpern, also Fällung mit halbgesättigter Ammonsulfat- bzw. Kochsalzlösung, und weichen nach KÜRTE nur von den sonst üblichen Nachweismethoden in dem Punkt ab, daß diese Globulinfraction bis zu 2% mit geringer Opalescenz in Wasser löslich ist. Nach KÜRTE handelt es sich bei diesem Globulin um das thrombische Ferment der Blutgerinnung, dessen Reinheitsgrad dauernd durch seine Gerinnung kontrolliert werden kann, so daß für diesen Eiweißkörper ein physiologischer Test gesichert ist.

Für das vorhin beschriebene Albumin gelang es KÜRTELEN noch nicht, einen derartig scharfen Test zu finden, da sich das Albumin lediglich als Hemmkörper bei der Blutgerinnungszeitbestimmung erweist. Diese Hemmungen verursachen auch viele anorganische und organische Substanzen, so daß geringe Verschiebungen der Begleitsubstanzen große Ausschläge ergeben können.

Von diesem wasserlöslichen Globulin wurde nun auf dieselbe Weise wie beim Albumin eine 0,1proz. Lösung hergestellt. Diese hatte ein  $p_H$  von 6,4, die Werte der Spannung sind in Abb. 3 zu ersehen.

#### d) Das Lecithin.

Zu den Untersuchungen wurde Lecithin WITTE benutzt, mit dem Lösungen mit geringer Opalescenz ohne größere Mühe bis zu einer Konzentration von 2% hergestellt werden können. Von 2% abwärts bis zu 0,5% ändert sich die Spannung kaum. Von 0,5—0,1% beträgt die Spannungsdifferenz etwa 1 Dyn. Von 0,1 bis zum Wasserwert ergibt sich eine typische und leicht reproduzierbare Spannungskurve, die in Abb. 4 angegeben ist.

Die Wasserstoffionenkonzentration der Lecithinlösung beträgt 4,7.

Es wäre nun natürlich von größtem Interesse, Mischungen der verschiedenen Bestandteile herzustellen und diese zu messen. Da jedoch jeder Serumbestandteil eine besondere und andere Wasserstoffionenkonzentration hat, die wiederum vom Serum selbst völlig verschieden ist, war es nötig,

den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf Oberflächenaktivität der Serumbestandteile und des Serums selbst festzustellen.

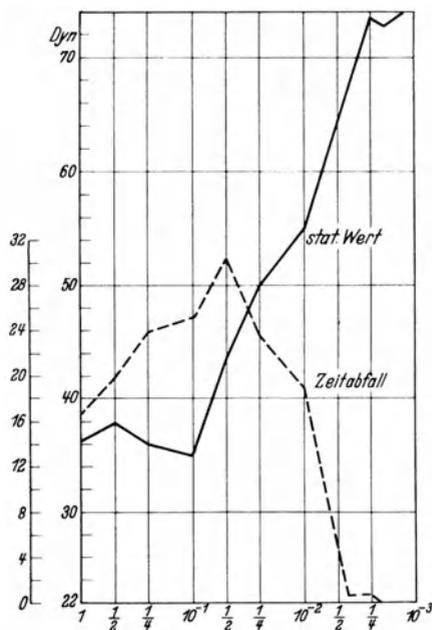


Abb. 4. Die Oberflächenspannung des Lecithins.

### 6. Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf Serum und Serumbestandteile.

Die ersten Untersuchungen dieser Art wurden von BUGLIA durchgeführt, der nach Zugabe von Salzsäure und Natronlauge zum Blutserum eine Änderung in der Spannung erhielt. BUGLIA hat in seinen älteren Arbeiten die Ionenkonzentrationen der von ihm hergestellten Gemische noch nicht bestimmt. Erst später brachte dann DE CARO Serum und Serumverdünnungen auf eine bestimmte Konzentration und stellte Messungen der Oberflächenspannung an. Er konnte dabei die Befunde von BUGLIA bestätigen und außerdem feststellen, daß bei einer Wasserstoffionenkonzentration von 4,7 ein Minimum der Spannung auftritt.

Schon BUGLIA versuchte, diese Befunde zu erklären. Es war zunächst nahelegend, anzunehmen, daß dieses Minimum der Oberflächenspannung dadurch erklärt werden kann, daß durch Zugabe von Säure oder Lauge eine Fettsäure

oder ein Lipoid frei wird, und es dadurch zu einer Herabsetzung der Spannung kommt. BUGLIA und BOTAZZI waren aber der Ansicht, daß die Eiweißkörper die Spannung des Serums maßgeblich und fast ausschließlich bestimmen. Sie stellten daher ausgedehnte Untersuchungen mit Lösungen von Serumalbumin an, die sie auf verschiedene Wasserstoffkonzentrationen brachten. Dabei fanden sie, daß die Spannungen bestimmte Minima auf der sauren und alkalischen Seite besitzen. Dazwischen liegt noch auf der sauren Seite ein Maximum. Sie schließen aus ihren Untersuchungen, daß das Ausgangsalbumin teilweise als Säure dissoziiert ist, und daß dieses durch weitere Zugaben von Säure zum isoelektrischen Punkt gebracht wird. In diesem isoelektrischen Punkt hat nun das Albumin seine minimale Oberflächenspannung; eine weitere Säurezugabe erhöht dann wieder die Spannung, was BUGLIA damit erklärt, daß hierauf eine Hydratation der Proteine eintritt.

Im Gegensatz zu BUGLIA fanden aber JOHNSTON und PEARD, daß ihre Albuminlösung im isoelektrischen Punkt eine maximale Oberflächenspannung besitzt. BUGLIA setzte jedoch seine Untersuchungen fort und konnte ähnliche Ergebnisse an Gelatinelösungen erzielen, die er dann im folgenden fast ausschließlich zu diesen Untersuchungen benützte, da sie leichter herstellbar sind und in ihrer Zusammensetzung und chemisch-physikalischen Wirkungsweise konstantere Ergebnisse zeigen. Er fand für die Gelatine eine minimale Oberflächenspannung bei einer Wasserstoffionenkonzentration von 4,5—4,8, was mit den Untersuchungen von J. LOEB gut übereinstimmt, der den isoelektrischen Punkt der Gelatine mit 4,7 angibt. Wie schon gesagt, blieben diese Versuche nicht unwidersprochen, und besonders JOHNSTON und PEARD kamen zu entgegengesetzten Ergebnissen. Sie machen dabei BUGLIA den Vorwurf, daß er die Spannung sofort gemessen habe und daher der Gelatine nicht genug Zeit zum Ausflocken gelassen hätte. Alle diese Untersuchungen hat DE CARO wiederholt. Er konnte aber die Ergebnisse von BUGLIA voll und ganz bestätigen. Er gibt zu, daß der Zeitfaktor eine wesentliche Rolle bei der Bestimmung spielt, und sagt wohl mit einigem Recht, daß nach Ausflocken der Gelatine nicht mehr die Spannung der Gelatine selbst bestimmt wird, sondern die des Lösungsmittels, da ja im isoelektrischen Punkt auch eine minimale Löslichkeit der Proteine besteht. Aus den Arbeiten von JOHNSTON und PEARD geht jedoch einwandfrei hervor, daß dem Zeitfaktor eine genaue Beachtung geschenkt werden muß.

Diese ganzen angeführten Untersuchungen wurden nun mit den verschiedensten Methoden durchgeführt und zum Teil dynamische, halbdynamische und statische Werte angegeben. Lediglich DE CARO und LAPORTA bestimmten dynamische und statische Werte in Abhängigkeit von der Zeit für Gelatine und hohe Serumverdünnungen. Aus diesem Grunde wurden sämtliche Serumbestandteile und das Serum selbst nochmals mit der tensiometrischen Methode gemessen, die dynamische und statische Wertbestimmungen zuläßt.

Abb. 5 zeigt die Spannung des Serums 15 Sekunden nach Herstellung der Verdünnungsreihe und Eingießen in das Uhrglasschälchen, während Abb. 6 die Oberflächenspannung nach 2 Stunden ergibt. Wie aus den Kurven zu ersehen ist, konnte ebenfalls bei 4,7 ein Minimum der Oberflächenspannung gefunden werden, das nach vorliegenden Messungen auch in höheren Verdünnungen keine so hohen Grade erreicht, wie sie DE CARO feststellen konnte. Weiter ist

aus der Kurve zu ersehen, daß ein Maximum der Oberflächenspannung bei einem  $p_H$  bei 7,2 deutlich nachzuweisen ist. Es tritt bei den Messungen nach 15 Sekunden noch ausgesprochener zutage als nach 2 Stunden. Es handelt sich hierbei um Normalseren, und von jeder Messung wurden 9 Kontrollen gemacht. Die Streuungen waren im ganzen sehr gering, besonders bei den Bestimmungen nach 2 Stunden.

Methodisch wurde so vorgegangen, daß 1 ccm Serum mit der jeweiligen Pufferlösung zusammengebracht wurde. Benutzt wurden nur Pufferlösungen nach SÖRENSEN. Die Spannung sämtlicher Pufferlösungen war praktisch höchstens 1 Dyn vom Wasserwert verschieden.

Die Erklärung dieses Verhaltens ist bei der komplizierten Zusammensetzung des Serums nicht einfach. Aus diesem Grund wurde als nächstes der bedeutend einfacher zusammengesetzte Liquor gemessen. Dabei kann festgestellt werden, daß im Liquor ein Minimum nach 2 Stunden nicht mehr besteht (Abb. 7). Bei den Werten nach 15 Sekunden gemessen ist jedoch noch eine gewisse Andeutung vorhanden. Im Verlauf der 2 Stunden ist es also zu Vorgängen gekommen, die denen ähnlich sein dürften, wie sie JOHNSTON und PEARD bei der Gelatine beschrieben haben. Ebenso ist das im Serum deutlich nachweisbare Maximum einer Wasserstoffionenkonzentration bei 7,2 im Liquor wenig ausgesprochen.

Es wurde nun versucht, durch Messung der Spannung und ihre Abhängigkeit der Wasserstoffionenkonzentration bei einzelnen Stoffen, die als wesentliche Be-

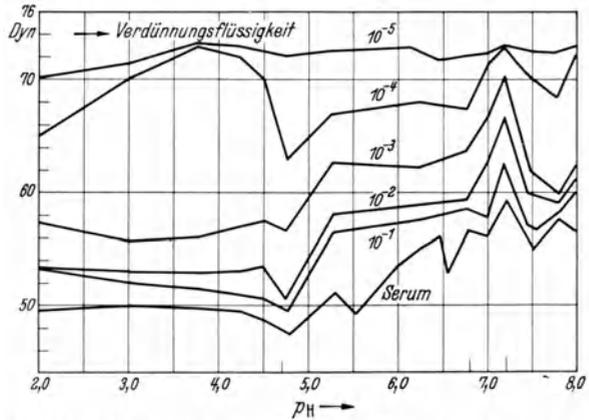


Abb. 5. Oberflächenspannung des Serums, nach 15 Sekunden bestimmt. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

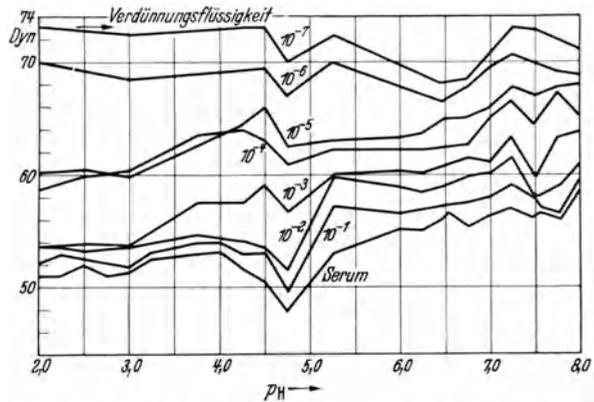


Abb. 6. Oberflächenspannung des Serums nach 2 Stunden bestimmt. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

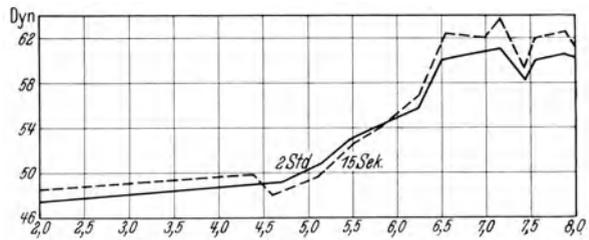


Abb. 7. Die Oberflächenspannung des normalen Liquors.

standteile des Serums und Liquors in Frage kommen, Einblicke in die komplizierten Vorgänge zu erhalten. Auf diese Weise war es uns dann möglich, Erklärungen für die festgestellten Minima und Maxima in den Spannungskurven zu erhalten.

### a) Die Eiweißfraktionen.

Als erstes wurde die Abhängigkeit des Albumins von der Wasserstoffionenkonzentration bestimmt. Die Herstellung des Albumins ist oben ausführlich geschildert, die Spannungskurve ergibt sich aus Abb. 8.

Dabei erhebt sich aber sofort die Frage, ob das Serumalbumin ein einheitlicher Stoff ist. BENNHOLD hat das Farbstoffbindungsvermögen des Serumalbumins geprüft und konnte dadurch verschiedene Albuminfraktionen wahrscheinlich machen. Nach seinen Untersuchungen ist es durchaus möglich, daß die verschiedenen Albuminfraktionen Träger verschiedener physikalisch-chemischer Eigenschaften sind.

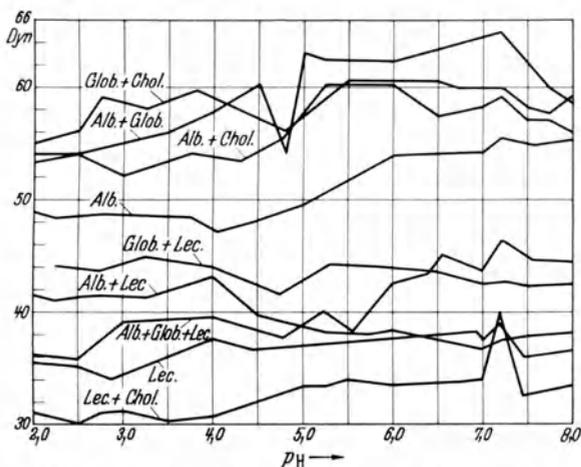


Abb. 8. Oberflächenspannung nach 2 Stunden bestimmt. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

Damit ist es wohl zu erklären, warum die Angaben des isoelektrischen Punktes bei den einzelnen Autoren in verhältnismäßig weiten Grenzen schwanken. So gibt MICHAELIS diesen mit 4,7 an, PAULI mit 4,9 und DAVIDSON mit 5,5. KYLIN kommt in neueren Untersuchungen zu der Feststellung, daß das von ihm hergestellte und bearbeitete Albumin überhaupt keinen bestimmten Umlagepunkt besitzt. In einer späteren Arbeit gibt er an, daß das Serumalbumin beim Menschen aus

einer Reihe verschiedener Fraktionen besteht, deren isoelektrischer Punkt zwischen 4 und 6 liegt.

Wie schon eingangs erwähnt, wurde von BUGLIA und anderen Autoren festgestellt, daß die Spannung für die Proteine im isoelektrischen Punkt ein Minimum ergibt. Diese Befunde wurden von WO. OSTWALD, HARKINS und BROWN, REYNOLDS, JOHNSTON und PEARD bestätigt.

Nach der Theorie von J. LOEB, MICHAELIS, PAULI und SÖRENSEN muß man die Eiweißkolloide als Ampholyte ansehen, die in Abhängigkeit von äußeren Bedingungen dissoziieren. Damit können sie einerseits als Basen und andererseits als Säuren dissoziieren. Nach der Theorie der amphoteren Elektrolyte nach BREDIG muß man erwarten, daß bei einem gewissen Wert der Wasserstoffionenkonzentration der Charakter des Ampholyten so beschaffen sein wird, daß die Menge der Eiweißkationen und -anionen einander gleich sind, und damit hätten wir den isoelektrischen Punkt.

Durch Einführung von Wasserstoff- und Hydroxydionen in die Eiweißlösung wird nun das Gleichgewicht nach der einen oder anderen Richtung auf Kosten

des Verbrauches oder der Entstehung von Eiweißmicellen verschoben. Hierdurch wird die Konzentration der Stoffe in der Oberfläche der Lösung und damit die Oberflächenspannung geändert. Da aber die Änderung der Oberflächenspannung tatsächlich nicht der Wasserstoffionenkonzentrationsänderung parallel geht, muß angenommen werden, daß daneben noch Hydrations- und Hydrolysevorgänge eine Wirkung ausüben. Jedenfalls ist es durch die Untersuchungen wahrscheinlich gemacht, daß sämtliche Proteine in ihrem isoelektrischen Punkt eine minimale Oberflächenspannung haben.

In Abb. 8 ist nun die Kurve für Albumin dargestellt, die eine minimale Spannung bei einer Wasserstoffionenkonzentration von 4,1 zeigt. Damit müßte nach obigen Ausführungen angenommen werden, daß diese Konzentration für die von uns verwandte Albuminlösung den isoelektrischen Punkt bedeutet. Der Gipfel ist aber wenig ausgeprägt, und es zeigt sich schon zwischen 3,8 und 5,0 eine geringe Oberflächenspannung. Von 3,8 nach unten treten Zusammenballungen und Ausflockungen gleich nach Hinzubringen der Säurepuffer auf, so daß diese Bestimmungen nicht verwertet werden können. Das Gebiet von 3,8 bis 5,0, das in der Spannung verhältnismäßig niedrig liegt, kann wahrscheinlich damit erklärt werden, daß nach KYLIN für das Albumin überhaupt kein fester isoelektrischer Punkt zu finden ist. KYLIN gibt für seine Eiweißfraktion einen isoelektrischen Punkt an, der zwischen 4 und 6 liegt, was durch unsere Untersuchungen an Wahrscheinlichkeit gewinnt. Das von KÜRTEEN hergestellte Albumin hätte also einen isoelektrischen Punkt bei 4,1, die Spannung liegt jedoch zwischen 3,8 und 5,0 auffallend niedrig. Außerdem ist bei 7,2 ein Maximum feststellbar. Der Gipfel ist aber auch wenig ausgeprägt und damit ein größeres Schwanken im Bereich der physiologischen Wasserstoffionenkonzentration gering. Die Oberflächenaktivität des Albumins selbst ist mäßig, die Werte liegen zwischen 50 und 60 Dyn. Diese Aktivität konnte auch durch höher konzentrierte Lösungen nicht wesentlich gesteigert werden. Bei einer Lösung von 1,68% betrug die Spannung der Ausgangslösung bei einem  $p_H$  von 6,2 54,4 Dyn.

Die Oberflächenspannung des Globulins in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration zeigt ein Verhalten, das dem des Albumins ähnlich ist, nur ergibt sich ein ganz scharf ausgesprochenes Minimum bei einem  $p_H$  von 4,7. Die Gesamtwerte liegen ebenfalls zwischen 50 und 60 Dyn, bei 7,2 ist ein Gipfel feststellbar, der nicht sehr ausgesprochen ist. Von 4,3 nach unten treten Flockungen auf.

Ein besonderes Interesse bietet nun eine Mischung von Albumin und Globulin. Es ergab sich hierbei die nicht ganz erwartete Tatsache, daß sich die Wirkungen der beiden auch in höheren Verdünnungen nicht addieren, sondern im Gegenteil, daß die Oberflächenspannung im ganzen erheblich höher liegt und damit die Oberflächenaktivität geringer geworden ist. Das Maximum ist bei einem  $p_H$  von 7,2 nachzuweisen. Die Stabilität des Gemisches ist jedoch geringer, was besagt, daß bei einer geringen Änderung der Wasserstoffionenkonzentration im physiologischen Bereich eine deutliche Änderung der Oberflächenspannung eintritt. Außerdem kommt es bei einem  $p_H$  von 4,7 zu einem ganz ausgesprochenen Minimum, das nach den vorher angestellten Untersuchungen lediglich durch die Globulinwirkung bedingt sein muß. Daraus muß geschlossen werden, daß das Minimum der Oberflächenspannung im Serum nicht, wie BUGLIA

annimmt, durch Wirkung der Albuminfraktion bedingt sein muß, sondern Ausdruck der Globulinwirkung ist. Es muß aber eingewendet werden, daß wohl das Minimum bei 4,7 Wirkung des Globulins ist, daß aber die Spannungswerte im ganzen gesehen fast 10 Dyn über den Serumwerten liegen. Nimmt man höher konzentrierte Lösungen, so gehen die Werte nicht mehr herunter, sondern steigen im Gegenteil wieder etwas an.

Es ist daher ausgeschlossen, daß die Proteine eine derartig dominierende Rolle bei der Oberflächenspannung des Serums spielen, sondern es müssen noch andere Faktoren wirksam sein, die daran einen ganz wesentlichen, wenn nicht entscheidenden Anteil haben.

### b) Die Lipoide.

Aus der Erkenntnis heraus, daß mit einer vorwiegenden Wirkung der Eiweißkörper die Vorgänge im Serum und seine Oberflächenspannung nicht erklärt werden können, wurden die Lipoide einer entsprechenden Untersuchung unterzogen.

Über die Oberflächenspannung des Lecithins und ihre Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration gibt es eine Arbeit von PRICE und LEWIS, die feststellten, daß die Oberflächenspannung im isoelektrischen Punkt ein scharfes Minimum erreicht. Die Werte sind mit einer dynamischen Methode gewonnen und ergeben daher für uns keine Vergleichswerte. Aus unten angeführten Gründen wird nur der Bereich von 4,4—8,0 gebracht. Dabei wurde so vorgegangen, daß verschiedene Stammlösungen von  $p_H$  4,4, 5,6, 6,2, 6,8, 7,0, 7,2, 7,4, 8,0 hergestellt wurden. Von diesen Lösungen wurde nun die dynamische und statische Spannung festgestellt und der Zeitabfall errechnet. Dann wurden Verdünnungsreihen mit genau eingestellten Pufferlösungen hergestellt und davon wiederum der  $p_H$ -Gehalt und die Oberflächenspannung gemessen. Dabei ergaben sich bei einer Ausgangskonzentration von 0,125 g% folgende Werte:

Tabelle 1.

	$p_H$ 4,4	Zeit- ab- fall	$p_H$ 5,6	Zeit- ab- fall	$p_H$ 6,2	Zeit- ab- fall	$p_H$ 6,8	Zeit- ab- fall	$p_H$ 7,0	Zeit- ab- fall	$p_H$ 7,2	Zeit- ab- fall	$p_H$ 7,4	Zeit- ab- fall	$p_H$ 8,0	Zeit- ab- fall
Ausgangs- lösung	37,6	16,6	36,7	18,6	34,9	17,6	36,3	18,9	35,7	17,8	36,8	17,3	34,6	18,3	34,7	16,9
1:2	36,8	28,0	37,6	30,6	37,9	19,1	38,6	20,5	37,0	21,5	38,7	17,8	35,7	28,6	36,4	20,7
1:4	36,8	35,7	37,7	34,1	39,3	33,2	41,8	30,6	41,1	28,9	42,2	27,4	38,7	28,6	37,7	31,8
1:8	39,7	33,2	40,6	32,4	44,0	28,9	44,6	27,0	46,1	26,5	46,4	25,8	42,1	30,0	42,4	29,5
1:16	47,8	25,2	48,0	25,0	48,6	24,2	51,7	21,0	51,1	21,7	55,0	17,7	52,2	20,4	51,6	20,6
1:32	61,0	12,0	57,6	15,4	57,6	15,3	62,2	10,5	61,6	11,2	64,6	8,2	63,8	8,9	67,1	5,0
1:64	70,8	2,2	66,8	6,2	71,0	1,8	69,1	3,8	73,2	0,0	73,1	0,0	72,7	0,1	72,8	0,0
1:128	73,0	0,0	73,0	0,0	73,0	0,0	73,0	0,0	73,0	0,0	73,0	0,0	73,0	0,0	73,0	0,0

In diesem Bereich besteht der Vorteil, daß als Pufferlösung ausschließlich  $Na_2HPO_4$  und  $KH_2PO_4$  (mol/60) benutzt werden kann, so daß evtl. Fehlerquellen durch Anwendung anderer Puffersubstanzen von vornherein zu vermeiden sind. In ähnlicher Weise wurde auch bei den Eiweißfraktionen vorgegangen. Werden nun die Werte bei einer niedrigen Wasserstoffionenkonzentration untersucht, so ist feststellbar, daß das Lecithin im großen und ganzen weniger von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig ist als die Proteine.

Es findet sich jedoch bei einem  $p_H$  von 2,8 eine minimale Spannung, was gut mit den Untersuchungen von PRICE und LEWIS übereinstimmt, die für das Lecithin, das von ihnen verwandt wurde, einen isoelektrischen Punkt von 2,6 fanden. Allerdings müssen dazu andere Pufferlösungen verwandt werden. Auf anderem Wege hat auch FUGII für diese H-Ionenkonzentration den isoelektrischen Punkt für das Lecithin gefunden. Hinzugefügt muß jedoch werden, daß im stärker sauren Bereich die Lecithinsole außerordentlich instabil sind, so daß es häufig zu Flockungen während der Bestimmung kommt.

Aus den Analysen ergibt sich, daß auf der sauren Seite im gemessenen Bereich in höheren Konzentrationen eine besondere Abhängigkeit vom  $p_H$ -Gehalt nicht nachzuweisen ist, wie auch von PRICE und LEWIS festgestellt wurde. Es findet sich jedoch, daß ein ausgesprochenes Minimum der Oberflächenaktivität bei einem  $p_H$  von 7,2 eintritt, während bei 7,0 und 7,4 eher ein Maximum der Aktivität feststellbar ist. Werden noch höhere Konzentrationen untersucht, so wird die Abhängigkeit von der Ionenkonzentration immer geringer, und in einer 2proz. Lösung ist sie so gut wie überhaupt nicht mehr feststellbar. Man kann daher sagen, daß die Lecithinlösung bezüglich ihrer Oberflächenaktivität in dieser Konzentration als gesättigt bzw. übersättigt zu betrachten ist. Stellt man Verdünnungsreihen her und bestimmt die Oberflächenspannung, so ergibt sich, daß zunächst natürlich die Oberflächenaktivität mit der Abnahme der Menge des vorhandenen aktiven Stoffes parallel geht. Außerdem wird aber bei einem  $p_H$  von 7,2 ein Minimum der Aktivität erreicht, das immer ausgesprochener wird. Es muß daraus geschlossen werden, daß die Oberflächenaktivität des Lecithins sehr stark von der Reaktion des Milieus, in dem es gelöst wird, abhängig ist, und außerdem, daß die Aktivität im Bereich des physiologischen  $p_H$  eine stark wechselnde Größe ist, so daß  $p_H$ -Schwankungen im Körper, wie sie in physiologischer Weise vorkommen, schon große Veränderungen in den vom Lecithin gebildeten Grenzflächen hervorrufen.

Wendet man sich nun der Messung der Oberflächenaktivität des Cholesterins zu, so muß zunächst versucht werden, reine Cholesterinsuspensionen herzustellen, was nach den Angaben in der Literatur nicht allzu schwierig erscheint.

Eine der ältesten Angaben stammt von PORGES und NEUGEBAUER, die hochkonzentrierte stabile Cholesterinhydrosole dadurch bekamen, daß sie Cholesterin zunächst in Aceton lösten, diese Lösung in Wasser brachten und das Aceton wieder abdampften. RONA und DEUTSCH benutzten dieselben Methoden. Ihre erhaltenen Sole zeigen jedoch nur einen sehr geringen Cholesteringehalt. Weiterhin berichtet STERN ausführlich über die Herstellung seiner Cholesterinhydrosole, die er mit Hilfe von kochendem Alkohol herstellt. Auf die Herstellung

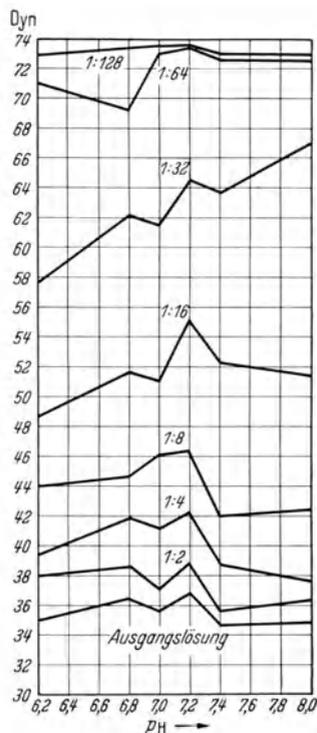


Abb. 9. Lecithin.  
(Nach KELLER u. KÜNZEL.)

derartiger Sole wurde viel Zeit und Mühe verwandt, ohne daß jedoch einigermaßen zufriedenstellende Resultate erzielt werden konnten. Die erreichten Konzentrationen sind sehr wechselnd und entsprechend auch die Werte für die Oberflächenspannung. Sie zeigen jedoch alle eine beträchtliche Aktivität. Außerdem wurde die Beobachtung gemacht, daß mehrmals umkrystallisiertes Cholesterin immer schlechtere Resultate ergibt, was schon THEORELL betont. REMESOW,

der sich seit Jahren mit Cholesterinsolen und ihrer Herstellung beschäftigt, gab 1930 eine eigene Methode an, mit der es ihm gelungen sein soll, verhältnismäßig hochprozentige Lösungen zu bekommen. In jüngster Zeit teilt er jedoch mit, daß eine solche Solbildung mit reinstem Cholesterin nur schwer gelingt. Er bezweifelt daher die Reinheit des gewöhnlichen krystallisierten Cholesterins, welches im allgemeinen benutzt wird.

Es bleibt daher nichts weiter übrig, als den schon öfters begangenen Weg zu beschreiten und ein Schutzkolloid zu nehmen. Da die Oberflächenaktivität des Lecithins oben genau beschrieben wurde, war es naheliegend, dieses als Schutzkolloid zu gebrauchen. Die Herstellung einer wäßrigen Lösung von gleichen Teilen Lecithin und Cholesterin gelingt bis zu 2% ohne weiteres. Hierauf wurden Lösungen vom selben Lipoidgehalt angefertigt, die außerdem den beim Lecithin beschriebenen  $p_H$ -Gehalt hatten. Dabei fiel das Cholesterin in Konzentration bis zu 0,01% im Bereich von  $p_H$  4,4, 4,6, 5,6 und 6,2 aus, während es im physiologischen  $p_H$ -Bereich in Lösung blieb. Wurden niedrigere Konzentrationen gewählt, so unterblieb das Ausfallen auch bei niedrigeren  $p_H$ -Werten.

Bei einiger Übung und peinlicher Genauigkeit der Zubereitung bekommt man dann Solen, deren Cholesteringehalt gleich ist. Ebenso schwanken die Oberflächenspannungswerte nur wenig. Sie ergeben auch

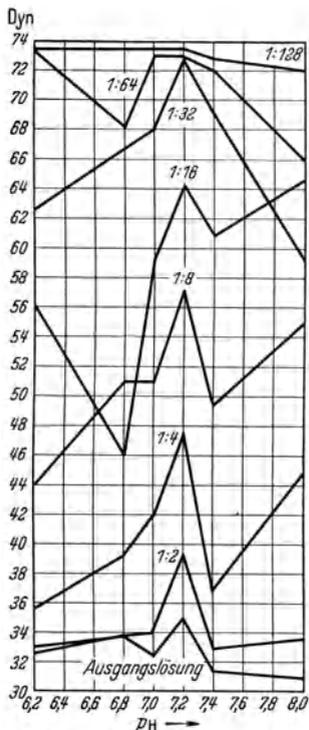


Abb. 10. Cholesterin + Lecithin.  
(Nach KELLER u. KÜNZEL.)

in Verdünnungsreihen vergleichbare Resultate.

Die Ergebnisse, die aus 5 Mischungen von frisch hergestellten Lösungen stammen und die 0,125% Lecithin und 0,125% Cholesterin enthalten, sind in Abb. 10 dargestellt.

Dabei ist also bemerkenswert, daß die Oberflächenaktivität der Cholesterin-Lecithin-Suspension größer ist als die der reinen Lecithinlösungen; hinzu kommt, daß im physiologischen Bereich ebenfalls ein Minimum der Stabilität vorhanden ist. Diese Labilität ist bei einer Mischung beider sogar erheblich größer als beim Lecithin allein. Bemerkenswert ist noch, daß bei 7,2 wiederum ein Minimum der Oberflächenaktivität vorhanden ist, das bei 7,0 und 7,4 in ein Maximum umschlägt, so daß der Gipfel, der schon beim Lecithin bei 7,2 vorhanden ist, beim Lecithin-Cholesterin-Gemisch noch deutlicher herauskommt.

Damit hätten wir zwei Arten von Stoffen, die im Serum vertreten sind, in ihrer Oberflächenaktivität untersucht und die Unterschiede beleuchtet. Es war nun

natürlich, daß wir die Einwirkung dieser beiden Stoffe aufeinander studierten. Zunächst wurde Albumin und Lecithin zu gleichen Teilen (0,1%) gemischt. Man sieht dann, daß die Oberflächenspannung im physiologischen  $p_H$ -Bereich gegenüber dem Lecithin nur unbedeutend erniedrigt ist. In bezug auf Albumin tritt jedoch eine maximale Senkung ein. Außerdem ist der sonst feststellbare Gipfel bei einer Ionenkonzentration von 7,2 nicht sicher feststellbar. Das Gemisch ist also gegen geringe  $p_H$ -Änderungen im physiologischen Bereich relativ unempfindlicher als Lecithin allein geworden. Außerdem ist das Albumin nicht in der Lage, die Aktivität des Lecithins wesentlich zu beeinflussen. Wird nun eine Mischung von Globulin und Lecithin hergestellt, so kommt es zu einer merklicheren Erhöhung der Tension. Ein Gipfel bei 7,2 ist nicht sicher feststellbar, dagegen zeigt sich bei einem  $p_H$  von 4,7 ein Minimum der Spannung, was nach vorhergegangenen Untersuchungen nur mit einer Globulinwirkung erklärt werden kann. Der für das Lecithin festgestellte isoelektrische Punkt macht sich in der Kurve ebensowenig wie beim Lecithin-Albumin-Gemisch bemerkbar. Die Verhältnisse für ein Albumin-Cholesterin- und Globulin-Cholesterin-Gemisch liegen ähnlich, jedoch sind die Sole recht schwierig herstellbar und nur wenige Stunden haltbar. Die Globulin-Cholesterin-Sole sind etwas stabiler als die Albumin-Cholesterin-Sole. Letztere sind trotz gleicher Herstellung und peinlichster Genauigkeit in ihren Spannungswerten nicht immer gleich. Es treten auch häufig bei verschiedenen Ionenkonzentrationswerten Ausflockungen auf. Manche Albumin-Cholesterin-Sole flocken schon bei 6,0, andere erst bei 3,0. Es gelang nicht, den Grund für dieses wechselnde Verhalten festzustellen. Bei den Globulin-Cholesterin-Solen zeigt sich unverkennbar ein Minimum bei 4,7. Die Oberflächenaktivität des Gemisches ist relativ niedrig, und die Globulinfraktion setzt die Spannung stärker herab als die Albuminfraktion. Als letztes bleibt noch ein Gemisch von Albumin-Globulin-Lecithin. Dieses zeigt im physiologischen Bereich eine um etwa 8 Dyn höhere Spannung als das Lecithin allein. Wird allmählich mehr Eiweiß zugesetzt, und zwar im besonderen Globulin, so kann die Spannung bis über 50 Dyn erhöht werden. Hierbei bildet sich ein deutlicher Gipfel mit 7,2 heraus, wie er auch im Serum selbst feststellbar ist. Dieser Gipfel ist also Ausdruck der Spannungswirkung der Eiweiße und Lipide gemeinsam. Das Minimum der Oberflächenspannung von 4,7 im Serum ist nach den vorherigen Untersuchungen alleinige Globulinwirkung.

Es muß damit angenommen werden, daß die Oberflächenspannung des Serums vorwiegend auf einem Kräftespiel der Eiweißkörper und Lipide beruht. Beide sind für sich allein oberflächenaktiv, die Lipide jedoch in ungleich stärkerem Maße als die Eiweißkörper. Werden beide zusammengebracht, so wird die hohe Aktivität der Lipide durch die Eiweiße infolge von Adsorptionsvorgängen gemildert. Von den Eiweißen selbst ist die Globulinfraktion aktiver als die Albuminfraktion.

## 7. Untersuchungen der monomolekularen Schicht des Serums und seiner Bestandteile.

Im vorigen Kapitel wurden das Verhalten des Serums und seiner Bestandteile und besonders auch die Einwirkung der einzelnen Bestandteile aufeinander in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration eingehend beleuchtet.

In diesem Kapitel sollen nun im besonderen die Vorgänge im Bereich des maximalen Zeitabfalls untersucht werden. Die Bedeutung des maximalen Zeitabfalls wurde schon eingangs eingehend besprochen und namentlich auf die Arbeiten von DU NOUY hingewiesen. DU NOUY legt besonders Wert auf die Feststellungen, bei welchem Verdünnungsgrad die monomolekulare Schicht eintritt und welche Oberflächenaktivität die Lösung bei dieser Verdünnung zeigt. Er selbst stellt fest, daß bei Normalseren die in Frage stehende Schicht ungefähr bei einer Verdünnung von  $10^{-4}$  liegt. Sie kann sich aber, wie unten noch näher beschrieben wird, bei pathologischen Seren stark verschieben.

Ein genaueres Studium der monomolekularen Schicht von DU NOUY, das sich besonders auf Serum, Ovalbumin und Natrium-Oleat erstreckt, ergab aber bald, daß meist nicht nur ein Minimum, sondern mehrere festzustellen sind. Dabei ist es so, daß zwar ein ausgesprochenes Minimum vorhanden ist, daß aber noch andere Gipfel nachzuweisen sind, die nie so ausgeprägt, jedoch deutlich sind. Er erklärte diese Minima damit, daß die Moleküle verschiedene Möglichkeiten haben, sich in die Oberfläche einzuordnen, und zog daraus weitgehende Schlüsse über die verschiedenen Seitenlängen der Moleküle und errechnet auf diese Weise den Inhalt eines Natrium-Oleat-Moleküls.

Er untersucht dann weiter das Ovalbumin und erhält bei ihm 4 Minima, dieses vierte Minimum erklärt er mit der Bildung einer Doppelschicht der Moleküle. In unseren folgenden Untersuchungen wird aus verschiedenen Gründen bewußt auf die Auswertung aller Minima verzichtet und lediglich das tatsächliche Minimum festgestellt. Das hat den Vorzug, daß es konstant bei derselben Verdünnung auftritt und leicht reproduzierbar ist. Bei den anderen handelt es sich um nicht ganz regelmäßig auftretende Spannungsunterschiede, die sich nur gegenüber der in der Nähe liegenden Verdünnungen im Sinne einer maximalen Aktivität äußern. Sie liegen meist nicht in den in vorliegenden Untersuchungen benutzten Verdünnungsgraden und kommen damit häufig nicht zur Darstellung.

Darauf wurde die Frage untersucht, welche Serumbestandteile an der Bildung der monomolekularen Schicht beteiligt sind oder in welcher Weise sich die einzelnen Serumbestandteile bei einer gegebenen Einwirkung aufeinander in der monomolekularen Schicht bemerkbar machen.

Dabei wurde so vorgegangen, daß zunächst einmal die wichtigsten und bekanntesten Serumbestandteile in Verdünnungsreihen bei einem  $p_H$  von 7,2 bestimmt und dabei der Eintritt der monomolekularen Schicht genau festgelegt wurde. Des weiteren erstreckten sich die Untersuchungen darauf, wie sich Mischungen der verschiedenen Bestandteile in Verdünnungsreihen verhalten und ob Verschiebungen des Eintrittes der monomolekularen Schicht festzustellen sind. Die Werte für die Eiweißkörper und Lipide sind in einem früheren Kapitel schon angegeben und dabei auch der Eintritt in die monomolekulare Schicht eingezeichnet.

Nach vielen Voruntersuchungen ergab sich nun, daß die Aktivität dieser Bestandteile am besten demonstriert werden kann, wenn man diese auf einen körperfremden, in seiner Aktivität aber genau bekannten Stoff einwirken läßt. Seine Aktivität muß dabei konstant und leicht reproduzierbar sein. Wir wählten dafür das Natrium-Oleat. Dabei handelt es sich also um eine Methode, die im

Prinzip schon oft angewandt worden ist, die bekannteste derartige Methode ist die Meiostagminreaktion von ASCOLI und IZAR.

Sie würde zunächst als diagnostische Reaktion auf das Carcinom gewertet, später mußte jedoch ihre vermeintliche Spezifität aufgegeben werden. Heute wird angenommen, daß ihr positiver Ausfall nur einen pathologischen Zustand des Körpers angibt. Die beiden Autoren gingen von der Beobachtung aus, daß durch Zusatz von Alkoholextrakt einer Typhusbacillenausschwemmung zu verdünntem Serum eines Typhuskranken eine Oberflächenspannungssenkung eintritt gegenüber eines Gemisches von verdünntem Serum in physiologischer Kochsalzlösung ohne Extraktzusatz. Diese Senkung bleibt aber aus, wenn man das Serum eines Nichttyphuskranken auf dieselbe Weise behandelt. Genau dieselben Befunde sind nun am Carcinomserum durch Belastung mit alkoholischen Ca.-Extrakten zu erheben. ASCOLI hielt die Spannungssenkung zunächst für eine Immunitätsreaktion. Diese Ansicht mußte bald verlassen werden, da es sich herausstellte, daß die Reaktion nicht spezifisch für eine bestimmte Krankheit ist. Außerdem gab es auch positive Resultate mit anderen „Antigenen“. Als besonders brauchbar erwies sich hierbei ein Linol-Rhizinol-Säuregemisch. Laufende Untersuchungen der verschiedenen Krankheitsgruppen ergaben dann, daß die Reaktion bei den meisten Carcinomen nachzuweisen ist. Es zeigte sich jedoch bald, daß Tuberkulosen, Osteomyelitiden, Verbrennungen, schwere Lungenentzündungen, kachektische Zustandsbilder ebenfalls positive Resultate ergeben. Die Reaktion fand im Laufe der Zeit sehr viel Nachuntersuchungen (BLUMENTHAL, KELLING, CATORETTI und MICHEL), die im wesentlichen die Befunde von ASCOLI bestätigten, der diagnostische Wert mußte jedoch immer mehr eingeschränkt werden.

Die theoretischen Auslegungen dieses Vorganges waren sehr vieldeutig. Wie schon erwähnt, hielt es ASCOLI für eine Antigen-Antikörper-Reaktion. KELLING und STAMMLER glaubten, daß Stoffe, die durch pathologische fermentative Prozesse entstanden sind, die Spannung des Serums erniedrigen. IZAR nimmt wiederum an, daß die Senkung durch eine Zunahme von Lipoiden bedingt sei im Verein mit einer Abnahme von Stoffen, die normalerweise die Aktivität des Serums durch Pufferung vermindern.

Später hat sich dann FARMER-LOEB eingehend mit dem Wesen der Meiostagminreaktion beschäftigt. Er untersuchte zunächst, inwieweit ein Zusatz von alkoholischer Linol-Rhizinol-Säurelösung die Spannung des Serums spontan erniedrigt. Er konnte dabei feststellen, daß zunächst die Spannung stark sinkt, um danach wieder anzusteigen, um einen bestimmten Wert anzunehmen. Die ganze Erscheinung kommt also auf das DU NOUYsche Phänomen heraus. DU NOUY belastete Seren und ihre Verdünnungen mit wechselnden Mengen von Natrium-Oleat und sah regelmäßig im Laufe der ersten Minuten ein starkes Absinken der Spannung, die dann jedoch schnell wieder anstieg. Wird unverdünntes Serum benutzt und verhältnismäßig geringe Oleatmengen, so wird der Ausgangswert wieder völlig erreicht. Bei Benutzung von Serumverdünnungen und verhältnismäßig größeren Oleatmengen stellt sich die Spannung am Ende auf einen gewissen Mittelwert ein, wobei aber stets zunächst ein starkes Absinken und dann ein Wiederansteigen zu beobachten ist. In dieser Erscheinung sieht DU NOUY eine wichtige regulatorische Fähigkeit des Serums und erklärt sie

damit, daß eine Adsorption der kleineren Moleküle an die größeren stattfindet. Nach Zusatz von Oleat gelangt dieses zunächst an die Oberfläche und senkt die Spannung stark. Im Verlauf von einigen Minuten werden dann die Moleküle des Natrium-Oleats durch die größeren Eiweißmoleküle adsorbiert, dadurch verschwinden die Oleatmoleküle wieder aus der Oberfläche, und die Spannung steigt an. Bei höheren Serumkonzentrationen können auf diese Weise sämtliche Oleatmoleküle adsorbiert werden, so daß sich der alte Spannungswert wieder einstellt. Ja es kann sogar zu einer Erhöhung über den Ausgangswert kommen, was damit erklärt werden kann, daß auch die Natrium-Oleat-Moleküle eine adsorptive Wirkung entfalten und capillaraktive Gruppen der Eiweiß- und Lipoidmoleküle binden und solche Gemische inaktiver machen. Werden größere Natrium-Oleat-Mengen oder Serumverdünnungen verwandt, so können nicht alle Oleatmoleküle vom Eiweiß gebunden werden, sie treten wieder an die Oberfläche und senken so die Spannung. Die Adsorption und Anordnung der Moleküle und Molekülgruppen an der Oberfläche braucht nun eine gewisse Zeit, und der Endwert kann durch statische Messungen festgestellt werden.

HËRÇIK hat diese Erscheinungen auch im Pflanzenbereich nachweisen können. Er nimmt an, daß in den lebenden Zellen alle Produkte des Stoffwechsels, die an sich die Spannung erniedrigen, durch größere Moleküle- oder Molekülgruppen adsorbiert werden müssen. Er denkt dabei besonders an die Lipoide.

Es ist nun leicht zu beweisen, daß die eben beschriebenen Verhältnisse nicht nur für Serum und Natrium-Oleat Geltung haben, sondern auch für andere oberflächenaktive Stoffe, z. B. das von ASCOLI und IZAR gebrauchte Linol-Rhizinol-Säuregemisch. FARMER-LOEB kommt auf Grund dieser Überlegungen und Untersuchungen zu der Auffassung, daß das Wesen der Meistagminreaktion darin besteht, daß das pathologisch veränderte Serum unfähig ist, die durch capillaraktive Stoffe erniedrigte Oberflächenspannung im selben Maße wieder zu erhöhen wie das normale. Er betont, wie auch DU NOUY, daß dieser Vorgang nicht spezifisch für das Serum, sondern durch die Kolloide als solche bedingt ist. In anderen Arbeiten versuchte dann LASNITZKI und FARMER-LOEB quantitativ die Adsorption der Buttersäure an den Molekülgruppen der Gelatine und Stärke zu verfolgen, wobei als Maß der Adsorption die Spannungsänderung genommen wurde. Dabei zeigt sich, daß tatsächlich capillaraktive Stoffe adsorbiert werden, und daß die Größe der Adsorption sich nach der FREUNDLICHschen Adsorptionsformel richtet.

BRINKMANN und VAN DE VELDE befassen sich besonders mit Serumbelastungen und betonen die Notwendigkeit, statische Werte der Tension zu bestimmen, was mit anderen Worten heißt, daß die Spannung erst nach der Zeit bestimmt wird, nach der ein Gleichgewicht zwischen den Konzentrationen in der Oberfläche und im Innern der Lösung zustande gekommen ist. Sie müssen daher die stalagmometrische Methode für diese Art von Messungen ablehnen. Die beiden Autoren haben nun die Spannung von Serum und Wasser untersucht und verschiedene Konzentrationen vom Natrium-Oleat hinzugefügt. Sie stellen fest, daß der Wasserwert, wie zu erwarten, sehr schnell bei einer geringen Oleatkonzentration absinkt, während bei derselben Konzentration der Serumwert überhaupt noch keine Änderung zeigt. Im Serum tritt erst bei sehr viel höheren Konzentrationen des Oleats eine Senkung ein, sie ist jedoch nie so groß wie beim

reinen Wasser. Sie folgern daraus, daß es im lebenden Organismus überhaupt nicht möglich ist, durch eine erträgliche Menge von oberflächenaktiven Substanzen die Spannung über ein gewisses Maß zu senken, woraus sich auch schließen läßt, daß im unveränderten Serum die Oberflächenspannungsänderung bei verschiedenen Krankheiten sehr gering ist und ihre praktische Auswertung Schwierigkeiten macht. Andererseits besteht theoretisch die Möglichkeit, durch quantitative Feststellung der Adsorptionsfähigkeit des Serums genaueren Einblick in seinen jeweiligen Zustand zu bekommen. Aus diesem Grunde wurden nachfolgende Serumbelastungen angestellt. Vorauszuschicken wäre noch, daß sämtliche Lösungen und Gemische auf eine Wasserstoffionenkonzentration von 7,2 mittels Pufferlösungen von SÖRENSEN gebracht worden sind.

Die Werte für die in Frage kommenden Substanzen sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2.

	Na-Ol.	Alb.	Glob.	Lec.	Alb. + Na-Ol.	Glob. + Na-Ol.	Lec. + Na-Ol.	Chol. + Na-Ol.	Alb. + Glob. + Na-Ol.	Alb. + Lec. + Na-Ol.	Serum verd. + Na-Ol.
Ausgangs- lösung	28,6	62,8	62,1	36,8	29,6	30,4	27,8	28,4	31,0	30,4	30,1
1:2	30,1	64,1	64,6	38,2	29,7	31,6	29,0	29,3	31,4	29,9	30,0
1:4	33,8	64,8	67,4	36,1	31,8	30,3	28,0	29,4	33,1	32,6	30,2
1:10	34,2	65,6	63,6	35,4	33,2	32,2	29,4	29,0	34,1	34,7	30,7
1:20	36,6	67,2	64,6	48,4	33,7	33,4	31,0	29,8	36,2	34,9	33,1
1:40	37,4	67,9	61,7	52,4	36,0	33,7	31,4	32,9	37,6	38,7	34,5
1:100	42,1	63,9	61,8	54,6	40,8	37,9	36,8	37,0	38,5	40,0	35,7
1:200	46,7	72,8	63,6	71,0	45,2	44,5	42,2	43,6	42,6	54,2	45,5
1:400	55,9	74,0	74,0	74,0	55,2	54,0	49,7	51,9	45,0	56,8	58,0
1:600	73,7	74,0	74,0	74,0	58,3	59,5	57,3	61,0	54,0	61,9	52,8
1:800	74,0	74,0	74,0	74,0	58,5	63,2	68,0	71,0	63,6	64,9	61,1
1:1000	74,0	74,0	74,0	74,0	66,3	67,8	74,0	74,0	67,6	69,2	65,3
1:2000	74,0	74,0	74,0	74,0	70,2	74,0	74,0	74,0	70,2	71,6	66,2
1:4000	74,0	74,0	74,0	74,0	74,0	74,0	74,0	74,0	74,0	74,0	74,0

Aus der Tabelle 2 ergibt sich also, daß das Natrium-Oleat, allein gemessen, in der Ausgangslösung (0,1%) eine sehr hohe Oberflächenaktivität zeigt. Der Zeitabfall ist jedoch gering, was besagt, daß die Moleküle sofort nach dem Eingießen an der Oberfläche sind und eine besondere Anordnung in der Oberflächenschicht nicht stattfindet. Bei einer Verdünnung von 1:10 wird der Zeitabfall meßbar größer, und bei einer Verdünnung von 1:100 ist die monomolekulare Schicht mit dem maximalen Zeitabfall erreicht. Auch bei einer Verdünnung von 1:20 tritt ein Knick in der Kurve ein, der in eine ausgesprochene Zacke übergeht, wenn Verdünnungen von 1:18 und 1:19 hergestellt werden. Es handelt sich also hierbei um eine weitere monomolekulare Schicht, in der nach DU NOUY angenommen werden kann, daß die Moleküle mit einer anderen Seite in die Oberfläche eingefügt sind, jedoch muß betont werden, daß der Zeitabfall niemals die Höhe erreicht wie bei einer Verdünnung von 1:100, bei der auch die monomolekulare Schicht weitaus die konstantesten Werte ergibt. Diese Verdünnung hat außerdem den Vorteil, daß der Eintritt der monomolekularen Schicht in einer breiteren Verdünnungsspanne nachzuweisen ist. Es macht z. B. nichts aus, ob bei einer Verdünnung von 1:190 oder 1:215 gemessen wird. Der Wert

des Zeitabfalles bleibt in diesem Bereich ungefähr derselbe. Nach Eintritt der Monoschicht fällt die Aktivität schnell ab und erreicht bei 1:800 den Wasserwert. Dabei ist noch zu bemerken, daß sich der Eintritt nicht bemerkbar macht, wenn nur der statische Wert bestimmt wird. Bei Bestimmung des statischen Wertes wird nur eine gleichmäßig ansteigende Kurve zum Wasserwert erreicht, wie sich aus den angegebenen Zahlen und der Tabelle deutlich ergibt. Es ist das ein Verhalten, das auch bei einem großen Teil der menschlichen Seren gefunden wird.

Wird nun eine Mischung von Natrium-Oleat und der Albuminfraktion hergestellt, und zwar so, daß 1 ccm einer 0,1proz. Natrium-Oleat-Lösung mit 1 ccm einer 0,1proz. Lösung der Albuminfraktion zusammengebracht wird, so zeigt sich, daß in der Ausgangslösung die Wirkung des Natrium-Oleats bei weitem

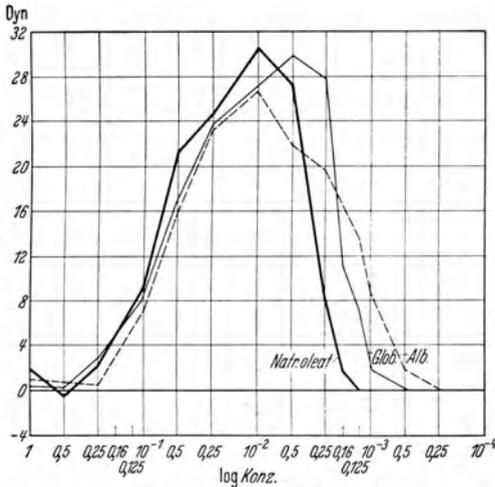


Abb. 11. Na-Oleat; Albumin + Na-Oleat; Globulin + Na-Oleat. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

überwiegt, so daß die Werte sehr nahe bei den Werten des reinen Natrium-Oleats liegen. Es tritt jedoch eine gewisse, wenn auch geringe Erniedrigung der Aktivität ein. Diese Erniedrigung bleibt auch bei höheren Konzentrationen des Albumins stets erhalten und wird sogar noch etwas stärker. Verfolgt man nun die Werte in den weiteren Verdünnungen, so ist festzustellen, daß die Erniedrigung bald in eine Erhöhung umschlägt, und daß diese Erhöhung dann dauernd nachzuweisen ist. Weiter ergibt sich, daß der Zeitabfall kleiner ist als beim reinen Natrium-Oleat. Der Eintritt der monomolekularen Schicht erfolgt beim selben Verdünnungsgrad,

die Werte in Dyn gemessen sind ebenfalls kleiner. Verfolgt man den Verlauf der Kurve weiter, so ist zu sehen, daß das Gemisch bei oben gegebener Ausgangskonzentration den Wasserwert bei 1:800 nicht erreicht, sondern daß dieser erst bei einer Verdünnung von 1:4000 eintritt. Diese Einwirkung ist typisch für die Albuminfraktion und wird von keinem anderen Serumbestandteil hervorgerufen.

Unter denselben Bedingungen wurde nun das Globulin einer Untersuchung unterzogen. In höherer Konzentration ist sein Verhalten dem Albumin gleich, nur ist die Verminderung der Aktivität noch etwas stärker als beim Albumin. Werden die Werte der Verdünnungsreihen verfolgt, so zeigt sich, daß die Erniedrigung der Aktivität ebenfalls in eine Erhöhung umschlägt, aber erst bei einer etwas höheren Verdünnung. Dagegen wird der Wasserwert schon bei einer Verdünnung von 1:2000 erreicht. Wird der Zeitabfall ausgewertet, so ergibt sich die interessante Tatsache, daß dieser entsprechend des Albumins niedriger ist als beim reinen Natrium-Oleat, daß sein Eintritt dagegen erst bei einer Verdünnung von 1:200 festzustellen ist. Diese beschriebenen Tatsachen sind ein Verhalten, das speziell den Eiweißkörpern zuzuschreiben ist.

Wir werden im folgenden sehen, daß sie sich dadurch von den Lipoiden maßgeblich unterscheiden.

Eine Mischung von Natrium-Oleat und Lecithin wiederum mit denselben Ausgangskonzentrationen zeigt, wie zu erwarten, daß die Aktivität des Gemisches und der Ausgangslösung stärker ist als die des Natrium-Oleats oder Lecithins allein. Die Aktivität bleibt auch stets größer bis zum Wasserwert, der bei einer Verdünnung von 1:1000 eintritt, und damit etwas später als beim Oleat allein, jedoch immer früher als bei den Eiweißkörpern. Die Betrachtung des Zeitabfalls ergibt, daß der Einfluß der Lipoide bei ihm noch deutlicher nachzuweisen ist. Die monomolekulare Schicht tritt schon bei einer Verdünnung von 1:40 auf, und der Zeitabfall ist sehr groß (Abb. 12).

Ganz ähnlich verhält sich das Cholesterin, dessen maximaler Zeitabfall die höchsten Werte erreicht. Nebenbei wäre zu bemerken, daß die Herstellung von Natrium-Oleat-Cholesterinsolen sehr leicht gelingt, und daß sie die haltbarsten Sole, die wir mit Cholesterin herstellen konnten, sind.

Wird nun eine Mischung von Natrium-Oleat mit Albumin und Globulin hergestellt, und zwar so, daß 0,1 Natrium-Oleat mit 1 ccm einer 0,1proz. Gesamteiweißlösung, die 0,05 Albumin und 0,05 Globulin enthält, zusammengebracht werden, so kommt es zu einer noch deutlicheren Herabsetzung der Aktivität, die bis zu einer Verdünnung von 1:40 anhält, dann wird sie wiederum wesentlich höher als beim Oleat allein. Der Zeitabfall verhält sich ähnlich. Die maximalen Werte treten aber erst bei 1:200 ein, so daß hier die Wirkung des Globulins deutlich überwiegt; in höheren Konzentrationsverdünnungen kommt dann die Albuminwirkung mehr zur Geltung, was durch den verspäteten Eintritt des Wasserwertes (1:4000) ausgedrückt wird.

Eiweißkörper und Lipoidgemische zusammen ergeben, daß sich die Eiweiße stets in ihrer Wirkung stärker geltend machen als die Lipoide, vorausgesetzt, daß gleiche Ausgangskonzentrationen benutzt werden, was besagt, daß die Anwesenheit der Eiweiße stets eine Erniedrigung der Spannung in den geringen

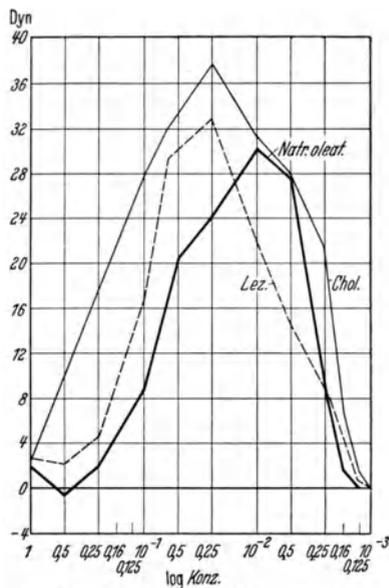


Abb. 12. Na-Oleat; Lecithin + Na-Oleat; Cholesterin + Na-Oleat. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

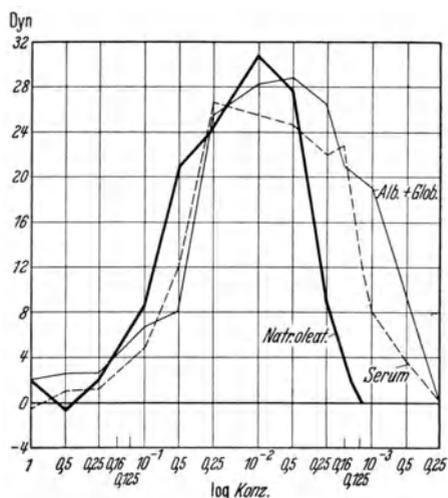


Abb. 13. Na-Oleat; Albumin + Globulin + Na-Oleat; Serum + Na-Oleat. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

Verdünnungen eine Herabsetzung des maximalen Zeitabfalles und beim Albumin einen späteren Eintritt des Wasserwertes bewirkt.

Es fragt sich nun, wie sich unter ähnlichen Voraussetzungen das Serum verhält. Zu diesem Zwecke wurden Seren von gesunden Menschen im Alter von 20—30 Jahren untersucht. Zunächst wurde der Gesamteiweißgehalt des Serums bestimmt und dieses dann mit Normosal verdünnt, und zwar so, daß die Ausgangslösungen 100 mg% Gesamteiweiß enthalten. Von diesem verdünnten Serum wurde 1 ccm mit 1 ccm einer 0,1proz. Natrium-Oleat-Lösung zusammengebracht und Verdünnungsreihen hergestellt. Die Deutung der erhaltenen Kurven ist an Hand des Zeitabfalls nicht schwierig, es ist ersichtlich, daß der frühe Eintritt der monomolekularen Schicht durch das Vorherrschen der Lipoide zustande kommt, und daß die Modifizierung des weiteren Verlaufs Wirkung der Eiweißkörper ist. Es lassen sich dann interessante Feststellungen bei pathologisch veränderten Seren machen, die in einem späteren Kapitel besprochen werden sollen.

Nach diesen Feststellungen kann gesagt werden, daß eine Verschiebung des Eintritts der monomolekularen Schicht nach der Seite der geringeren Verdünnungen Lipoidwirkung sein muß und ebenso ein Eintritt des Wasserwertes in einer früheren Verdünnung. Dazu muß auch noch zugleich eine relative Verminderung der Eiweißkörper treten. Ein verfrühter Eintritt der monomolekularen Schicht und Erreichen des Wasserwertes bei der üblichen Verdünnung wäre damit lediglich eine Lipoidvermehrung und keine Verminderung der Eiweißkörper. Eine Herabsetzung des Zeitabfalls bei normalem Eintritt des Wasserwertes ist dagegen reine Eiweißwirkung, ein späterer Eintritt des Wasserwertes würde eine besondere Aktivität der Albuminfraktion bedeuten, während eine Verlegung des Eintritts der monomolekularen Schicht nach der Seite der höheren Verdünnungen ohne verspäteten Eintritt des Wasserwertes verstärkte Globulinwirkung bedeutet.

### 8. Die Einwirkung der Temperatur auf die Oberflächenspannung.

In diesem Kapitel soll ausführlich untersucht werden, ob eine Änderung der Temperatur einen maßgeblichen Einfluß auf die Oberflächenspannung des Liquors und Serums sowie seiner Bestandteile hat. Der Grund, warum dieser Frage eingehend nachgegangen werden mußte, ist darin zu suchen, daß festgestellt werden sollte, ob es erlaubt ist, den Liquor oder das Serum bis zur Verarbeitung im Eisschrank aufzubewahren, oder ob die Forderung zu erheben ist, daß sie frisch verarbeitet werden müssen. Außerdem wurde nochmals die Frage der Inaktivierung einer genaueren Prüfung unterzogen, da, wie bekannt, die Meiostagminreaktion, eine Methode, die wir in ihren Grundprinzipien wieder aufnahmen, stets mit inaktiviertem Serum arbeitet.

Von reinen Flüssigkeiten ist zu sagen, daß nach Untersuchungen von FREUNDLICH, die auch von DU NOUY bestätigt wurden, die Oberflächenspannung linear mit der Temperatur abnimmt, bei der kritischen Temperatur wäre sie damit gleich 0. In größere Entfernung von diesem Punkt sinkt sie allerdings etwas langsamer ab und verläuft dann, graphisch dargestellt, nicht mehr linear, sondern asymptotisch.

Die Abhängigkeit der Oberflächenspannung von der Temperatur bei Lösungen ist im allgemeinen dieselbe wie bei reinen Flüssigkeiten, vorausgesetzt, daß die

Löslichkeitsverhältnisse unabhängig von der Temperatur sind. Es gibt nämlich Stoffe, die bei höherer Temperatur eine größere Löslichkeit zeigen, so daß die Spannung mit der Temperatursteigerung ebenfalls in die Höhe geht, was damit erklärt werden muß, daß sich die Beziehungen des gelösten Stoffes zum Lösungsmittel ändern, und zwar so, daß nach FREUNDLICH weniger Moleküle in die Oberfläche gelangen können und damit die Oberflächenspannung erhöht, d. h. die Oberflächenaktivität erniedrigt wird.

REHBINDER hat diese Arbeiten wieder aufgegriffen und berücksichtigt dabei auch die Konzentration. Er stellt Beziehungen zwischen Temperatur, Konzentration und Oberflächenspannung auf. Nach seinen Feststellungen verläuft die Abhängigkeit nur bei wenig aktiven Stoffen linear. Sonst ergeben sich größtenteils typische Kurven für einzelne Stoffe. In neuerer Zeit sind nun noch Arbeiten von KRAJEWSKI und WWEDENSKI erschienen, die sich zunächst einmal mit capillaraktiven Stoffen beschäftigen und feststellen, daß bei verdünnten Lösungen typische Kurvenformen auftreten, die aber bei höheren Konzentrationen wie beim Wasser praktisch linear sind, nur sind die Temperatureinflüsse bedeutend geringer. Diese Erscheinung erklärt REHBINDER damit, daß bei einer gewissen Konzentration die Oberflächenschicht gesättigt ist, so daß eine Adsorption auch bei Temperaturänderungen nicht mehr stattfindet und die Lösung sich dann wie eine reine Flüssigkeit verhält. Weiter hat dann DU NOUY die Oberflächenspannung kolloidaler Lösungen in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen und gefunden, daß die Spannung vom Kaninchenserum eine lineare Abhängigkeit von der Temperatur zeigt. Demgegenüber sind Befunde von WWEDENSKI zu erwähnen, der ganz typische Kurvenformen für die einzelnen biologischen Flüssigkeiten finden konnte. Auf Grund seiner Untersuchungen teilt er die biologischen Flüssigkeiten in 2 Gruppen ein, und zwar in solche, bei denen sich die Oberflächenaktivität mit der Temperatur wenig oder gar nicht ändert, und in solche, die stark durch Temperaturänderungen beeinflußt werden. Zu den ersteren rechnet er den normalen Harn, Magensaft und Liquor, zu dem zweiten Serum, Speichel, Galle und Milch.

Diese Untersuchungen wurden von uns im einzelnen nicht nachgeprüft und sollen hier nur erwähnt werden, dagegen wurde Serum und Liquor und die Hauptbestandteile von ihnen derartig untersucht, daß wir diese Substanzen über kürzere oder längere Zeit einer gewissen Temperatur, sei es niedriger oder höherer Art, aussetzten, sie dann wieder auf die Temperatur zurückbrachten, in der unsere Messungen angestellt wurden, und dann die Spannung gemessen haben. Diese Versuchsanordnung wurde schon von DU NOUY für das Serum angewandt, der besonders die Inaktivierung des Serums studierte. Er stellte dabei fest, daß durch Erhitzung auf  $56^{\circ}$  die Spannung erniedrigt wird. Er schließt daraus, daß eine Änderung des chemisch-physikalischen Zustandes eintritt.

Wie aus Abb. 14 zu ersehen ist, können wir diese Befunde im wesentlichen bestätigen. Die Erniedrigung der Spannung in einem inaktivierten Serum geht jedoch der des frischen Serums nicht absolut parallel, so daß beide Kurven nicht ohne weiteres vergleichbar sind. Noch auffälliger werden die Unterschiede, wenn der Zeitabfall und insbesondere der maximale Zeitabfall ausgewertet wird. Hier zeigt sich, daß dieser im ganzen größer ist, und daß er schon bei einer Ver-

dünnung von  $10^{-3}$  eintritt, während der Wasserwert erst bei  $10^{-7}$  oder  $10^{-8}$  erreicht wird. Bei  $10^{-7}$  ist im Gegensatz zum frischen Serum ein meßbarer Zeitabfall von mehreren Dyn vorhanden, genau umgekehrt liegen die Verhältnisse beim Serum, das 24 Stunden im Eisschrank gestanden hat. Die Spannungswerte sind insgesamt höher, und der Zeitabfall dementsprechend geringer. Eine Verschiebung des maximalen Zeitabfalls ist nicht nachzuweisen. Eine Parallelität mit dem frischen Serum ist ebenfalls nicht vorhanden. Daher ist es nicht erlaubt, die gewonnenen Werte ohne weiteres mit denen von frischem Serum zu vergleichen, ebenso ist eine Umrechnung nicht möglich, da keine Gesetzmäßigkeit nachzuweisen ist. Es wäre dabei noch darauf hinzuweisen, daß pathologische

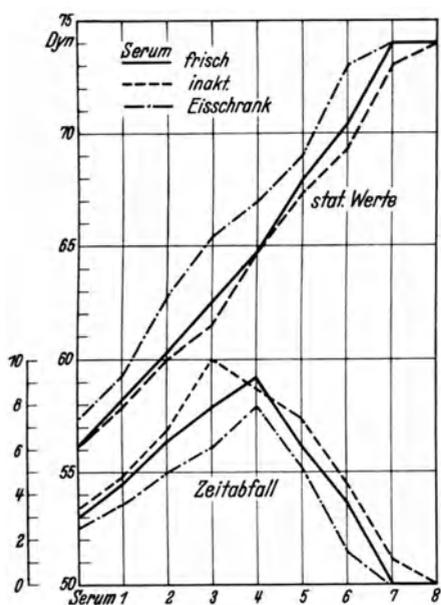


Abb. 14. Normalserum.

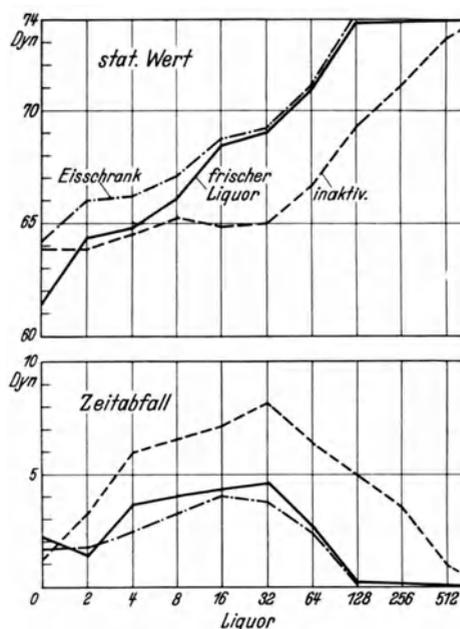


Abb. 15. Normaler Liquor.

Seren auf Temperatureinwirkungen in völlig verschiedener Weise reagieren, es ist aber nicht möglich, daraus irgendwelche Schlüsse zu ziehen.

Auf dieselbe Weise wurde nun der Liquor untersucht. In Abb. 15 handelt es sich um einen normalen Liquor, die Verhältnisse sind im großen und ganzen denen des Serums ähnlich, nur kommt es in dem unverdünnten Liquor und den niedrigen Verdünnungen in beiden Fällen zu einer Erhöhung der Spannung. Die Auswertung des Zeitabfalles gibt entsprechende Werte, eine Verschiebung des Eintrittes des maximalen Zeitabfalles findet nicht statt.

Es wurde nun versucht, durch Spannungsmessungen der wichtigsten Bestandteile des Serums eine Erklärung für die Vorgänge zu finden. Zunächst wurde die Albuminfraktion bei einem  $p_H$  von 7,2 gemessen. Es ergibt sich ebenfalls eine starke Abhängigkeit von der Temperatur. Wie man aus Abb. 16 ersieht, zeigt diese ein sehr wechselndes Verhalten. Nach Inaktivierung kommt es zunächst zu einer Erniedrigung der Spannung, darauf steigt sie ziemlich gleich-

mäßig an und geht über die Werte der frischen Lösung hinaus, der maximale Zeitabfall kommt kaum zur Geltung, während in den höheren Verdünnungen wieder eine stärkere Aktivität feststellbar ist. Das Verhalten nach Aufbewahren im Eisschrank ist ähnlich, die Werte liegen durchweg etwas höher. Dagegen ist der Eintritt des Wasserwertes erheblich verzögert.

Das Globulin verhält sich fast gleich, so daß nicht näher darauf eingegangen werden muß.

Das Verhalten der Lipoiden, speziell des Lecithins, ist in Abb. 17 dargestellt.

Abb. 17 gibt den Zeitabfall wieder. Die Werte des inaktivierten Lecithins liegen also außer in den höchsten Verdünnungen kurz vor dem Wasserwert alle über dem des frischen, und im Gegensatz dazu liegen die Werte des im Eisschrank aufbewahrten Lecithins sämtlich darunter und gehen mit denen der frischen fast parallel.

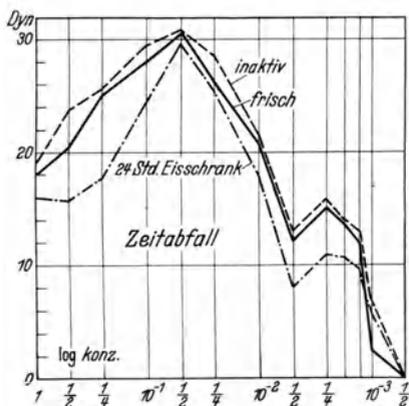


Abb. 17. Lecithin  $p_H$  7,2.

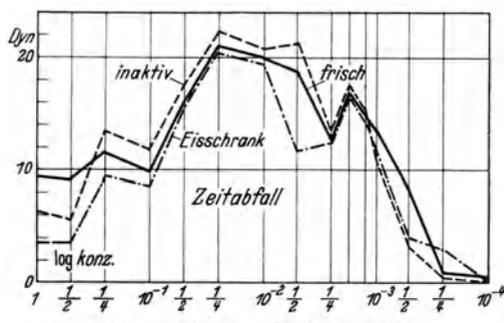


Abb. 18. Albumin + Lecithin  $p_H$  7,2.

Serum um Vorgänge chemischer oder physikalischen Natur handeln, die die Beziehungen zwischen den einzelnen Bestandteilen maßgeblich beeinflussen.

Aus diesem Grunde wurde ein Gemisch von Albumin und Lecithin hergestellt und dieses wie oben behandelt. Das Resultat zeigt Abb. 18.

Die Kurven zeigen, daß die gefundenen Werte im wesentlichen denen des Serums und Liquors gleichen. Vergleicht man die Werte mit denen des Lecithins allein, ergibt sich, daß sämtliche statischen Werte etwas höher liegen, was mit der Eiweißlösung erklärt wird. Diese Wirkung ist besonders auch beim Zeitabfall vorhanden, der durchweg etwas niedriger liegt als beim Lecithin allein. Außerdem wird der Wasserwert bei 1:2000 nicht erreicht, was nach unseren Feststellungen über die Albuminlösungen nur durch dieses bedingt sein kann.

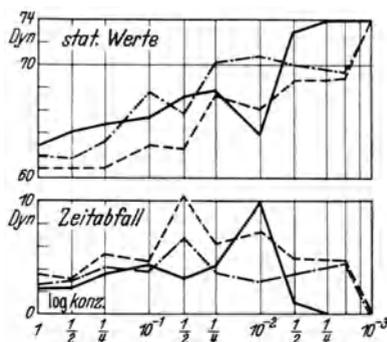


Abb. 16. Albumin  $p_H$  7,2. — frisch; - - - inakt.; - · - · 24 Stunden Eisschrank.

Aus dem Verhalten der Bestandteile einzeln untersucht, können also keinerlei Rückschlüsse auf das Verhalten des Serums und des Liquors gezogen werden. Nur so viel kann gesagt werden, daß keine der beiden Bestandteile eine dominierende Rolle dabei spielt. Es muß sich also beim

Aus all den Untersuchungen ergibt sich zunächst einmal, daß im allgemeinen die Inaktivierung eine geringe, aber meßbare, außerhalb der Fehlergrenze liegende Erniedrigung der Spannung hervorruft. Die Werte verlaufen jedoch nicht absolut parallel mit den Werten des frischen Serums. Demgegenüber bewirkt die Aufbewahrung im Eisschrank eine Erhöhung der Spannung. Schwer zu erklären ist der verspätete Eintritt des Wasserwertes nach Inaktivierung. Nimmt man an, daß die Albuminwirkung abnimmt, so wäre eigentlich zu erwarten, daß der Wasserwert eher früher als später erreicht wird. Zieht man jedoch in Betracht, daß bei reinem Albumin der Wasserwert auch nach Inaktivierung erheblich später eintritt als beim frischen, so ist es doch am wahrscheinlichsten, daß es sich im Gemisch ebenfalls um eine Eiweißwirkung handelt, im besonderen auch darum, da alle untersuchten Gemische, die Eiweißkörper enthalten, dasselbe Verhalten zeigen. Es muß betont werden, daß es nicht erlaubt ist, Spannungskurven von Seren, die über Nacht im Eisschrank gestanden haben, mit solchen zu vergleichen, die frisch gemessen wurden. Außerdem zeigt sich, daß der Liquor gegenüber Temperatureinflüssen empfindlicher als das Serum ist. Das wichtigste Resultat dieser Untersuchungen ist aber die Tatsache, daß die Eiweißkörper und Lipide ihre prinzipiellen Eigenschaften in bezug auf ihre Wirkung auf die Spannung nicht verlieren. Die Wirkung der Eiweiße ist besonders nach Inaktivierung nicht mehr so hoch wie frisch. Die Aktivität des Gesamtgemisches wird nach Inaktivierung im ganzen etwas geringer, was wohl nicht mit einer Erhöhung der Eiweißaktivität erklärt werden kann, sondern mit einem wenn auch geringen Nachlassen der Gesamtaktivität.

### 9. Mechanische Beeinflussung.

Die Einwirkung von mechanischen Einflüssen, namentlich Schütteln, aber auch schon leichte Erschütterungen, kann von jedem Untersucher, der sich mit Spannungsmessungen längere Zeit beschäftigt hat, leicht beobachtet werden, und wirken teilweise recht störend, wenn Wert darauf gelegt wird, statische Spannungen zu messen. Du NOUY hat ausführliche und genaue Untersuchungen über die mechanische Beeinflussung angestellt und dabei beobachtet, daß durch Schütteln oder Rühren die Lösung aus ihrem statischen Gleichgewicht herausgebracht wird, vorausgesetzt, daß man ihm Zeit läßt, dies zu erreichen, und daß umgekehrt der Eintritt eines statischen Gleichgewichtes verhindert werden kann. Da diese Tatsachen in unseren weiteren Untersuchungen nicht besonders ausgewertet werden, sollen sie hier nicht näher besprochen werden. Auf die Originalarbeiten von Du NOUY wird verwiesen. Für die vorliegenden weiteren Untersuchungen ist lediglich von Wichtigkeit, daß die einmal eingegossene Flüssigkeit völlig erschütterungsfrei und ruhig aufgestellt werden muß, da sonst, wie oben angegeben, die Einstellung der statischen Werte verhindert wird. Durch besondere Vorsichtsmaßregeln, die wir in Kapitel Methodik ausführlich abgehandelt haben, wurde dieser Forderung Rechnung getragen.

### 10. Die Oberflächenaktivität der wasserlöslichen Vitamine.

Da außer dem Cholesterin namentlich die Vitamine aus rein quantitativen Gründen zu physikalisch-chemischen Untersuchungen anregten, wurden auch die wasserlöslichen Vitamine einer entsprechenden Untersuchung unterzogen.

Die Oberflächenaktivität der Vitamine ist schon in mehreren Arbeiten behandelt worden, wobei besonders von HAHN darauf hingewiesen wurde, daß die Vitamine oberflächenaktiv sind und eine entscheidende Rolle bei der Resorption spielen.

HAHN stützt diese Annahme auf die Feststellung, daß wäßrige Extrakte aus vitaminhaltigen Nahrungsmitteln eine erhebliche Oberflächenaktivität zeigen, die er in einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Gehalt an Vitaminen bringt. Auf Grund seiner Versuchsergebnisse ging er dann noch einen Schritte weiter und nahm an, daß es überhaupt keine chemisch definierten Vitaminkörper gibt — eine Annahme, die heute selbstverständlich als überholt angesehen werden muß —, sondern daß die bisher als vitaminhaltig angesehenen Nahrungsmittel dem Chymus eine gewisse Oberflächenaktivität verleihen. Durch diesen Vorgang würde dann die Darmwand befähigt, die Nährstoffe, die sich meist in einem kolloidalen Zustand befinden, durchtreten zu lassen. Sinkt im avitaminotischen Zustand die Oberflächenaktivität, so können die Nährstoffe nicht mehr in die Blutbahn gelangen, es tritt ein Zustand ein, „der dem Hunger in vieler Beziehung ähnelt“. Die Annahme, daß die oberflächenaktiven Stoffe eine entscheidende Rolle bei der Resorption spielen, stützt HAHN besonders auf die berühmte Feststellung von BRINKMANN und SZENT GYÖRGYI, die nachweisen konnten, daß ein Membranfilter für Hämoglobinlösungen permeabler gemacht werden kann, wenn das Filter mit einem oberflächenaktiven Stoff vorher bearbeitet wird.

Die Befunde der Aktivität von Nahrungsmittlextrakten wurden von GRAFE und MAGISTRIS bestätigt. Sie machen aber in ihrer Arbeit darauf aufmerksam, daß die Ergebnisse je nach der Bearbeitung der Nahrungsmittlextrakte außerordentlich wechselnd seien, so daß es schwierig ist, Vergleichswerte zu bekommen. Besonders wird von ihnen darauf hingewiesen, daß schon durch mechanische Manipulation, wie Auspressen, physikalische Veränderungen des Zellstoffes gesetzt werden.

Aus diesem Grunde erstreckten sich die Untersuchungen auf die Oberflächenaktivität der Vitamine, und zwar nicht aus Extrakten, sondern chemisch rein dargestellter Vitamine, die von der I. G. Farbenfabrik zur Verfügung gestellt wurden.

Die Untersuchungen sind bewußt auf die wasserlöslichen Vitamine beschränkt worden. Es handelt sich also um die Vitamine  $B_1$ ,  $B_2$  (Lactoflavin) und C (l-Ascorbinsäure). Bringt man diese Vitamine mit doppelt destilliertem Wasser unter entsprechenden Vorsichtsmaßregeln (Luftabschluß) in Lösung — es handelt sich hierbei um 0,5proz. Lösungen — und bestimmt die Oberflächenspannung, so ergibt sich, daß die chemisch reinen Vitamine in wäßriger 0,5proz. Lösung und Verdünnungsreihen keine Oberflächenaktivität zeigen. Von HAHN, GRAFE und MAGISTRIS wurde nun angenommen, daß nicht nur die chemische Zusammensetzung eines Stoffes für dessen Wirkung maßgebend ist, sondern auch sein physikalischer Zustand. Aus diesem Grunde wurden die Vitamine in verschiedenen Puffersubstanzen ( $Na_2HPO_4$  und  $KH_2PO_4$ ) gelöst und dann die Oberflächenspannung im  $p_H$ -Bereich von 4,4—8,0 bestimmt. Es zeigt sich aber wiederum, daß eine Oberflächenaktivität nicht feststellbar ist.

In neuerer Zeit ist nun immer entschiedener die Ansicht vertreten worden, daß erst der Kontakt der Vitamine mit einem kolloidalen Stoff die Wirkung

des Vitamins auslöst. Damit würde also die Vitaminwirkung in die Grenzschicht der Kolloide verlegt.

**Vitamin B<sub>1</sub> und Lecithin.** Vorauszuschicken wäre hierbei, daß eine Belastung des Lecithins mit derselben Menge Puffersubstanz, die zur Einstellung des Vitamin gebraucht wurde, keine Veränderung der Lecithin-Tensionskurve bewirkte.

Es wurde benutzt: 0,2proz. Lecithin in wäßriger Lösung und 0,5proz. Vitamin im Verhältnis 10:1. Es kam also auf 10 ccm Lecithin 1 ccm Vitaminlösung (siehe Tabelle 3.

Tabelle 3.

	$p_H$ 7,0	Zeit- ab- fall	Unter- schied gegen den Leci- thin- wert	$p_H$ 7,2	Zeit- ab- fall	Unter- schied gegen den Leci- thin- wert	$p_H$ 7,4	Zeit- ab- fall	Unter- schied gegen den Leci- thin- wert	$p_H$ 8,0	Zeit- ab- fall	Unter- schied gegen den Leci- thin- wert
Ausgangs- lösung	39,9	21,1	-4,2	38,4	21,6	-1,6	38,9	21,4	-4,3	38,3	18,5	-3,6
1:2	40,5	21,2	-3,5	39,9	23,6	-1,2	40,9	22,5	-5,2	39,0	25,2	-2,6
1:4	44,0	28,2	-2,9	40,6	28,8	+1,6	43,0	26,1	-4,3	41,1	29,2	-3,4
1:8	47,0	25,3	-0,9	43,7	28,8	-2,7	46,0	25,6	-3,9	45,3	26,3	-2,9
1:16	56,1	16,7	-5,0	49,4	23,5	+5,6	55,0	17,2	+2,8	52,2	20,0	-0,6
1:32	63,6	9,2	-2,0	60,0	12,8	+4,6	61,4	11,0	+2,4	60,2	12,2	+6,9
1:64	66,8	6,1	+6,4	66,0	6,9	+7,4	70,4	2,0	+2,3	70,6	1,9	+2,2
1:128	72,3	0,7	-0,8	67,5	5,6	+5,9	72,3	0,1	+0,7	73,0	0,0	0,0

	$p_H$ 4,4	Zeit- ab- fall	Unter- schied gegen den Leci- thin- wert	$p_H$ 5,6	Zeit- ab- fall	Unter- schied gegen den Leci- thin- wert	$p_H$ 6,2	Zeit- ab- fall	Unter- schied gegen den Leci- thin- wert	$p_H$ 6,8	Zeit- ab- fall	Unter- schied gegen den Leci- thin- wert
Ausgangs- lösung	37,9	19,2	-0,3	38,1	18,1	-1,4	39,1	21,2	-4,2	39,8	16,0	-3,5
1:2	39,2	29,0	-2,4	38,3	28,7	-0,7	41,3	27,5	-3,4	42,1	19,0	-3,5
1:4	37,2	35,5	-0,4	39,4	33,1	-1,7	42,3	28,8	-3,0	44,2	27,7	-2,4
1:8	38,5	34,5	+1,2	42,4	30,5	-1,8	47,4	25,2	-3,4	47,2	25,5	-2,6
1:16	46,7	26,3	+1,1	48,6	24,4	-0,6	54,3	18,2	-5,7	55,0	17,8	-3,3
1:32	64,9	8,1	-3,9	55,1	17,9	+2,5	60,4	12,6	-2,8	62,1	10,9	-0,1
1:64	69,4	3,6	+1,4	68,0	5,0	-1,2	70,4	2,6	+0,6	68,1	5,1	+1,0
1:128	72,4	0,6	+0,2	73,0	0,0	0,0	73,0	0,0	0,0	71,8	1,4	+1,6

Daraus ergibt sich, daß besonders im physiologischen Bereich die Oberflächenaktivität des Lecithins und Vitamin B<sub>1</sub> in den Ausgangskonzentrationen im ganzen niedriger ist, daß aber bei einem  $p_H$  von 7,2 im Gegensatz zum Lecithin allein ein Maximum der Aktivität vorhanden ist, das jedoch ebenfalls in den naheliegenden  $p_H$ -Werten in ein Minimum umschlägt. Es kann damit gesagt werden, daß das System im ganzen noch labiler geworden ist. Betrachtet man die Werte in höheren Verdünnungen, die den physiologischen Verhältnissen noch näher liegen, so ist bemerkenswert, daß die Aktivität im physiologischen Bereich stärker ist als die des reinen Lecithins, so daß daraus geschlossen werden kann, daß das Vitamin B<sub>1</sub> im geeigneten Milieu und den richtigen Mengenverhältnissen eine meßbare Erhöhung der Oberflächenaktivität eines an sich schon oberflächenaktiven Stoffes bedingt. Diese Aktivitätserhöhung ist jedoch streng an die Ionen-

konzentration gebunden und schlägt bei geringer Änderung sofort in die gegenteilige Wirkung um.

**Vitamin B<sub>2</sub> und Lecithin.** Unter denselben Bedingungen wurde nun das Vitamin B<sub>2</sub> (Lactoflavin) untersucht. Es stellte sich dabei die Schwierigkeit heraus, daß das Lactoflavin im sauren Milieu von 6,8 an ausflockt. Im physiologischen Bereich war es jedoch ohne weiteres löslich, die Messung der Spannung ergab die in Abb. 20 dargestellten Ergebnisse. Also auch bei Zusatz von B<sub>2</sub> kommt es zunächst zu einer Verminderung der Oberflächenaktivität, die jedoch

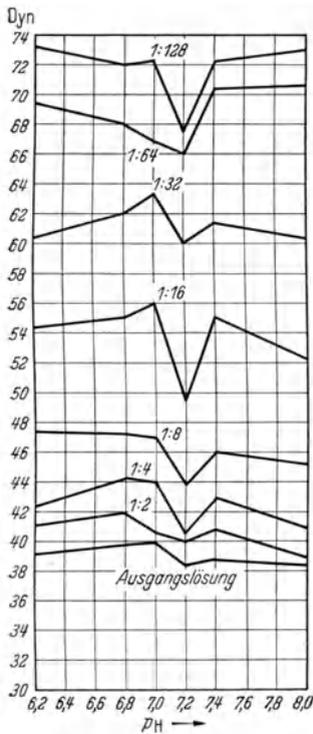


Abb. 19. Lecithin + Vitamin B<sub>1</sub>.  
(Nach KELLER u. KÜNZEL.)

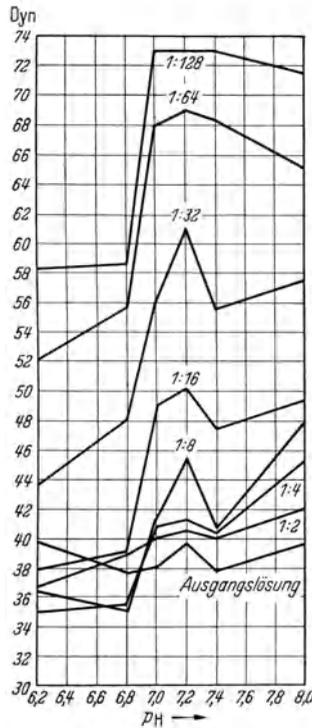


Abb. 20. Lecithin + Vitamin B<sub>2</sub>  
(Lactoflavin). (Nach KELLER u.  
KÜNZEL.)

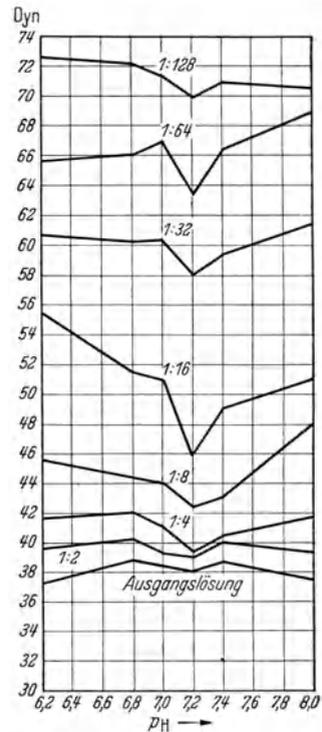


Abb. 21. Lecithin + Vitamin C  
(L-Ascorbinsäure). (Nach KELLER  
u. KÜNZEL.)

im ganzen gering ist. Verfolgt man die Kurve bis in den Bereich des physiologischen  $p_H$ , so kann man erkennen, daß die Wirkung von B<sub>1</sub> der des B<sub>2</sub> antagonistisch gegenübersteht. Im Gegensatz zum B<sub>1</sub> zeigt das B<sub>2</sub> bei einem  $p_H$  von 7,2 ein ausgesprochenes Minimum der Oberflächenaktivität, dem wenigstens teilweise deutliche Maxima bei 7,0 und 7,2 zugeordnet sind. Also auch beim Vitamin B<sub>2</sub> kann festgestellt werden, daß es, an einen oberflächenaktiven Stoff gekoppelt, einen meßbaren Einfluß auf die Oberflächenaktivität besitzt und im Bereich der physiologischen Ionenkonzentration dem B<sub>1</sub> entgegengesetzt wirkt.

**Vitamin C und Lecithin.** Untersucht man nun das letzte bis heute rein dargestellte wasserlösliche Vitamin, die 1-Ascorbinsäure, auf die Oberflächenaktivität in den Grenzschichten des Lecithins, so kommt man zu den in Abb. 21 dargestellten Kurven.

Es kann also festgestellt werden, daß auch bei der Ascorbinsäure im Bereich des physiologischen  $p_H$  eine besondere Labilität vorhanden ist, und daß bei 7,2 ein Maximum der Oberflächenaktivität besteht, wenigstens in den höheren Konzentrationen. Im Bereich der etwa physiologischen Konzentration (Ver-

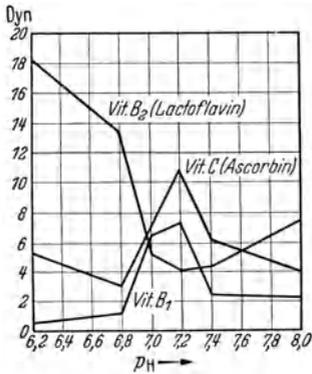


Abb. 22. Verdünnung 1:64.  
(Nach KELLER u. KÜNZEL.)

dünnung 1:4) wird die Aktivität meßbar größer als die des Lecithins allein, aber auch stärker als die des Vitamin B<sub>1</sub> bei gleicher gewichtsprozentiger Konzentration. Die Aktivität des Lactoflavins ist wiederum kleiner als die des Vitamin B<sub>1</sub> und C, aber immer noch größer als die des Lecithins allein.

Abb. 22 und 23 sollen das Gesagte graphisch darstellen.

In den Zeichnungen sind die ermittelten Werte vom Lecithin beim jeweiligen  $p_H$  als Basis genommen und bilden so die 0-Linie. War die Oberflächenaktivität des Vitamins kleiner, damit die Oberflächenspannung zahlenmäßig größer, so wurde diese Differenz mit minus bezeichnet und unterhalb der 0-Linie aufgezeichnet. War die resultierende Ak-

tivität vom Lecithin + Vitamin größer, so erscheinen die Werte über die 0-Linie.

Da bei sämtlichen Messungen auch der dynamische Wert der Oberflächenspannung festgestellt wurde, konnte der Zeitabfall bestimmt und graphisch dargestellt werden. Es ergibt sich hierbei eine völlige Übereinstimmung mit den gefundenen Werten. Es zeigt sich, daß Vitamin B<sub>1</sub> und C, die die größte Oberflächenaktivität bei 7,2 haben, auch dort den größten Zeitabfall zeigen. Beim Lecithin allein kommt es bei 7,2 nur zu einem geringen Zeitabfall. Eine ausgesprochene Herabsetzung des Zeitabfalles bewirkt das Lactoflavin. Nebenbei kommt noch die außerordentliche Labilität im physiologischen Bereich zum Ausdruck.

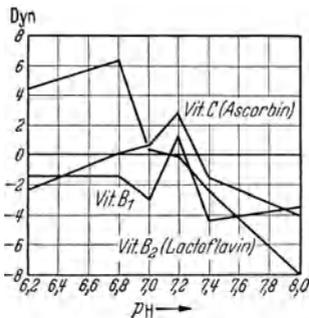


Abb. 23. Verdünnung 1:4.  
(Nach KELLER u. KÜNZEL.)

Es erhob sich nun die Frage, ob diese Änderung der Oberflächenspannung eine spezifische Reaktionsform vom Lecithin und wasserlöslichen Vitamin ist oder ob sich derartige Veränderungen auch finden lassen, wenn das System komplizierter wird. Aus diesem Grunde wurden dieselben Untersuchungen

mit derselben Technik an *Cholesterin-Lecithin-Gemischen in gleichem  $p_H$ -Bereich* angestellt.

Die Werte für Cholesterin und Lecithingemische wurden schon in einem früheren Kapitel angegeben. Wird nun diese Suspension mit Vitamin belastet, so ergibt sich im Prinzip dasselbe.

Das in seiner Oberflächenaktivität schon sehr labile Gemisch im physiologischen Bereich wird durch B<sub>1</sub> und C in dem Sinne beeinflusst, daß bei 7,2 ein Maximum der Oberflächenaktivität eintritt, das aber ganz scharf auf diesen Punkt begrenzt ist. Geringe Änderungen des  $p_H$  bewirken, daß das Maximum verlassen wird und sogar ein gewisses Minimum auftreten kann, genau wie beim

Lecithin und Vitamin ist in höheren Konzentrationen die Oberflächenaktivität des Lecithin-Cholesterin-Gemisches plus Vitamin geringer. Kommt man jedoch in höhere Verdünnungen, in denen die Oberflächenaktivität der Stammlösung nachläßt, so wird die *Vitaminwirkung immer deutlicher*, und bei etwa 1:4 erhöht das Lactoflavin die Aktivität des Gemisches, und zwar auch noch im Bereich

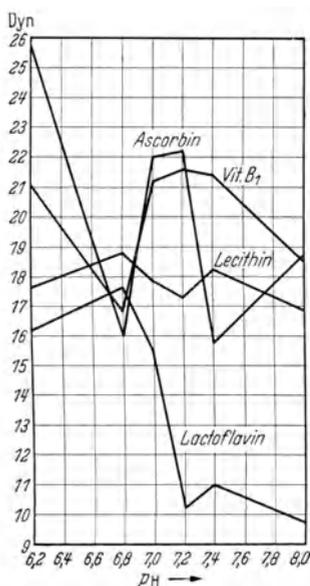


Abb. 24. Zeitabfall. Lecithin + Vitamin B<sub>1</sub>. Lecithin + Vitamin B<sub>2</sub>. Lecithin + Vitamin C. Ausgangslösung. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

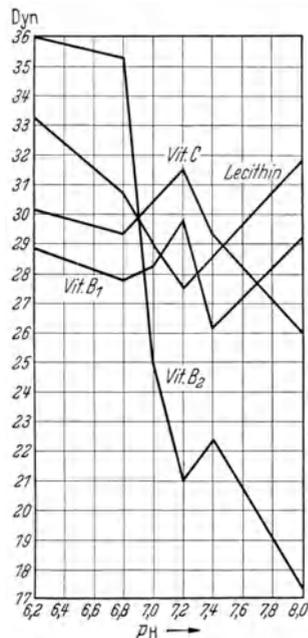


Abb. 25. Zeitabfall. Lecithin + Vitamin B<sub>1</sub>. Lecithin + Vitamin B<sub>2</sub>. Lecithin + Vitamin C. Verdünnung 1:4. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

von 7,2, obwohl dort das Minimum der Aktivität des Vitamin B<sub>2</sub> liegt. Es ist dabei auffallend, daß das Lactoflavin von allen 3 Vitaminen weitaus am stärksten wirkt.

Bemerkenswert ist noch, daß Vitaminzusatz, und zwar sämtlicher dreier Vitamine, anscheinend eine gewisse Schutzwirkung auf die Löslichkeit des Cholesterins ausübt, da in keinem Fall beobachtet werden konnte, daß das Cholesterin im Bereich der stärker sauren Reaktion ausflockte. Bei B<sub>2</sub> waren allerdings die Verhältnisse weniger übersichtlich, da dieses selbst, wie schon oben angegeben, ausflockte. Es nimmt also auch in bezug auf die Löslichkeit eine Sonderstellung bei den Vitaminen ein.

Es wurden nun noch Messungen der Oberflächenspannung im Bereich von 4,4, 5,6 und 6,2 angestellt, jedoch in den Kurven und Deutungen nicht ausgewertet, da in diesen Bezirken, namentlich in höheren Verdünnungen, stärkere Abweichungen vom Lecithinwert festgestellt werden konnten. Es muß dabei offen bleiben, ob in diesem Bereich nicht irgendwelche unkontrollierbare Veränderungen, vielleicht chemischer Natur der Vitamine, stattgefunden haben.

Überblickt man diese Befunde, so kann man sagen, daß die *wasserlöslichen Vitamine eine ziemlich spezifische Oberflächenaktivität* zeigen. Diese kommt jedoch

nur in den Grenzflächen ursprünglich stark aktiver Stoffe, wie die Lipoide, zur Wirksamkeit. Die Wirkung ist ausgesprochen abhängig von der jeweiligen aktuellen Reaktion des Lösungsmittels, und in dieser Beziehung besteht der Ausdruck „vitaminoider Zustand“, der von HAHN geprägt wurde, zu Recht.

Die großartigen Erfolge der chemischen Vitaminforschung während der letzten Jahre, die zur Konstitutionsanalyse und Synthese der hier untersuchten Vitamine geführt hat, verschoben naturgemäß das Problem der Vitaminwirkung immer stärker nach der rein chemischen Seite. Wir fanden nun das geschilderte

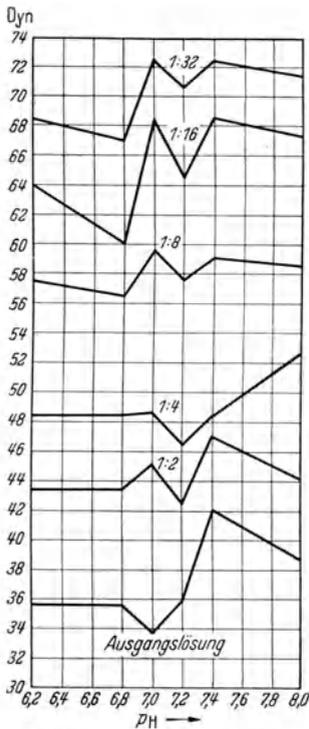


Abb. 26. Cholesterin + Lecithin + Vitamin B<sub>1</sub>. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

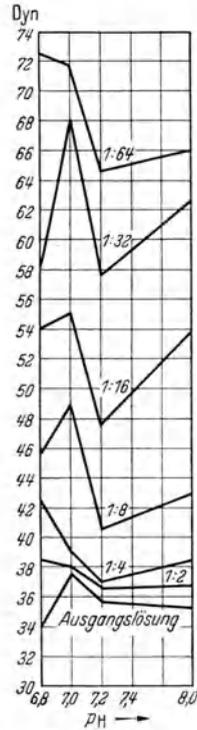


Abb. 27. Cholesterin + Lecithin + Vitamin B<sub>2</sub>. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

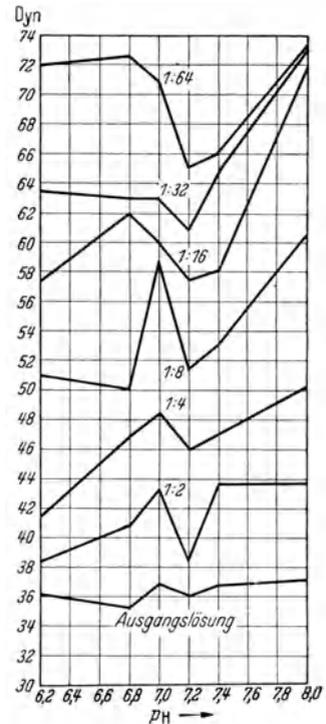


Abb. 28. Cholesterin + Lecithin + Vitamin C. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

variable physikalische Kräftespiel beim Zusammentreffen von Vitaminen mit körpereigenen, oberflächenaktiven Substanzen. Dabei muß hervorgehoben werden, daß diese physikalische Aktivität im Bereich hoher Verdünnungen — also unter Bedingungen, die den physiologischen angenähert sind — relativ am größten ist. Daraus darf man wohl schließen, daß die physikalische Dynamik der Vitamine auch im Körpergeschehen eine nicht unwichtige Rolle spielt. Aus den Untersuchungen spezielle Schlüsse auf die biologische Wirkung zu ziehen, ist wohl noch nicht erlaubt und macht weitere Untersuchungen nötig. Die Schlußfolgerung ist aber berechtigt, daß die chemische Struktur und die daraus resultierende Affinität allein den Wirkungsmechanismus der Vitamine nicht zu erklären vermag, sondern daß eine physikalische Betrachtungsweise hinzutreten muß.

Die Untersuchungen wurden nun naturgemäß auf die *Eiweißkörper* ausgedehnt, und es ergab sich hierbei, daß nur eine ganz geringe Änderung der Oberflächenspannung der Eiweißkörper durch Vitamineinfluß erzielt werden kann. Die Spannungswerte von Globulin und Albumin sind vor und nach Vitaminzusatz um höchstens 0,3 Dyn verschieden. Die Vitamine sind also nicht in der Lage, in den Grenzflächen der Eiweißkörper stärkere Veränderungen hervorzurufen. Es muß aber hinzugefügt werden, daß die geringen Veränderungen kaum als Meßfehler bezeichnet werden können, da sie in der Regel mit den bei den Lipoiden festgestellten Änderungen gleichsinnig gehen. In der Mitte steht die Stärke der Veränderung bei Gemischen von Eiweiß und Lipoiden. Die zahlenmäßige Auswertung ergibt, daß die Abweichungen kleiner sind als bei den Lipoiden allein, aber größer als bei den Eiweißen allein. Dem Charakter nach sind sie genau gleich, wie oben bei den Lipoiden festzustellen war.

### 11. Die Oberflächenspannung des Liquors.

**Der lumbale Liquor.** Nachdem die verschiedenen Faktoren, die die Oberflächenspannung kolloider Flüssigkeiten maßgeblich beeinflussen können, eingehend besprochen worden sind, soll zunächst einmal der Liquor genau untersucht werden. Der Liquor soll zuerst besprochen werden, da seine verhältnismäßig einfache Zusammensetzung erwarten läßt, daß sich die gefundenen Verhältnisse den Modellversuchen weitgehend anpassen, und größere Adsorptionsvorgänge, die das Geschehen unübersichtlich und in ihrer Auslegung schwierig machen, nicht bestehen.

Das Studium der Literatur ergibt, daß nur Untersuchungen einiger weniger normaler Liquoren durchgeführt worden sind. Die Angaben sind aber sehr widersprechend, so daß sie praktisch nicht verwertet werden können. Genau so ist es mit den pathologisch veränderten Rückenmarksflüssigkeiten. Eine der ältesten Angaben stammt von TRAUBE und BLUMENTHAL. Sie stellten aber nur eine Untersuchung von Liquor an und finden dabei nur eine ganz unwesentliche Abweichung vom Wasserwert. Diese Feststellung wurde mit der stalagmometrischen Methode gemacht und stellte damit einen halbdynamischen Wert dar. Ferner haben dann KISCH und REMERTZ ebenfalls mit dem TRAUBESCHEN Stalagmometer 15 menschliche Cerebrospinalflüssigkeiten auf ihre Spannung untersucht und gefunden, daß diese in ganz engen Grenzen schwankt und stets bedeutend höhere Werte ergab, als sie beim Serum festzustellen sind. Als wichtigste Tatsache teilen sie mit, daß die Spannungswerte bei organischen Hirnkrankheiten (Dementia praecox und Paralyse) sich nicht von den Werten Normaler unterscheiden. Ebenso ergaben Liquoren mit positiver WASSERMANN'SCHER Reaktion keine anderen Spannungswerte als solche mit negativer Reaktion. Dagegen würden Gallenfarbstoffe, Bilirubin oder Verbindungen, die aus dem Abbau derselben hervorgehen, die Oberflächenspannung im Liquor in mehr oder weniger beträchtlicher Weise beeinflussen. Außerdem ergaben ihre Untersuchungen noch, daß in einem Fall von Apoplexie Gliom, und einem Fall von Urämie eine beträchtliche Erniedrigung bestand, ohne daß dabei Gallenfarbstoffe oder Hämoglobin im Liquor nachzuweisen waren.

KOPACZEWSKI beobachtete im Gegensatz dazu, daß eine positive WASSERMANN'SCHE Reaktion die Oberflächenspannung um ungefähr 3 Dyn erhöht. Die

Gegensätze wurden von ZUNZ und ALEXANDER damit erklärt, daß die Liquores ungenügend sorgfältig entnommen und zu lange aufgehoben wurden. Die Autoren untersuchten die dynamische Oberflächenspannung bei 12 Fällen von normale Liquor, ferner 14 Fällen von Geisteskrankheiten nichtsyphilitischer Natur und 20 Fällen von progressiver Paralyse. Sie stellten dabei fest, daß die Werte von luischen und normalen Liquoren ganz unwesentlich voneinander differieren, und daß sie sich insgesamt dem Wasserwert erheblich nähern. Der Unterschied vom Wasserwert betrug lediglich 0,8 Dyn, er war auch bei anderen Geisteskrankheiten nichtsyphilitischer Natur nachzuweisen, so daß sie zu dem Schluß kamen, daß die Verminderung nicht von der Syphilis abhängen könnte, sondern an andere Ursachen gebunden sein müßte. BRINKMANN dagegen gibt an, daß sich die Oberflächenspannung des Liquors bei Feststellung des statischen Wertes wenig von der des Blutes unterscheiden würde, ohne allerdings genauere Werte anzugeben.

Es ist nun klar, daß eine einzelne Methode nicht in der Lage sein kann, ein vollständiges Bild des Liquors und dessen Veränderungen, sei es in physiologischer oder pathologischer Beziehung, zu geben. Aus diesem Grunde sind im folgenden alle Bestimmungen, die bei jedem Liquor durchgeführt worden sind, angegeben.

Bevor auf die Untersuchungen der Oberflächenspannung selbst eingegangen werden kann und eine Auswertung versucht wird, muß die Methodik, die beim Liquor anzuwenden ist, genauer beschrieben werden. Es hat sich im Laufe der Zeit herausgestellt, daß Streuungen der Werte (Anfangs- und Verdünnungswerte) weitgehend reduziert werden können, wenn jeder Liquor vor der Messung zentrifugiert wird. Zu dieser Forderung kommt hinzu, daß bei Untersuchungen an Seren nur brauchbare Vergleichswerte vom selben Aderlaß zu bekommen sind, wenn zentrifugiert wird. Beim Serum hat sich nun gezeigt, daß eine Zentrifugierdauer von  $\frac{1}{2}$  Stunde bei einer Umdrehungszahl von 2600 genügt, diese Forderung zu erfüllen. Der Liquor wurde nun ebensolange mit derselben Zentrifuge bearbeitet.

Außerdem ist von Wichtigkeit, wo der Liquor entnommen wird. Diese Tatsache ist nicht verwunderlich, da Unterschiede schon früher für bestimmte Liquorbestandteile festgestellt wurden. Unterschiede zwischen Ventrikel-, Zisternal- und Lumballiquor sind schon von KAFKA, DEMME, ESKUCHEN und WEIGELDT beschrieben. Am auffallendsten war bis jetzt der Unterschied des Zuckergehaltes, der im Ventrikel höher sein soll als lumbal und der Unterschied der Eiweißfraktion. In letzter Zeit wurde auch von PLAUT und RUDY angegeben, daß der Cholesteringehalt lumbal höher als zisternal ist, während Cholesterin im Ventrikel überhaupt nicht nachzuweisen sei. VOIGT hat diese Befunde an unserem Institut bestätigen können. Aus diesem Grunde mußte bei der Messung der Oberflächenspannung auf diese Tatsache Rücksicht genommen werden. Es wurde praktisch so vorgegangen, daß sofort das Steigrohr zum Messen des Druckes angeschlossen wurde sowie die Nadel im Lumbalkanal lag. Dann wird zunächst die Flüssigkeit des Steigrohres in ein Gläschen abgelassen. Da in der Regel der Druck nicht so hoch ist, daß sich im Steigrohr 1 ccm befindet, wird noch so viel abgelassen, daß sich im Röhrchen I genau 1 ccm Liquor befindet und dieser zur Bestimmung der Zellzahl verwandt wird. Dann werden 4 ccm abgelassen und diese sofort weiterverarbeitet und zum Messen der Oberflächen-

spannung benutzt. Ein Umgießen des Liquors in verschiedene Gläschen ist zu vermeiden. Darauf wurde 1 ccm zur Eiweißbestimmung abgenommen, Nonne und Pandy angestellt und darauf die übrigen Mengen für Goldsol, Mastix und Wa.R. abgelassen. Bei Bedarf wurde natürlich eine genaue bakteriologische Untersuchung durchgeführt. Im allgemeinen kommt man mit 10 ccm Liquor aus. Bei Zisternen- und Ventrikelpunktionen wurde, wenn möglich, ziemlich genau so verfahren, obwohl es hier, namentlich bei der Ventrikelpunktion, zeitweise Schwierigkeiten macht. Zisternal läßt sich jedoch das Verfahren in der Regel durchführen.

Im Verlauf der Untersuchung stellte sich heraus, daß beim Liquor als vorteilhafteste Verdünnungsflüssigkeit physiologische Kochsalzlösung benutzt wird, da dadurch eine größere Anzahl unterscheidbare Kurventypen zu erreichen ist. Die Oberflächenspannung der reinen physiologischen Kochsalzlösung beträgt 73,5—73,7 Dyn bei 20°.

Die übrigen angestellten Untersuchungen des Liquors waren folgende: Beurteilung der Farbe, des Druckes, Zellzählung und Differenzierung, als Globulinreaktion Nonne und Pandy, ferner die Goldsol- und Mastixreaktion. Außerdem die WASSERMANNsche Reaktion im Liquor und im Blut. Die Eiweißbestimmungen wurden nach KELLER und LIEBOLD auf nephelometrischem Wege vorgenommen.

Es ist dabei noch zu beachten, daß die Zentrifuge in einem Raum aufgestellt sein muß, der ungefähr eine Temperatur von 20° besitzt. Weiter ist wichtig, daß die Zentrifuge bei ihrem Lauf keine größeren Temperaturunterschiede hervorruft.

**Der normale Liquor.** Es ergibt sich sofort die Schwierigkeit, festzustellen, was man unter einem normalen Liquor verstehen soll, da naturgemäß die Grenzen zwischen normal und pathologisch fließend sind. Es muß also bei der Auswahl der Fälle verlangt werden, daß sowohl das klinische Bild als auch sämtliche Untersuchungsbefunde im Liquor völlig normale Werte ergeben. Bei den im folgenden verwerteten Fällen handelt es sich meist um Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine zentrale Ursache der geklagten Beschwerden bestand und dieser durch keine der ausgeführten Untersuchungen im Liquor bestätigt werden konnte und auch der weitere klinische Verlauf ein organisches Leiden nicht wahrscheinlich erscheinen ließ. Aus unten angeführten Gründen wurde noch darauf geachtet, daß das Alter von 35 Jahren möglichst nicht überschritten wurde.

Im Verlauf der Jahre konnten über 200 Fälle ausführlich untersucht werden. Zeigten sich Blutbeimengungen, so wurden sie nicht ausgewertet, da die Bestimmung der Oberflächenspannung keine brauchbaren Resultate lieferte, was aber allein auf den Einfluß des Blutes zurückgeführt werden muß.

Das Aussehen sämtlicher normaler Rückenmarksflüssigkeiten war wasserklar und ohne jede Trübung. Der Lumbaldruck ergab im Liegen Durchschnittswerte von 110—140 mm Wasser.

Der normale Zellgehalt des Liquors betrug in allen Fällen 0/3—6/3, wobei jedoch 80% der Fälle 3/3 und darunter hatten. KAFKA gibt die obere Grenze mit 8/3 Zellen an; es gibt jedoch Stimmen, die schon 3/3 als verdächtig für pathologische Zustände ansehen, was wohl, wenn sämtliche andere Untersuchungen negativ sind, als zu weitgehend bezeichnet werden muß. Die Differenzierung

ergab in der Regel kleine Lymphocyten, ganz vereinzelt sahen wir aber auch Leukocyten, ohne daß dieser Befund eine besondere Bedeutung gehabt hätte.

Die Carbolsäurereaktion nach PANDY war in über 90% der Fälle negativ, sehr selten fraglich (Opalescenz), die Reaktion nach NONNE stets negativ.

Die nephelometrische Bestimmung des Eiweißgehaltes nach KELLER schwankte zwischen 6 und 12 mg% Gesamteiweiß. Der Gesamteiweißgehalt liegt also etwas niedriger, als von KAFKA angegeben wurde (20 mg%).

Die WASSERMANNsche Reaktion war stets negativ, ebenso die MEINICKE-Klärungsreaktion.

Alle Kolloidreaktionen waren negativ, sie wurden nach der Vorschrift von SCHMITT durchgeführt und zeigen bei normalem Liquor eine leichte Verfärbung bzw. Trübung im 2. bis 3. Röhrchen.

In den letzten 3 Jahren wurden sämtliche Punktionen nüchtern ausgeführt und stets Blut- und Liquorzucker zu derselben Zeit bestimmt.

Die Oberflächenspannung des normalen Liquors ergab im Durchschnitt folgende Werte:

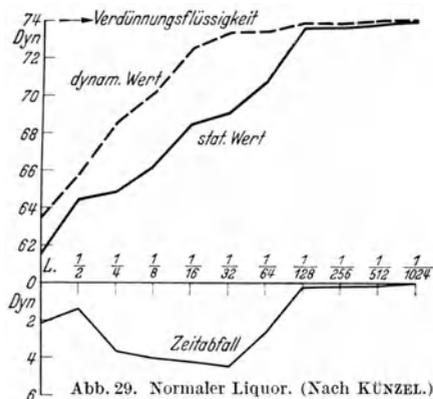


Tabelle 4.

	Dyn	Stat. Oberflächenspannung	Zeitabfall (Time drop)
Liquor	63,6 ± 0,65	61,5 ± 0,75	2,1
1/2	65,8 ± 0,65	64,4 ± 0,50	1,4
1/4	68,5 ± 0,70	64,8 ± 0,75	3,7
1/8	70,2 ± 0,70	66,2 ± 0,70	4,0
1/16	72,6 ± 0,60	68,4 ± 0,70	4,2
1/32	73,4 ± 1,00	69,0 ± 1,20	4,4
1/64	73,4 ± 0,30	70,8 ± 0,60	2,6
1/128	73,9 ± 0,10	73,8 ± 0,20	0,1
1/256	73,9	73,8	0,1
1/512	74,0	73,9	0,1
1/1024	74,0	74,0	0

Die einzelnen normalen Punktate zeigen also sowohl in den Anfangs- wie in den Verdünnungswerten nur geringe Differenzen. Sie betragen maximal 1,5 Dyn, nur in der Verdünnung 1:32, in der der maximale Zeitabfall auftritt, kommt es zu höheren Abweichungen, die im Höchsthalle 2,4 Dyn betragen. Eine genauere Untersuchung des maximalen Zeitabfalls ergibt, daß schon bei einer Verdünnung von 1:16 der Abfall nahe an den maximalen herankommt, was vermuten läßt, daß der tatsächliche maximale Zeitabfall zwischen 1:16 und 1:32 liegt. Untersuchungen, die in dieser Richtung angestellt worden sind, haben dann gezeigt, daß der maximale Zeitabfall bei 1:26 zu finden ist, jedoch nur, wenn als Verdünnungsflüssigkeit physiologische Kochsalzlösung genommen wird. Wird mit bidestilliertem Wasser verdünnt, so tritt er schon bei 1:16 auf.

Vergleichswerte in der Literatur konnten nicht gefunden werden. Unseres Wissens sind überhaupt noch keine Liquoruntersuchungen in Verdünnungsreihen gemacht worden. Lediglich SAMSON gibt einen Wert von normalem unverdünntem Liquor an, und zwar mit 48,3—51,8 Dyn, gemessen mit der Torsionswaage. Angaben, ob es sich um dynamische oder statische Spannungswerte

handelt, fehlen. Der Wasserwert betrug bei den Bestimmungen nach SAMSON 50 Dyn, so daß die Liquorwerte außerordentlich nah an die Wasserwerte zu liegen kommen. Eine Umrechnung auf unsere Werte ist bei den spärlichen Angaben nicht möglich.

**Der blutige Liquor.** Blutbeimengungen lassen sich auch bei der besten Technik nicht immer vermeiden. Die Frage, ob essentiell oder durch Punktion verursacht, ist in der Regel leicht, in gewissen Fällen so gut wie überhaupt nicht zu entscheiden. Als Ursachen der essentiellen Blutung kommen besonders meningeale Apoplexien, Ventrikeldurchbrüche und Tumoren sowie Schädelverletzungen in Frage, die übrigen Blutbeimengungen sind durch die Punktion bedingt. Bei allen sind Pandv und Nonne natürlich positiv. Die Zellzahl selbst ist abhängig von der Grundkrankheit und der Blutmenge. Bei den essentiellen Formen sind stets Eiweißvermehrungen nachzuweisen, und zwar kommt es besonders zu einer Vermehrung der stabilen Phase. Bei den durch Punktion hervorgerufenen Blutbeimengungen kann nach Abzentrifugieren meist ein normaler oder zumindest ein im Bereich des normalen liegender Eiweißwert gefunden werden. Verursacht die Grundkrankheit schon eine Eiweißvermehrung, so kann diese nach Abzentrifugieren wieder bestimmt werden, jedoch werden die Verhältnisse sehr leicht unübersichtlich. Fast die üblichen Werte sind erhältlich, wenn man etwa Liquor abtropfen läßt, wodurch häufig ein Klarwerden zustande kommt. Es ist aber zu bedenken, daß dadurch die Eiweißmenge in einer anderen Höhe bestimmt wird. Bei der Eiweißbestimmung selbst verursachte dies nur geringe Abweichungen. Die Messung der Oberflächenspannung ergibt jedoch Werte, die nicht ohne weiteres vergleichbar waren, besonders wenn eine größere Menge Liquor abgelassen werden mußte. Der xanthochrome Liquor nimmt nach der üblichen Behandlung Werte an, wie man sie bei meningitischen Reizungen erhält. Sie stimmen übrigens mit der Goldsol- und Mastixkurve überein. Auch diese zeigen einen Ausfall, der leicht nach rechts ungefähr bis in die Mitte verschoben ist. Im übrigen schwanken die Befunde je nach Stärke der Blutbeimengungen stark. КАФКА gab für die Normomastixreaktion Standardkurven ab, aus denen abzulesen ist, wieweit die einzelnen Blutmengen die Kurven beeinflussen. Aber auch hier werden die Verhältnisse bei pathologischen Zuständen zu unübersichtlich. Wie schon gesagt, ist es bei geringen akzidentiellen Blutungen noch möglich, nach Zentrifugieren Eiweißwerte zu bestimmen, dagegen finden sich für die Oberflächenspannung auch bei sofortigem Zentrifugieren erhebliche Abweichungen von der Norm. Bei Nichtbeachtung dieser Tatsache bekommt man damit Werte von starker Streuung und nie typische Kurven. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich, bei diesen Vorkommnissen mit einer frischen Nadel ein Segment höher zu punktieren. Ein Unterschied zwischen 5 normalen Rückenmarksflüssigkeiten, die durch Punktion in Höhe von L 2 bis L 3 und 5, die in Höhe von L 3 bis L 4 gewonnen waren, konnte auch bei Bestimmung der Oberflächenspannung nicht gefunden werden.

**Der Liquor von Moribunden.** Im Laufe der Jahre wurden bei rund 50 bewußtlosen in Agonie liegenden Patienten Punktionen vorgenommen. Es zeigte sich bei ihnen, daß die Zellzahl und der Eiweißgehalt der jeweiligen Grundkrankheit entsprechend oder normal waren, ebenso die Goldsol- und Mastixreaktion, was auch mit den Angaben von WEIGELDT übereinstimmt, der den Liquor bei

einem verstorbenen Menschen kurz nach dem Tod völlig unverändert fand. Die Werte der Oberflächenspannung waren aber grundlegend verändert, zum Teil waren ganz erhebliche Senkungen eingetreten, was wohl mit Auftreten von Permeabilitätsänderungen zusammenhängt. Eine sichere Gesetzmäßigkeit ist nicht festzustellen. Nach der uns bekannten Pufferwirkung des Liquors und der capillaraktiven Lösungen muß aber angenommen werden, daß ziemlich erhebliche Mengen von capillaraktiven Stoffen in ihn gelangt sein müssen.

**Der Liquor nach Punktion.** Untersucht man einen nicht entzündlichen, möglichst normalen Liquor nach 24—48 Stunden zum zweitenmal, so wird stets eine gewisse Zell- und Eiweißvermehrung gefunden. Wie schon bekannt, handelt es sich um eine leicht meningeale Reizung. Diese ist auch bei der Untersuchung der Spannung nachzuweisen und kann, wenn die Tatsache einer vorherigen Punktion nicht bekannt ist oder nicht beachtet wird, zu Fehlschlüssen führen. Werden Lufteinblasungen vorgenommen, so nimmt das Liquorsyndrom einen ausgesprochen meningitischen Charakter an, was auch schon von KAFKA und HERMANN in bezug auf die Eiweißwerte betont wurde. KAFKA fand weiter, daß dieser Reiz stets nach 3 Tagen wieder verschwunden ist, nach einer Encephalographie erst nach 8—10 Tagen. Die Oberflächenspannung erreicht aber erst nach 5—7 Tagen bei der einfachen Lumbalpunktion normale Werte. Werden Lufteinblasungen vorgenommen, so kann der Liquor Veränderungen meningitischer Natur bis zu 6 Wochen zeigen.

**Der Liquor bei der Meningitis.** Das Liquorbild in bezug auf die Spannung ist bei den verschiedenen Formen der eitrigen Meningitis derartig ähnlich, daß es zusammen besprochen werden kann.

Allgemein ist wichtig, daß bei der eigentlichen Hirnhautentzündung die Werte stark wechseln, fast regelmäßig treten Druckerhöhungen auf. Die Gesamteiweißwerte sind stets stark vermehrt, die Schwankungsbreite ist aber derartig groß, daß Zahlen kaum angegeben werden können. Bei der Kolloidreaktion herrscht die Meningitiszacke vor.

Stets findet man auch eine Erniedrigung des Zuckergehaltes im Liquor. Die Werte schwanken zwischen 12 und 41 mg% bei normalen Blutzuckerwerten. Der Cholesteringehalt ist stets deutlich erhöht.

Es ist noch besonders darauf hinzuweisen, daß in allen Fällen der Meningitis epidemica im Verlauf der Erkrankung eine Xanthochromie des Liquors beobachtet wird. Diese kann gering sein, kann aber auch zu einer ausgesprochenen Gelbfärbung des Liquors führen. Es kann regelmäßig beobachtet werden, daß die Xanthochromie immer wenige Tage vor Abklingen des Fiebers und der sonstigen Krankheitserscheinungen auftritt, so daß sich dieses Zeichen als sicherstes prognostisches Merkmal bei der sonst so wechselnd und unberechenbar verlaufenden Krankheit erweist. Sie klingt nach wenigen Tagen wieder ab und verschwindet nach 4—5 Tagen ganz.

Die Oberflächenspannung des Meningitisliquors zeigt nun stets ein ganz erhebliches Absinken der Anfangswerte: dynamisch 58—62, statisch 56—60. Eine monomolekulare Schicht ist bis zu einer Verdünnung von 1:1000 nicht zu erreichen. Sie tritt je nach Stärke der anderen Abweichung (Eiweiß- und Zellvermehrung) erst bei Verdünnungsgraden 1:2000 bis 1:6000 auf. Der Zeitabfall des unverdünnten Liquors ist immer erheblich, meist um 6 Dyn.

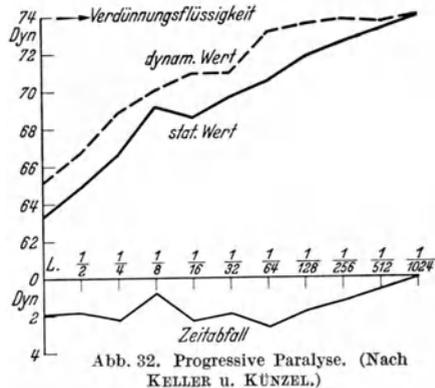
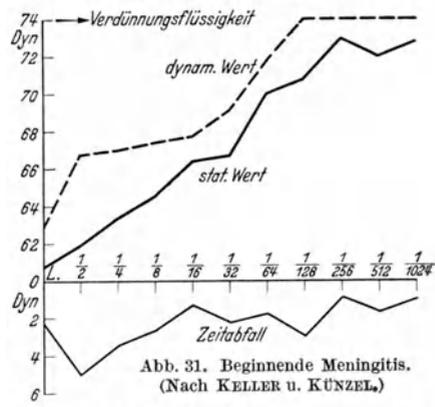
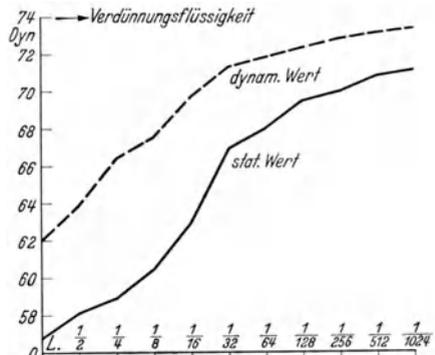
Die Meningitis tuberculosa zeigt keine deutliche Trübung des Liquors. Die Zellzahl ist nie erheblich vermehrt, der höchstgezählte von uns betrug 4000/3 Zellen, der niedrigste 230/3. Ebenso war das Gesamteiweiß nie so erhöht wie bei den eitrigen Meningitiden. Die Oberflächenspannung ergibt keine wesentlichen Veränderungen gegenüber dem eitrigen Liquor. Auch beim tuberkulösen Liquor wird der Wasserwert bei einer Verdünnung von 1:1000 statisch nie erreicht.

Von größter praktischer Bedeutung erwies sich im Verlauf der Jahre die Bestimmung der Spannung bei Fällen, die nach dem klinischen Bild wohl eine meningeale Reizung vermuten ließen, bei denen aber mit den sonst üblichen Methoden keine sicheren Schlüsse gezogen werden konnten. Es zeigte sich dabei, vorausgesetzt, daß nicht vor kurzem punktiert wurde, daß wir in der Oberflächenspannung den feinsten Nachweis für entzündliche Prozesse der Meningen haben, und daß sie allen bekannten sonstigen Reaktionen an Empfindlichkeit überlegen ist. In Abb. 30 ist der Kurvenverlauf einer beginnenden Meningitis dargestellt.

Der Liquor bei den luischen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Auf eine eingehende Schilderung der Liquorverhältnisse kann verzichtet werden. Auf Arbeiten von KAFKA und DATNER wird verwiesen.

Tabelle 5.

	Dyn	Stat. Oberflächenspannung	Zeitabfall
Liquor	65,2 ± 0,4	63,3 ± 0,3	1,9
1/2	66,7 ± 0,2	64,9 ± 0,2	1,8
1/4	68,8 ± 0,3	66,6 ± 0,2	2,2
1/8	70,0 ± 0,1	69,2 ± 0,2	0,8
1/16	70,9 ± 0,25	68,6 ± 0,3	2,3
1/32	71,0 ± 0,25	69,7 ± 0,3	1,9
1/64	73,1 ± 0,4	70,5 ± 0,35	2,6
1/128	73,6 ± 0,1	71,8 ± 0,2	1,8
1/256	73,8 ± 0,1	72,6 ± 0,1	1,2
1/512	73,7 ± 0,2	73,3 ± 0,2	0,4
1/1024	74,0 0	74,0 0	0



Bei der Paralyse werden die üblichen Werte erhoben. Meist findet sich eine Gesamteiweißvermehrung, und zwar nimmt insbesondere die labile Phase deut-

lich zu, was mit den Feststellungen von KAFKA gut übereinstimmt. Die Zahlen für die Paralyse, die in recht geringen Grenzen schwankten, sind umstehend wiedergegeben:

Daraus ist zu ersehen, daß im unverdünnten Liquor eine deutliche Erhöhung der Oberflächenspannung eintritt, und daß die monomolekulare Schicht wenig ausgeprägt ist und ungefähr bei einer Verdünnung von 1:64 liegt. Weiter ist auffällig, daß der Zeitabfall im ganzen sehr gering ist. Es handelt sich also um einen Liquor, bei dem keine einseitige Vermehrung der Bestandteile stattgehabt hat. Nach dem Liquorbild muß angenommen werden, daß die Eiweiße und Lipoide ungefähr in demselben Verhältnis vermehrt sind, höchstens daß die Eiweiße durch die Verschiebung des maximalen Zeitabfalls, also im besonderen das Globulin, am stärksten wirksam ist und damit vermehrt ist.

Die Gehirnsyphilis, die an sich schon recht verschiedene Prozesse im anatomischen Sinn in sich schließt, kann in bezug auf die Oberflächenspannung sogar mit der *Tabes dorsalis* zusammen besprochen werden, da es nicht gelingt, diese in bezug auf ihre Oberflächenspannung zu trennen.

Wie zu erwarten, sind die Befunde bei den meningitischen Formen weitaus am stärksten, erhebliche Zellvermehrungen sind die Regel, wobei die Lymphocyten überwiegen. Nonne und Pandy sind stets positiv. Die Eiweißwerte sind insgesamt deutlich vermehrt, jedoch nie so erheblich wie bei der Paralyse, und schwanken zwischen 40 und 120 mg% Gesamteiweiß. Die Mastix- und Goldsolkurven zeigen regelmäßig eine Zacke, die aber oft bis zur Mitte verschoben ist, die Cholesterinwerte sind regelmäßig erhöht. Die WASSERMANNsche Reaktion ist bei einer Auswertung bis 1,0 stets positiv. Bei der *Endarteriitis syphilitica* liegen die Verhältnisse ähnlich, nur kommt es zu keiner so großen Zellvermehrung, aber eine Eiweißvermehrung ist stets nachweisbar. Ähnliche Befunde sind bei der *Tabes dorsalis* zu erheben, sie richten sich jedoch weitgehend nach der Frische und Umfang des Prozesses. Bei der *Tabes* sind vielleicht im Durchschnitt die Eiweißwerte etwas höher, insbesondere wenn das tabische Material überwiegt, das mit frischen Schüben in die Klinik kommt. Bei alten Prozessen sind diese Prozesse naturgemäß sehr viel geringer, und bei einer ganzen Anzahl von Fällen ist das Liquorsyndrom völlig negativ, obwohl ausgesprochene klinische Symptome mit gastrischen Krisen und lanzinierenden Schmerzen vorhanden sind.

Es ist auffallend, daß bei dem so wechselnden Bild, das die Lues bietet, in den Oberflächenspannungen ziemlich typische Kurven zu erhalten sind. Es muß aber einschränkend dazu bemerkt werden, daß die typischen Kurven nur erreicht werden, wenn durch andere liquorologische Bestimmungen Zeichen einer Aktivität des Prozesses gefunden werden können. Ist dies der Fall, so kommt es zu ausgesprochen typischen Kurven, wobei die Anfangsspannung, also die des unverdünnten Liquors, dem normalen Liquor sehr nahe steht, dagegen tritt stets eine Verschiebung der monomolekularen Schicht bis zu einer Verdünnung von 1:64 auf. Nebenstehende Zahlen und Kurven sollen das Gesagte veranschaulichen.

Wie man sieht, sind Streuungen, zum mindesten nach unten, gering. Nach oben kommt es öfters zu Abweichungen, und zwar bei solchen Fällen, die allmähliche Übergänge für die Paralyse zeigen, also besonders bei *Taboparalysen*, obwohl die Beobachtung an einem großen Material ergibt, daß bei Hinzukommen

von Hinterstrangsymptomen der maximale Zeitabfall immer etwas größer als bei der reinen Paralyse ist. Bei stark entzündlichen syphilitischen Rückenmarksfüssigkeiten von hoher Zellzahl kommt es gelegentlich zu einer Erhöhung des maximalen Zeitabfalls, und zwar können die Werte bis zu 2 Dyn höher liegen. Auch eine Verschiebung nach der nächsthöheren Verdünnung (1:128) sieht man gelegentlich, die Verschiebung ist jedoch nie so hochgradig, daß sie mit der gewöhnlichen Meningitis verwechselt werden kann.

Tabelle 6.

	Dyn	Stat. Oberflächenspannung	Zeitabfall
Liquor	63,9	61,5	2,4
1/2	65,1	62,8	2,3
1/4	67,3	64,2	3,1
1/8	68,5	65,8	2,7
1/16	70,2	66,5	3,7
1/32	72,0	68,3	3,7
1/64	73,5	67,8	5,7
1/128	74,0	69,0	5,0
1/256	73,8	73,5	0,3
1/512	73,9	73,6	0,3
1/1024	74,0	74,0	0

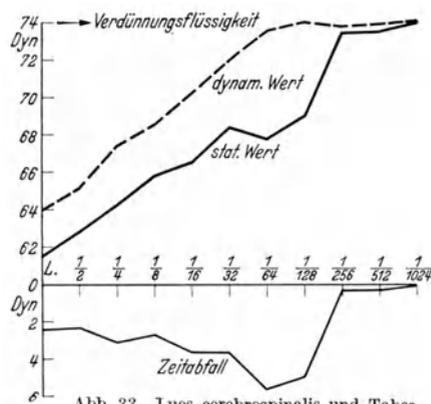


Abb. 33. Lues cerebrospinalis und Tabes dorsalis. (Nach KELLER u. KUNZEL.)

Errechnet man die durchschnittlichen Spannungen in bezug auf die Stärke des Ausfalls der WASSERMANNschen Reaktion, so kommt man zu nachstehenden Werten. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß eine Abhängigkeit der Spannung und der Stärke der WASSERMANNschen Reaktion abgelehnt werden muß.

**Die Arteriosklerose der Hirngefäße.** Von den nebenstehend untersuchten Fällen kamen etwa  $\frac{1}{3}$  zur Sektion. Klinisch handelt es sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle um Apoplexien oder um Beschwerden, die an eine cerebrale

Sklerose denken ließen. Dabei war etwa in der Hälfte der Fälle der Blutdruck nicht wesentlich erhöht, während der Rest eine zum Teil recht erhebliche Hypertension zeigte. Die Untersuchungen, die sich über Jahre erstreckten, ergeben nun, daß durch die Untersuchung der Spannung Apoplexien, die auf Grund einer Hypertension auftreten, von denen zu trennen sind, bei denen die Grundkrankheit lediglich eine Arteriosklerose ist. Es zeigt sich, daß Fälle mit nachstehend geschildertem Spannungsbefund auf dem Sektionstisch stets eine erhebliche Kalkeinlagerung der Hirngefäße haben. Ein ganz anderer Typ der Oberflächenspannung ergibt sich, wenn trotz desselben klinischen Bildes die Hirngefäße nicht verändert, häufig sogar auffallend zart sind.

Die übrigen Befunde im Liquor sind folgende: Der Druck ist normal, die Farbe klar. Die Zellzahlen bewegen sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in normalen Grenzen, als stärkste Erhöhung konnten einmal  $\frac{14}{3}$  Zellen

Tabelle 7.

	Dyn	Stat. Oberflächenspannung	Zeitabfall
4fach pos. . .	65,4	62,6	2,8
3 „ „ . . .	63,9	61,8	2,1
2 „ „ . . .	65,8	62,4	3,6
1 „ „ . . .	63,7	61,4	2,4
negativ . . .	64,2	61,6	2,6

gezählt werden. Die Goldsol- und Mastixreaktionen liegen sämtlich im Bereich des Normalen. Ebenso kommt es zu keiner Eiweißvermehrung. In ganz seltenen Fällen kommt jedoch eine leichte Gesamteiweißvermehrung vor, wobei die stabile Phase im Verhältnis zur labilen stärker ansteigt. KAFKA hat mit seinen Methoden dieselben Befunde erheben können und spricht dann von einem niedrigen Eiweißquotienten. Die Oberflächenspannungswerte schwanken in sehr niedrigen Grenzen und zeigen folgende Werte:

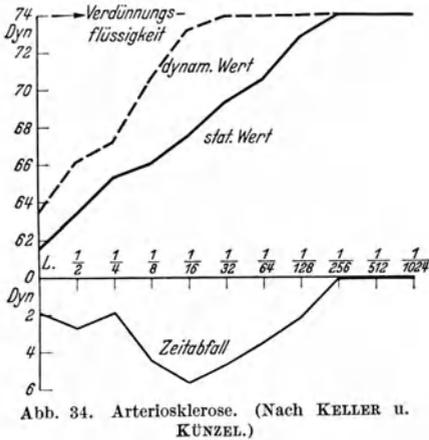


Abb. 34. Arteriosklerose. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

Tabelle 8.

	Dyn	Stat. Oberflächenspannung	Zeitabfall
Liquor	63,4 ± 0,25	61,5 ± 0,2	1,9
1/2	66,1 ± 0,30	63,4 ± 0,3	2,7
1/4	67,2 ± 0,30	65,3 ± 0,25	1,9
1/8	70,5 ± 0,35	66,0 ± 0,3	4,5
1/16	73,1 ± 0,80	67,5 ± 0,6	5,6
1/32	73,9 ± 0,30	69,3 ± 0,2	4,6
1/64	73,9 ± 0,10	70,5 ± 0,2	3,4
1/128	73,9 ± 0,10	72,8 ± 0,25	1,1
1/256	74,0 0	74,0 0	0
1/512	74,0 0	74,0 0	0
1/1024	74,0 0	74,0 0	0

Daraus ergibt sich also eine deutliche Verschiebung des maximalen Zeitabfalles nach der linken Seite, der bei Herstellung der Verdünnungsreihen mit reinem Wasser noch deutlicher wird.

**Die Hypertension.** Bei den Rückenmarksflüssigkeiten, die aus oben besagten Gründen abgetrennt worden waren, zeigt sich im Gegensatz zu den arteriosklerotischen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine geringe Zellvermehrung. Im Durchschnitt betragen die Werte 8/3 bis 21/3 Zellen. Der Druck und die Farbe sind stets normal. Nonne und Pandy jedoch immer schwach positiv. Entsprechend ergibt sich nun, daß die Eiweißwerte in geringem Grade, aber sicher nachweisbar vermehrt sind. Es ist dabei noch zu bemerken, daß die Ausfälle von der Art der Hypertension (essentiell oder nephrosklerotisch) völlig unabhängig sind. Die Spannungswerte sind im folgenden angegeben:

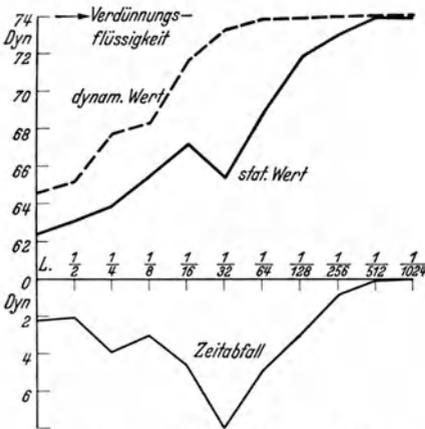


Abb. 35. Hypertension. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

Tabelle 9. Oberflächenspannung.

	Dyn	Stat. Oberflächenspannung	Zeitabfall
Liquor	64,5 ± 0,3	62,3 ± 0,25	2,2
1/2	65,2 ± 0,3	63,2 ± 0,2	2,0
1/4	67,8 ± 0,2	63,9 ± 0,3	3,9
1/8	68,4 ± 0,35	65,5 ± 0,30	2,9
1/16	71,8 ± 0,4	67,2 ± 0,35	4,6
1/32	73,3 ± 0,7	65,4 ± 0,8	7,9
1/64	73,8 ± 0,2	68,9 ± 0,5	4,9
1/128	73,9 ± 0,1	71,9 ± 0,3	3,0
1/256	73,9 ± 0,1	73,1 ± 0,3	0,7
1/512	74,0 ± 0	74,0 0	0
1/1024	74,0 0	74,0 0	0

Daraus ergibt sich also ein erhöhter Anfangswert und ein maximaler Zeitabfall bei 1:32, der vom normalen, da fast doppelt so groß, ohne Schwierigkeiten unterscheidbar ist. Es muß aber betont werden, daß dieses Spannungsbild nur zu finden ist, wenn anatomisch nachweisbare Veränderungen des Gehirns im Gefolge der Hypertension vorhanden sind. Wenn man bedenkt, daß die sonst üblichen Liquoruntersuchungen differentialdiagnostisch bei Hypertension und cerebraler Sklerose wegen ihrer völligen Unspezifität nicht zu verwerten sind, so muß diesen Befunden, die auch praktisch ohne weiteres verwertbar sind, ein besonderes theoretisches Interesse entgegengebracht werden.

**Die Hirntumoren.** Die Untersuchungen wurden natürlich auch auf die Spannungsmessungen der Hirntumoren ausgedehnt. Leider ist das Material nur klein. Im ganzen handelt es sich um 58 Fälle von Tumoren, die einer eingehenden Untersuchung unterzogen wurden. Dabei wurde immer nur die erste Punktion berücksichtigt und der größte Wert darauf gelegt, daß die Patienten nie vorher punktiert worden waren. Es ergaben sich für die Oberflächenspannung zwei voneinander unterscheidbare Kurventypen, deren Werte nachstehend angegeben werden:

Tabelle 10.

	1. Typ			2. Typ		
	Dyn	Stat. Oberflächenspannung	Zeitabfall	Dyn	Stat. Oberflächenspannung	Zeitabfall
Liquor	64,4	63,2	1,2	61,0	58,6	1,4
1/2	66,3	64,9	1,8	65,4	61,4	4,0
1/4	69,2	65,7	3,5	67,6	64,9	2,7
1/8	70,0	65,8	4,2	69,1	65,5	3,6
1/16	70,6	66,7	3,9	70,6	67,9	2,7
1/32	71,2	65,9	5,3	72,2	68,8	3,4
1/64	72,7	68,7	4,0	72,6	67,2	5,4
1/128	73,2	70,6	2,6	72,8	71,4	1,4
1/256	73,5	71,5	2,0	73,4	73,1	0,3
1/512	74,0	73,7	0,3	73,6	73,5	0,1
1/1024	74,0	74,0	0	74,0	74,0	0

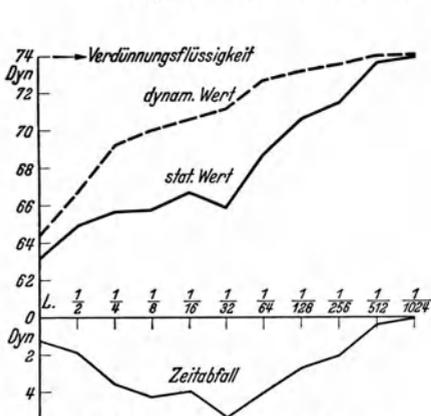


Abb. 36. Hirntumor, Typ 1. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

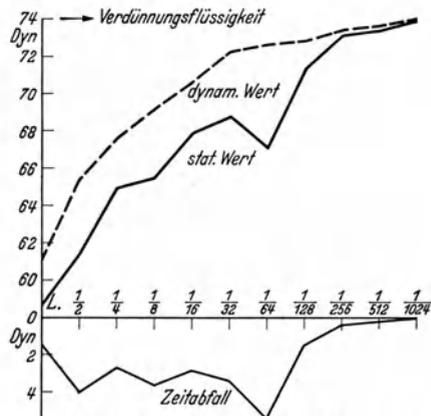


Abb. 37. Hirntumor, Typ 2. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

Damit bringen die Hirntumoren regelmäßig eine Verschiebung der Werte der Anfangsspannung mit sich. Die Verschiebung ist jedoch gerade entgegen-

gesetzt. Beim Typ 1 sind die Spannungswerte stark erhöht, während sie bei Typ 2 deutlich erniedrigt sind. Diesem Umstand ist es zu verdanken, daß eine Unterscheidung von allen anderen Kurven ohne Schwierigkeit möglich ist. Es hat sich im Verlauf der Zeit noch weiter herausgestellt, daß die Tumoren, die einen Typ 1 zeigen, regelmäßig mit einer Eiweißvermehrung im Liquor einhergehen, während beim Typ 2 diese Eiweißvermehrung stets vermißt wird. Weiter ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle festzustellen, daß Tumoren, die den Kurventyp 1 zeigen, an der Oberfläche des Gehirns liegen und mit dem Liquor in direkte Berührung treten, während der Kurventyp 2 in der Regel bei Tumoren gefunden wird, die im Gehirn selbst liegen.

**Das Carcinom im Körper.** Bei Carcinomen im Körper, die klinisch manifest sind, aber noch nicht zu einer ausgesprochenen Kachexie geführt haben, finden sich, wie auch ROFFO festgestellt hat, Veränderungen der Spannung. Im besonderen sind diese Spannungsunterschiede bei Uteruscarcinomen ausgesprochen. Es handelt sich im allgemeinen um eine Senkung der Anfangsspannung, während die Verdünnungsreihe nicht sicher verändert ist. ROFFO und DEGIORGI bestimmten den Cholesteringehalt des Liquors von Krebskranken in einer größeren Anzahl von Fällen und fanden dabei eine deutliche Vermehrung desselben. Sie bringen die Senkung der Oberflächenspannung in einen direkten Zusammenhang mit dem veränderten Cholesterinspiegel und letzten Endes mit einer Veränderung der Permeabilität der Zellmembranen.

Sämtliche übrigen Erkrankungen des Zentralnervensystems, sei es Epilepsien oder postencephalitischer Parkinson u. a., ergeben keine sicheren und deutbaren Kurventypen, so daß sie differentialdiagnostisch nicht herangezogen werden können. Kommt es bei Neuritiden, Reticulitiden zu einer meningealen Beteiligung, so tritt sofort eine Meningitiszacke auf. Auf die Untersuchung der Schizophrenie mußte leider verzichtet werden, da an unserer Klinik kein Liquor von dieser Krankheit zur Verfügung steht.

**Der zisternale Liquor.** Die Untersuchung der Oberflächenspannung in Verdünnungsreihen des zisternalen Liquors ergibt, daß die Werte nicht mit denen des lumbalen zu vergleichen sind. Daher mußte der Zisternenliquor einer gesonderten Untersuchung unterzogen werden, wobei festzustellen ist, ob aus dem Unterschied diagnostische und theoretische Schlüsse gezogen werden können.

Die chemische Untersuchung des Liquors ergibt, daß auch auf diese Weise Unterschiede in der Zusammensetzung desselben nachzuweisen sind. Dies gilt besonders für den Gehalt an Zucker, wie SAMSON, DEMME und WEIGELDT berichten. Diese Befunde wurden an über 600 Fällen nachgeprüft und gefunden, daß ein Absinken des Zuckergehaltes von der Zisterne zum Lumbalsack möglich ist, daß aber die Differenzen im ganzen gering sind. Außerdem sind die Schwankungen so groß, daß sich die Werte bei Bestimmung einer größeren Zahl überschneiden. Es kommt noch hinzu, daß eine gewisse Abhängigkeit vom Blutzucker besteht und daß der Liquorzucker in seiner Einstellung dem Blutzucker merklich nachhinkt. Werden diese Faktoren berücksichtigt, so kommt man zu dem Ergebnis, daß sich die lumbalen, zisternalen und selbst ventrikalen Rückenmarksflüssigkeiten in ihrem Zuckergehalt kaum unterscheiden. Werden Reihenuntersuchungen angestellt, so kommen für den zisternalen normalen Liquor Durchschnittszahlen heraus, die nur wenige Milligramm höher liegen als beim

lumbalen. Wird nun versucht, festzustellen, ob gewisse pathologische Zustände das Verhältnis zwischen lumbalem und zisternalem Zuckergehalt ändern, so ergeben sich ebenfalls keine verwertbaren Resultate. Die Hauptschwierigkeit besteht darin, daß die Zahlen in erheblichen Grenzen schwanken. Für die bakterielle Meningitis ist der diagnostische Wert der Zuckerbestimmung jedoch unbestritten, da eine Herabsetzung regelmäßig zu finden ist, die zisternal wie lumbal etwa im selben Verhältnis stattfindet. In der Literatur wird noch betont, daß die Zuckerbestimmung bei der Encephalitis eine Rolle spielt. Bei Encephaliden unserer Klinik waren immer Werte an der oberen Grenze der Norm zu finden, jedoch nie auffällige Erhöhungen. Der differentialdiagnostische Wert gegenüber der reinen Meningitis bleibt aber unbestritten. Bei sämtlichen anderen Erkrankungen ist die Liquorbestimmung diagnostisch bedeutungslos, auch aus dem Verhältnis der Werte lumbal : zisternal können keinerlei Schlüsse gezogen werden.

Sicherer sind die Resultate für den Eiweißgehalt. Hier dürfte es sicher sein, daß der Ventrikelliquor weniger als der zisternale und dieser wieder weniger als der lumbale enthält. Diese Feststellungen stammen von KAFKA, CH. J. KELLER, SAMSON und WEIGELDT. Ebenso sicher ist eine Zunahme der Zellzahl nach unten. PLAUT hat für das Cholesterin dieselbe Feststellung machen können. Bekannt ist, daß die umgekehrten Verhältnisse für das Magnesium bestehen (SAMSON).

Uns interessieren naturgemäß hauptsächlich diese Substanzen, die oberflächenaktiv sind, also in erster Linie die Eiweißkörper und Lipoide, da die im Liquor vorkommenden anorganischen Salze und der Zucker nur eine ganz geringe Oberflächenaktivität aufweisen.

Vergleicht man nun die Werte der Spannung des normalen Zisternenliquors mit denen des lumbalen, so fällt sofort auf, daß die Werte des unverdünnten Liquors sämtlich etwas tiefer liegen. Außerdem ist der Zeitabfall in der Verdünnungsreihe etwas größer und besonders ausgeprägt bei maximalem Zeitabfall, der ebenfalls bei 1:32 liegt. Die Schwankungen, die bei den verschiedenen Rückenmarksflüssigkeiten vorkommen, sind etwas größer und betragen maximal 1 Dyn, was nicht verwunderlich ist, da durch die geringe Eiweißmenge das ganze System in seiner Stabilität herabgesetzt wird. Belastungsversuche mit Natrium-Oleat ergeben, daß der zisternale Liquor 5mal weniger Natrium-Oleat abzapuffern vermag als der lumbale. Daher ist auch die Oberflächenaktivität des zisternalen Liquors verhältnismäßig hoch, da wenig Kräfte abgepuffert werden.

Der blutige Liquor zeigte ebenfalls Veränderungen der Spannung. Die Kurven sind nicht deutbar und auch diagnostisch nicht verwertbar. Er zeigt eine erheblich höhere Stabilität des ganzen Systems, was besagt, daß bei einer Belastung eine größere Menge eines oberflächenaktiven Stoffes zugegeben werden muß, um eine meßbare Erhöhung der Aktivität zu erzielen. Die gemessenen Werte schwanken in weiten Grenzen je nach der Menge der Blutbeimengungen.

Einer besonderen Besprechung bedarf der Liquor von Moribunden. Es handelt sich um Patienten, die in völlig bewußtlosem Zustand zur Aufnahme in die Klinik kommen und bei denen eine Diagnose nicht ohne weiteres möglich ist, bei vielen von ihnen stellt sich dann eine frische Apoplexie heraus, und aus

diagnostischen und therapeutischen Gründen mußte verhältnismäßig häufig punktiert werden. Diese Rückenmarksflüssigkeiten zeigen im zisternalen Liquor zum Teil Werte, die der Grundkrankheit entsprechen, während ein anderer Teil sehr starke Veränderungen in der Kurve zeigt, und zwar in dem Sinne, daß eine starke Zunahme der Spannung feststellbar ist. Diese Fälle enden regelmäßig letal, so daß diese Erscheinung diagnostisch in der Praxis einer großen Klinik gut verwertbar ist.

Der zisternale Liquor bei den verschiedenen Formen und Arten der Meningitis unterscheidet sich so gut wie gar nicht von dem lumbalen. Es ist ohne weiteres möglich, aus dem Verlauf der Kurve die Diagnose abzulesen. Die außerordentliche Empfindlichkeit der Methode gegenüber meningitischer Veränderungen ist auch zisternal festzustellen.

Auffallend ist zunächst, daß auch luische Erkrankungen des Zentralnervensystems verhältnismäßig geringe Unterschiede zeigen. Besonders bei der Paralyse ist der zisternale vom lumbalen kaum zu trennen. Ebenso deckt sich der Eintritt des Wasserwerts und die Befunde in der monomolekularen Schicht. Wichtig ist noch, daß auch die vorhandenen Eiweißvermehrungen mengenmäßig lumbal wie zisternal fast gleich sind.

Grundlegend andere Ergebnisse zeigt die Arteriosklerose. Es wurde eine größere Reihe des zisternalen Liquors von Arteriosklerose untersucht und stets gefunden, daß dieser gegenüber des lumbalen erheblich oberflächenaktiver ist. Der statische Ausgangswert im unverdünnten Liquor liegt unter 60 Dyn, während er lumbal 61,5 beträgt. Der maximale Zeitabfall tritt zwar bei derselben Verdünnung (1:16) ein, beträgt aber immer 6—7 Dyn. Häufig wird auch schon bei 1:64 der Wasserwert erreicht. Stets ist aber der Zeitabfall kleiner in dieser Verdünnung als beim lumbalen. Nicht selten wird bei den lumbalen Untersuchungen eine leichte Eiweißvermehrung gefunden, die zisternal nicht vorhanden ist. Bei den Fällen mit einer Eiweißvermehrung im lumbalen Liquor besteht stets eine sehr erhebliche Oberflächenaktivität des zisternalen. Man könnte daran denken, daß die Liquorveränderungen von denen des Serums abhängen, da nachzuweisen ist, daß die Arteriosklerose geringe, aber nicht regelmäßige Veränderungen im Serum bedingt. Nach Parallelbeobachtungen in Tierversuchen ist es jedoch nicht wahrscheinlich, daß solche geringfügigen Veränderungen im Serum Verschiebungen der Oberflächenaktivität im Liquor hervorrufen können.

Wie zu erwarten, waren die Unterschiede zwischen den lumbalen und zisternalen Rückenmarksflüssigkeiten bei der Hypertension ohne Arteriosklerose nicht so wesentlich. Oben wurde schon betont, daß bei der Hypertension regelmäßig leichte Eiweißvermehrungen im lumbalen Liquor gefunden werden. Diese Vermehrung ist in der Regel auch im zisternalen Liquor vorhanden, daher sind größere Verschiebungen der Spannungskurve auch gar nicht zu erwarten. Die Zunahme des Eiweißgehaltes von der Zisterne zum Lumbalsack ist im Gegensatz zu den Arteriosklerosen nur gering und die Oberflächenaktivität der Zisterne nicht wesentlich vermehrt.

Schwieriger und unübersichtlicher werden die Verhältnisse beim Hirntumor. Die Untersuchungen ergeben, daß im Ventrikelliquor eine Oberflächenaktivität kaum nachzuweisen ist, während zisternal die Oberflächenaktivität sehr hoch

ist und lumbal, namentlich beim Typ 1 der Kurven, durch die Erhöhung der Eiweißmengen wieder erniedrigt ist. Dagegen zeigen die Tumoren des Typ 2 keine wesentlichen Unterschiede zwischen zisternal und lumbal. Die Spannungskurven sind kaum unterscheidbar.

Die Carcinome im Körper sind im zisternalen Liquorbild etwa im selben Maße wie im lumbalen nachzuweisen. Zeigt also der lumbale eine Erniedrigung der Spannung im unverdünnten Liquor, so war diese ungefähr in derselben Höhe im zisternalen vorhanden.

*Überblickt man die so gewonnenen Ergebnisse* und versucht, sie nach den eingangs gewonnenen Erkenntnissen zu deuten, so zeigt sich zunächst einmal, daß der Liquor naturgemäß wenig capillaraktive Stoffe enthält. Nimmt man den normalen Liquor als Standardkurve, so ergibt sich für den meningitischen Liquor lediglich die Erkenntnis, daß die oberflächenaktiven Bestandteile derartig vermehrt sind, daß der Wasserwert bei 1 : 1054 nicht eintreten kann. Die Erniedrigung des Ausgangswertes läßt auf eine verstärkte Lipoidwirkung schließen, während die geringe Höhe und der ausgesprochen gedämpfte Verlauf, der relativ geringe maximale Zeitabfall, verbunden mit dem verzögerten Eintritt des Wasserwertes, besonders einer Eiweißwirkung zuzuschreiben ist.

Sind die Resultate bei der Meningitis infolge der übermäßig starken pathologischen Veränderung relativ gering und unübersichtlich, so werden die Verhältnisse grundlegend anders, wenn wir die übrigen Erkrankungen des Zentralnervensystems untersuchen, bei denen die Ausgangslösungen, also der Liquor selbst, nicht derartig stark vom Normalen unterschieden sind. So ergibt sich bei der Paralyse zwanglos, daß bei ihr die Eiweißfraktionen deminierend wirken, während die Wirkung der Lipoide weitgehend abgepuffert ist und damit in den Hintergrund tritt. Da weiterhin der Zeitabfall nach der Seite der höheren Verdünnungen verschoben ist, eine Verschiebung des Eintrittes des Wasserwertes jedoch nicht vorhanden ist, muß eine vorwiegende Globulinwirkung angenommen werden, was mit den gemachten Feststellungen über das Liquorsyndrom bei der Paralyse in völliger Übereinstimmung steht.

Ähnliche Erscheinungen bietet die Lues cerebrospinalis und Tabes dorsalis. Nur tritt bei ihnen die Eiweißwirkung merklich zurück, so daß die Lipoidwirkung deutlicher zum Ausdruck kommen kann. Dies ist daraus zu ersehen, daß die Ausgangswerte niedriger sind als bei der Paralyse. Die Globulinwirkung ist jedoch immer noch so stark, daß sich die Lipoide nur in den Ausgangslösungen bemerkbar machen können, während beim maximalen Zeitabfall, der ebenfalls in einer höheren Verdünnung als beim Normalen eintritt, das Globulin dominierend wirkt. Käme den Lipoiden diese Wirkung zu, so wäre zu erwarten, daß der maximale Zeitabfall schon bei einer geringeren Verdünnung auftreten müßte, also gewissermaßen eine Linksverschiebung der Kurve eintritt. Dies ist nicht der Fall. Es zeigt sich nur ein größerer maximaler Zeitabfall, was damit erklärt werden kann, daß die Globulinwirkung gegenüber der Paralyse nicht ganz so stark ist und damit die abpuffernde Wirkung geringer. Auch diese Feststellungen stehen mit den gemachten Beobachtungen über den luischen Liquor in keinem Gegensatz.

Am interessantesten liegen die Verhältnisse bei der Arteriosklerose. Wie schon gesagt, trifft man bei den arteriosklerotischen Veränderungen der Hirn-

gefäße einen früheren Eintritt des Zeitabfalles an, was nur damit erklärt werden kann, daß die Lipoidwirkung überwiegt. Die Eiweißwerte halten sich im Bereich des Normalen oder etwas darunter. Daher ist die Ausgangsspannung nicht wesentlich verändert, darauf kommt die überwiegende Lipoidwirkung mit der Verschiebung des maximalen Zeitabfalls, während der Wasserwert bei 1:256 eintritt, was ebenfalls besagt, daß die Eiweißwirkung ganz in den Hintergrund tritt. Dieser Befund ist derartig typisch für die Arteriosklerose, daß eine diagnostische Auswertung praktisch ohne weiteres möglich ist. Erwartungsgemäß müssen daher die Befunde bei der Hypertension von der Arteriosklerose unterscheidbar sein. Tatsächlich ergibt sich, daß bei dieser höhere Eiweißwerte vorkommen, und daß daher die Ausgangsspannung höher liegt und der Wasserwert später erreicht wird. Es muß sich aber auch eine relative Lipoidvermehrung einstellen, die sich lediglich in einer Erhöhung des Zeitabfalles bemerkbar macht.

Die Hirntumoren und ihre Kurven unterliegen denselben Gesetzen. Läßt sich eine Eiweißvermehrung nachweisen, so ist der Ausgangswert höher, der Wasserwert tritt später ein und der maximale Zeitabfall ist relativ klein. Er tritt aber bei allen Tumoren dieser Art in der normalen Verdünnung ein. Damit zeigt sich also ein absolutes Dominieren der Eiweißwirkung. Nebenbei handelt es sich in der Regel um Tumoren, die mit dem Liquor in direkter Beziehung stehen, es ist der Typ 1 unserer Kurve. Läßt sich keine Eiweißvermehrung nachweisen, so tritt absolut sicher eine Senkung des Anfangswertes ein, während der Wasserwert früher erreicht wird. Der maximale Zeitabfall ist meist verschoben, so daß außer mit der verstärkten Lipoidwirkung einer Verstärkung der Globulinwirkung zu rechnen ist. Die Art dieser Tumoren ergibt den Typ 2 unserer Kurve. Es sind dies stets Tumoren, die mit dem Liquor nicht in direkter Verbindung stehen. Häufig kann im Verlauf der Erkrankung ein Umschlag von einem Typ zum anderen beobachtet werden.

Die Erklärung der zisternalen Befunde fügt sich zwanglos in den Rahmen ein. Sämtliche Erkrankungen, bei denen gegenüber des Lumballiquors keine größeren Eiweißunterschiede zu finden sind, zeigen einen ähnlichen Kurvenverlauf. Kommt es zu einer Zunahme der Eiweißkörper im Lumballiquor, so ist auch eine entsprechende Spannungsverschiebung nachzuweisen. Besonders auffällig sind die Verhältnisse beim normalen Liquor und bei der Arteriosklerose.

Nach dem Gesagten hat es den Anschein, als ob lediglich die Eiweiße die Spannung beeinflussen, dem ist aber sicher nicht so, wie schon oben festgestellt werden konnte. Die Eiweiße sind lediglich relativ schnell und leicht bestimmbar und daher in größerem Maßstab untersucht. Die Untersuchung der Spannung kann also nach den gemachten Feststellungen keine Auskunft über das mengenmäßige Vorkommen einzelner Substanzen geben. Sie erlaubt aber, festzustellen, ob gegenüber dem Normalliquor die stattfindenden Veränderungen auf einem Dominieren der Eiweißkörper oder der Lipoiden beruht, wobei es noch möglich ist, die Albumin- und Globulinwirkung voneinander zu trennen.

Aus dem Gesagten geht weiter einwandfrei hervor, daß eine alleinige Untersuchung des Liquors ohne Verdünnungsreihen keinerlei Aussagen erlaubt, daß jedoch die Bestimmungen in Verdünnungsreihen für einzelne Erkrankungen des Zentralnervensystems typische Kurven ergeben, die diagnostisch verwertbar sind.

Die weitere Frage, ob dieser Feststellung eine physiologische Bedeutung zukommt, kann erst später beleuchtet werden, da Schlüsse erst möglich sind, wenn das Serum und seine pathologischen Verschiebungen mit dem Liquor verglichen werden können.

## 12. Die Oberflächenspannung des Serums.

Die Untersuchung des Liquors und die gewonnenen Ergebnisse lassen erwarten, daß auch im Serum Veränderungen bei einzelnen Krankheiten gefunden werden können. Es ist jedoch von vornherein klar, daß bei der komplizierten Zusammensetzung des Serums die Verhältnisse sehr viel schwieriger und undurchsichtiger sein werden.

**Das normale Serum.** Bevor auf die Spannung des Normalserums eingegangen werden kann, müssen noch einige methodische Vorbemerkungen gemacht werden, die besonders beim Serum von maßgeblicher Bedeutung sind. Es läßt sich nämlich zeigen, daß die schon früher aufgestellte Forderung, die messende Flüssigkeit niemals von der Oberfläche abzunehmen, besonders beim Serum berücksichtigt werden muß. Das Serum von der Oberfläche genommen zeigt ganz andere Werte als bei Entnahme aus der Tiefe. Ganz besonders kommt diese Einwirkung zur Geltung, wenn in Verdünnungsreihen gemessen wird. Nach langwierigen Vorversuchen ergibt folgende Arbeitsweise die besten Resultate: Es werden stets 15 ccm Blut in ein steriles Rest-N-Röhrchen entnommen und das Blut  $\frac{1}{2}$  Stunde zentrifugiert. Die Zentrifuge muß alle Voraussetzungen, wie sie schon beim Liquor erörtert wurden, erfüllen. Auf die Einwirkung der Temperatur wurde schon oben hingewiesen. Von dem so gewonnenen Serum werden dann 3 ccm entnommen und weiterverarbeitet. Auf diese Weise können Doppelbestimmungen ausgeführt werden, die auch in Verdünnungsreihen weitgehende Übereinstimmung zeigen. Wird dieser Untersuchungsgang nicht eingehalten, so werden die Streuungswerte derartig groß, daß Vergleichswerte nicht zu bekommen sind.

**Tagesschwankung.** Wenn es auch nicht wahrscheinlich ist, daß größere Tagesschwankungen ohne größere Belastung, wie Mahlzeiten oder Anstrengungen, zu erwarten sind, wurde der Frage nachgegangen, vor allen Dingen auch darum, weil die Angaben in der Literatur so sehr wechselnd sind. Viele dieser Widersprüche erklären sich daraus, daß die Spannung nicht nüchtern gemessen wurde und die Art der Mahlzeiten keine Berücksichtigung fand. Lediglich BECKMANN berichtet von Untersuchungen an nüchternen Menschen. Er konnte keine Veränderungen der Spannung finden. Diese Untersuchungen wurden nun von uns nochmals an 10 Personen durchgeführt, und zwar so, daß abends die letzte Mahlzeit eingenommen wurde und morgens um 8 Uhr das erste Blut zur Untersuchung entnommen wurde. Dann wurde die Entnahme 2stündlich bis 14 Uhr durchgeführt. Es ergaben sich dabei Spannungswerte, die selbst in Verdünnungsreihen kaum merklich schwankten.

Über Spannungsunterschiede während des Tages bei Einnahme von Mahlzeiten sind von vielen Autoren Untersuchungen angestellt worden. Viele sind stalagmometrisch gemessen und deshalb weniger aufschlußreich. BUGLIA lehnt eine Änderung der Spannung ab. Im Gegensatz dazu konnten MORGAN und WOODWARD die Beeinflussung der Spannung durch die Nahrung wahrscheinlich

machen, während wiederum KISCH und REMERTZ angeben, daß die Spannung des normalen menschlichen Blutes eine konstante Größe sei. Ähnliche Feststellungen machen ADLERSBERG und SINGER. BECKMANN machte seine bekannten Spannungsuntersuchungen an normalen Menschen und konnte Schwankungen feststellen, die er mit den eingenommenen Mahlzeiten in Beziehung brachte. Seine Resultate sind insofern nicht einheitlich, da er einmal Erhöhungen und einmal Erniedrigungen feststellen konnte. Dieses wechselnde Verhalten ist nach den Angaben von BECKMANN von der Art der Nahrung unabhängig. Er stellt fest, daß gewisse Menschen nach jeder Nahrungsaufnahme mit einer Erhöhung der Spannung antworten, andere wiederum mit einer Erniedrigung. Die Art der Reaktion bleibt nach BECKMANN bei denselben Menschen immer dieselbe.

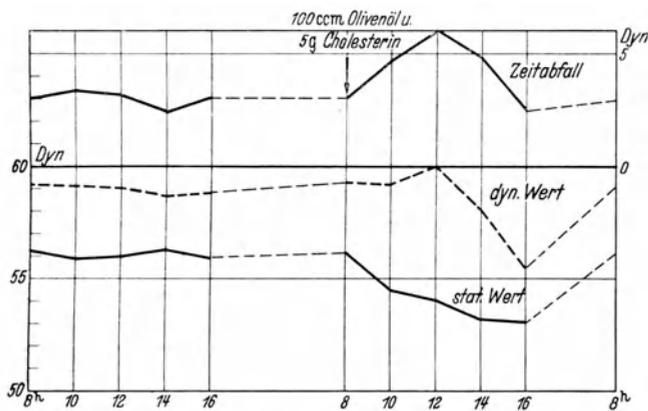


Abb. 38. Fett + Cholesterin-Belastung.

Zeit gleichmäßig vorbereitet wurden, kein besonderer Unterschied gefunden werden. So wurde bei normalen gesunden Menschen, die 3 Tage eiweißfrei in derselben Weise wie zur Vorbereitung der Stoffwechseluntersuchung ernährt wurden, ein völlig gleichsinniges Verhalten der Spannung beobachtet. Die Schwankungen sind jedoch im ganzen recht gering. Ebenso zeigt vorzugsweise Ernährung mit Eiweißen keine Spannungsänderung, die über die Fehlergrenze hinausgeht. Dagegen bekommt man bei Belastung von 100 ccm Olivenöl + 5 g Cholesterin vorstehende Spannungskurve.

Aus den Untersuchungen ist zu ersehen, daß im allgemeinen die Spannung eine weitgehend feststehende Größe ist, und daß es schon extremer Belastung von seiten des Magens und Darmes bedarf, bis Schwankungen feststellbar sind. Trotzdem ist zu raten, daß das Blut möglichst nüchtern untersucht wird.

Die nachfolgenden Serumuntersuchungen wurden an Seren von Menschen oder Tieren gemacht, die 12 Stunden nüchtern waren. (Bei Tieren ist manchmal längeres Fasten nötig.)

**Alter und Geschlecht.** Die Veränderungen, die durch das Geschlecht bedingt sein sollen, wurden häufig untersucht, aber die angewandten Methoden erlauben Vergleiche oder Schlüsse kaum. Die älteste Literaturangabe stammt von KISCH und REMERTZ, die einen Einfluß des Geschlechts, stalagmometrisch gemessen, ablehnen. ZUNZ und ALEXANDER fanden keine verwertbaren Unterschiede zwischen Mann und Frau, sie bestimmten jedoch die Spannung nur dynamisch.

Diese Ansicht konnte nach vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden, es zeigt sich, daß normale Mahlzeiten, die nicht allzu fettreich sind, kaum einen Einfluß auf die Spannung haben, die Änderungen sind noch geringer, als sie von BECKMANN festgestellt wurden. Ebenso kann bei Vergleichspersonen, die entsprechend lange

Eine weitere Angabe stammt von TADOKORO, der eine Abweichung der Geschlechter bestreitet. Ebenso uneinheitlich sind die Beziehungen zwischen Alter und Spannung. Während KISCH und REMERTZ jede Abhängigkeit bestreiten, sind es namentlich SAITSCHENKO und TOMANEK, die ein Absinken mit dem Alter feststellen. Die Unterschiede sind jedoch gering, und da SAITSCHENKO die mittlere Abweichung vom Mittelwert nicht angibt, nicht sicher zu verwerten. TOMANEK kommt ebenfalls zu keinem einheitlichen Resultat. SAUER findet in seinen ausgedehnten Untersuchungen über die Oberflächenspannung keine Altersunterschiede. MERTENS und BLUMENTHAL lehnen eine Beziehung zwischen der Oberflächenspannung und dem Alter ab.

In einer zusammenfassenden Arbeit über die Oberflächenspannung von HERTÇIK kommt dieser zu dem Schluß, daß eine Änderung der Oberflächenspannung mit dem Alter durchaus wahrscheinlich ist, da das Alter mit irreversiblen Veränderungen der Körperkolloide verbunden sei. Er weist dabei auf die engen Beziehungen, die zwischen Oberflächenspannung und Viscosität bestehen, hin. In letzter Zeit hat auch KÖTTGEN im Rahmen von Untersuchungen über altersphysiologische Vorgänge feststellen können, daß die Viscosität des Serums im Alter sinkt. Die Auswertungen von 412 Normalfällen ergibt folgende Werte:

Tabelle 11.

Alter	Zahl der Fälle	Männer	Zahl der Fälle	Frauen
15—20	5	58,5—56,0 (2,5)	4	58,1—56,0 (2,1)
20—30	17	59,0—56,4 (2,6)	31	59,4—56,5 (2,9)
30—40	43	59,3—56,3 (3,0)	34	59,4—56,4 (3,0)
40—50	41	59,0—56,0 (3,0)	45	59,3—56,4 (2,9)
50—60	65	59,3—56,1 (3,2)	48	58,9—55,9 (3,0)
60—70	46	60,4—56,7 (3,7)	22	59,3—56,1 (3,2)
70—80	12	59,5—55,6 (3,9)	7	59,0—56,0 (3,0)

Daraus ist ersichtlich, daß einheitliche Werte nur im Alter von 20—60 Jahren zu finden sind, im Alter unter 20 Jahren sind Abweichungen von der Norm beschrieben, ohne daß Gründe hierfür angegeben wurden. Im Alter über 60 Jahre sind praktisch keine Fälle ohne Arteriosklerose zu finden, so daß sie strenggenommen als Normalfälle ausscheiden müssen. Betrachtet man die Ergebnisse der Untersuchungen zwischen dem 20. und 60. Lebensjahre im einzelnen, so ergibt sich zunächst bei den Männern eine ganz geringe Zunahme mit dem Alter, wenigstens bei den statischen Werten, die dynamischen gehen jedoch nicht parallel zu den statischen, im Gegenteil, sie nähern sich eher etwas mehr dem Wasserwert, so daß der Zeitabfall ziemlich regelmäßig zunimmt. Die Zunahme des statischen Wertes dagegen ist keineswegs regelmäßig und so gering, daß er nicht über die Fehlergrenze hinausgeht. Bei den Frauen zeigen sich noch größere Unregelmäßigkeiten, eine sichere Tendenz nach oben ließ sich nicht heraus-

Tabelle 12. Gesamtzahl der Normalfälle.

Alter	Zahl der Fälle	Oberflächenspannung
15—20	9	58,3—56,0 (2,3)
20—30	48	59,2—56,4 (2,8)
30—40	77	59,4—56,3 (3,1)
40—50	86	59,1—56,2 (2,95)
50—60	113	59,2—56,0 (3,2)
60—70	68	59,9—56,4 (3,5)
70—80	19	59,2—55,8 (3,4)

über die Fehlergrenze hinausgeht. Bei den Frauen zeigen sich noch größere Unregelmäßigkeiten, eine sichere Tendenz nach oben ließ sich nicht heraus-

lesen, eine Zunahme des Zeitabfalles tritt ebenfalls nicht ein, sondern er schwankt in sehr engen Grenzen. Zieht man jedoch die Untersuchungsergebnisse im Jugend- und Greisenalter noch als Normalfälle mit in Betracht, so findet sich allerdings bei den Männern in den extremen Lebensaltern eine sehr deutliche Zunahme des Zeitabfalls, das gleiche gilt auch bei den Frauen, nur sind die Abweichungen im Greisenalter nicht so ausgesprochen.

Bei der Gesamtbewertung ergibt sich, daß ein gewisses, wenn auch nicht regelmäßiges Ansteigen des Zeitabfalles nachzuweisen ist, während die Zunahme des statischen Wertes nicht regelmäßig ist. Es muß abgelehnt werden, etwaige diagnostische oder theoretische Schlüsse aus diesen Werten zu ziehen.

Tabelle 13.

	Dynamischer Wert	Statischer Wert	Zeitabfall
Serum	59,2	56,2	3,0
10 <sup>-1</sup>	62,7	58,2	4,5
10 <sup>-2</sup>	66,7	60,3	6,4
10 <sup>-3</sup>	70,4	62,5	7,9
10 <sup>-4</sup>	74,0	64,8	9,2
10 <sup>-5</sup>	74,0	67,9	6,1
10 <sup>-6</sup>	74,0	70,4	3,6
10 <sup>-7</sup>	74,0	74,0	0

Nach Berücksichtigung aller besprochenen Faktoren und physiologischen Änderungen ergeben sich für die normale Oberflächenspannung des Serums nebenstehende Werte.

Es handelt sich hierbei um Durchschnittswerte von 82 Menschen im Alter von 20—30 Jahren. Die Schwankungsbreite betrug bei Parallelbestimmungen  $\pm 0,25$  Dyn, in der molekularen Schicht  $\pm 0,6$  Dyn.

BRINKMANN gibt als Durchschnittszahl der normalen statischen Oberflächenspannung 55—57 Dyn an und SAUER 57,48. Beide geben keine mittleren Fehler an, so daß die Schwankungsbreiten nicht beurteilt werden können. Außerdem führt SAUER keine scharfe Trennung zwischen Normalserum und Serum von leicht erkrankten Menschen durch. Die Untersuchungen von SAUER wurden auch nicht an frischen Seren durchgeführt.

**Senkungsgeschwindigkeit und Oberflächenspannung.** In einer großen Anzahl von Arbeiten wurde die Frage der Abhängigkeit der Oberflächenspannung von der Senkungsgeschwindigkeit untersucht. Nach GABBE und SIMCHOWITZ besteht jedoch eine gewisse Einigkeit, daß eine solche nicht besteht, wenigstens ist sie mit den angewandten Methoden, die die Spannung an der Grenze Serum: Luft messen, nicht vorhanden. Damit ist jedoch noch nicht gesagt, daß eine solche Abhängigkeit an der Grenzfläche Erythrocyten: Serum nicht doch besteht. Es wurde daher der Umweg eingeschlagen, durch Belastung des Serums mit oberflächenaktiven Stoffen die Spannung derselben zu ändern, und dann die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten gemessen. KRÜGER, PINES und JOFFE haben sich viel mit diesem Problem beschäftigt, kommen aber nicht zu einheitlichen Resultaten, was wohl darauf beruht, daß sie viel zu geringe Mengen des oberflächenaktiven Stoffes verwandt haben, der dann völlig von den Serumolekülen adsorbiert wird.

Bestimmungen am nativen Serum, die in Beziehung zu der Senkungsbeschleunigung gebracht wurden, ergaben, daß die Werte der dynamischen und statischen, Spannung bei den einzelnen Senkungsgeschwindigkeiten derartig schwanken, daß eine Abhängigkeit beider voneinander abzulehnen ist. Es kann nur gesagt werden, daß bei hochgradiger Beschleunigung der Senkung der maximale Zeitabfall in der Mehrzahl der Fälle schon bei einer Verdünnung von 10<sup>-3</sup> eintritt.

**Das pathologische Serum.** Das Studium der Literatur ergibt, daß schon viele derartige Untersuchungen angestellt worden sind, daß aber gegen die Untersuchungen allerlei Einwände gemacht werden müssen. Häufig war die Problemstellung sehr einseitig, so wurden entweder nur Vergleichsuntersuchungen zwischen normalen Seren und Carcinomseren gemacht, z. B. von BAUER, SOLOWIEV, RABINER oder zwischen normalen und syphilitischen Seren (SAUER und ZUNZ). Eine Besprechung anderer Krankheiten wird stets nur zusammenfassend gegeben.

Es macht sich nun eine gewisse Einteilung nötig, die natürlich mehr oder weniger willkürlich sein muß. Um jedoch eine gewisse Übersichtlichkeit zu erreichen, mußte eine derartige Unterteilung stattfinden. Im ganzen wurden im Laufe der Jahre mehrere 1000 Seren untersucht und die Werte in den Verdünnungsreihen bis  $10^{-7}$  bestimmt. Die folgenden Zahlen haben die Spannungswerte des nativen Serums, den Wert des maximalen Zeitabfalls und den Verdünnungsgrad seines Auftretens sowie den Wert bei  $10^{-7}$ . Wurde bei  $10^{-7}$  der Wasserwert nicht erreicht, so ist der statische und dynamische Wert angegeben. Die Spannungswerte der dazwischenliegenden Verdünnungen ergeben sich mit annähernder Genauigkeit durch eine gerade Verbindungslinie.

**Entzündliche Erkrankungen.** Ausgedehnte Untersuchungen, die sich zum Teil über mehrere 100 Fälle erstrecken, ergeben mit großer Übereinstimmung der einzelnen Erkrankungen folgende Werte:

*Anginen und Grippe*

Serum 59,5—56,9 (2,6);  $10^{-4}$  74,0—65,1 (8,9);  $10^{-7}$  74,0—74,0

*Gastroenteritis*

Serum 59,0—57,0 (2,);0  $10^{-4}$  73,5—67,0 (6,5);  $10^{-7}$  74,0—74,0

*Arthritis gonorrhoeica*

Serum 60,0—57,5 (2,5);  $10^{-4}$  74,0—67,0 (7,0);  $10^{-7}$  74,0—74,0

*Parametritis*

Serum 62,0—57,5 (4,5);  $10^{-4}$  73,0—65,0 (8,0);  $10^{-7}$  74,0—74,0

*Lymphadenitis*

Serum 59,5—56,2 (3,3);  $10^{-4}$  73,7—64,5 (9,2);  $10^{-7}$  74,0—71,5 (2,5)

*Erysipel*

Serum 61,0—57,0 (4,0);  $10^{-4}$  72,0—63,0 (9,0);  $10^{-7}$  74,0—68,0 (6,0)

*Cystopyelitis (leicht und chronisch)*

Serum 58,0—56,0 (2,0);  $10^{-5}$  74,0—60,5 (13,5);  $10^{-7}$  74,0—72,5 (1,5)

Serum 59,6—55,7 (3,9);  $10^{-3}$  72,6—64,6 (8,0);  $10^{-7}$  meist 74,0

*Meningitis (frisch)*

Serum 58,3—55,4 (2,9);  $10^{-3}$  72,6—64,6 (8,0);  $10^{-7}$  74,0—74,0  
(nach 40 Tagen Senkungsbeschleunigung nur noch gering, objektive Krankheitssymptome nicht nachzuweisen)

Serum 61,0—57,5 (2,5);  $10^{-5}$  74,0—67,0 (7,0);  $10^{-7}$  74,0—73,5 (1,5)

*Gelenkrheumatismus (schwer und akut)*

Serum 58,7—55,0 (3,7);  $10^{-3}$  72,6—65,6 (7,0);  
in etwa  $\frac{1}{3}$  der Fälle Wasserwert bei  $10^{-8}$ , der Rest bei  $10^{-7}$   
(schwer chronisch.)

Serum 58,0—56,0 (2,0);  $10^{-4}$  74,0—67,0 (7,0);  
in etwa der Hälfte der Fälle Wasserwert bei  $10^{-5}$ , die andere Hälfte erst bei  $10^{-8}$ .  
(chronisch) keine wesentliche Senkungsbeschleunigung mehr, jedoch deformierende Prozesse

Serum 58,5—56,5 (2,0);  $10^{-5}$  74,0—60,5 (13,5);  
 $\frac{1}{3}$  der Fälle Wasserwert bei  $10^{-7}$ ,  $\frac{2}{3}$  bei  $10^{-8}$ .

*Lungentzündungen (sehr schwer)*

Serum	55,2—53,2 (2,0); (schwer)	$10^{-3}$	73,5—64,3 (9,2);	$10^{-7}$	74,0—74,0
Serum	55,5—53,0 (2,5); (mittelschwer)	$10^{-4}$	74,0—64,0 (10,0);	$10^{-7}$	74,0—73,5 (0,5)
Serum	56,0—54,5 (1,5); (abklingend)	$10^{-4}$	74,0—66,0 (8,0);	$10^{-7}$	74,0—74,0
Serum	60,0—57,0 (3,0); Wasserwert bei etwa der Hälfte der Fälle bei 20—40 Tage nach Pneumonie	$10^{-4}$	74,0—64,7 (9,3);	$10^{-7}$	Rest bei $10^{-8}$
Serum	62,3—58,3 (4,0); Wasserwert stets bei	$\frac{2}{3} 10^{-4}$	74,0—68,0 (6,0);	$\frac{1}{3} 10^{-5}$	74,0—67,5 (6,5)

Die Pneumonien zeigen also regelmäßig eine deutliche Erniedrigung des Spannungswertes im unverdünnten Serum. Da auch schon der dynamische Wert erniedrigt ist, bleibt der Zeitabfall klein. Die Stärke der Erniedrigung geht mit der Schwere der Pneumonien parallel. Außerdem zeigen die Werte des maximalen Zeitabfalles Zahlen, die an der oberen Grenze der Norm liegen, meist sogar etwas größer sind. Der Eintritt des maximalen Zeitabfalles bei  $10^{-3}$  ist abhängig von der Schwere der Pneumonie. Frische Pneumonien zeigen in der Regel einen Eintritt bei  $10^{-3}$ , dauert die Pneumonie etwas länger, so verlagert sich der Zeitabfall wiederum auf  $10^{-4}$ , ja sogar bis  $10^{-5}$ , und entsprechend dazu kann es zu einem verspäteten Eintritt des Wasserwertes kommen. Besonders bei abklingenden Pneumonien und Zuständen nach Pneumonie ist ein verspäteter Eintritt des Wasserwertes fast regelmäßig zu finden.

**Die Tuberkulose.** Es ergibt sich nun die interessante Frage, wie sich die Lungentuberkulosen verhalten. Die Spannungswerte wurden schon von SAUER gemessen und festgestellt, daß die Spannung je nach dem Grad der Erkrankung erniedrigt ist und sich bei Besserung der Norm nähert. Aus vorliegenden Untersuchungen geht hervor, daß akut auftretende und schnell fortschreitende Tuberkulosen eine deutlich erniedrigte Spannung haben, daß aber bei Fällen, die in einem relativ stationären Zustand sind und in diesem lange verbleiben, die Werte nicht wesentlich von der Norm verschieden sind.

Serum	59,3 56,3 (3,0) (schnell fortschreitend)	$10^{-4}$	74,0—65,0 (9,0)	$10^{-7}$	74,0—74,0
Serum	57,8—55,4 (2,4); (chronisch)	$10^{-3}$	73,2—64,3 (8,9);	$10^{-7}$	74,0—74,0
Serum	59,8—57,3 (2,5);	$10^{-4}$	73,6—66,9 (6,7);	$10^{-7}$	74,0—74,0
oder	59,6—56,7 (2,9);	$10^{-5}$	74,0—66,2 (7,8);	$10^{-7}$	74,0—72,1 (1,9)

Überprüft man die Untersuchungsergebnisse bei den entzündlichen Krankheiten insgesamt, so ergeben sich zunächst etwas widersprechende Werte. Die leichteren Erkrankungen zeigen eine geringe Erhöhung der Spannung im Serum, ohne daß im Verlauf der Verdünnungsreihe besondere Verschiebungen auftreten. Betrachtet man die schweren Erkrankungen, besonders die Pneumonien oder den Gelenkrheumatismus, die mit einer starken Senkungsbeschleunigung einhergehen, so läßt sich übereinstimmend feststellen, daß zunächst einmal eine deutliche Senkung der Oberflächenspannung im Serumwert auftritt. Außerdem ist festzustellen, daß der maximale Zeitabfall schon bei einer früheren Verdünnung, also bei  $10^{-3}$  erreicht wird. Der Wasserwert tritt häufig, jedoch nicht regelmäßig früher ein. Wird der Verlauf der Erkrankung weiter verfolgt, so kann

gezeigt werden, daß der statische Ausgangswert langsam in die Höhe geht, und im Verein damit rückt der Zeitabfall von  $10^{-3}$  nach  $10^{-4}$  und kann sogar erst bei  $10^{-5}$  erreicht werden, und mit ihm zusammen rückt der Eintritt des Wasserwertes in eine höhere Verdünnung. Kommt es nicht zur Ausbildung eines chronischen Stadiums, so nähern sich die Werte wieder dem normalen. Es muß aber bemerkt werden, daß die Veränderungen im Serum verhältnismäßig lange nachzuweisen sind und andere Zeichen der durchgemachten Erkrankung zuletzt vermißt werden. Bei den leichteren Erkrankungen, wie Grippe und Anginen gelingt es nicht, ein Stadium der Spannungssenkung nachzuweisen, sondern es werden stets sofort die Werte mit der höheren statischen Ausgangsspannung gefunden. Nach oben gemachten Feststellungen muß angenommen werden, daß im akuten Stadium bei schweren akuten Krankheiten die Eiweißwirkung zunächst gegenüber der Lipoidwirkung weitgehend in den Hintergrund tritt, aber schon nach wenigen Tagen kommt die Eiweißwirkung mehr und mehr zum Vorschein, und bei chronischen Formen sind die Eiweiße dominierend wirksam, so daß es sogar zu einer Verschiebung des maximalen Zeitabfalles und des Wasserwertes kommt. Bei postinfektiösen Zuständen ist dieser Serumbefund stets zu erheben. Er ist aber vorübergehend, überdauert jedoch sämtliche Krankheitserscheinungen.

Bei den Tuberkulosen stehen die gefundenen Werte in völliger Übereinstimmung mit denen der entzündlichen Erkrankungen. Sie widersprechen aber auch den Befunden von SAUER nicht. Auch er kommt zu dem Schluß, daß ein Stillstand oder zum mindesten eine Besserung des klinischen Befundes mit einer Erhöhung der Spannung einhergeht. Die Spannung zeigt sich hierbei als feines Reagens für die Reaktionslage, in der sich der Körper befindet. Sowie klinisch eine Änderung des Befundes eintritt, und zwar besonders im Sinne einer exsudativen Form, kommt es zu einer Senkung der Spannung, verbunden mit einer Linksverlagerung des maximalen Zeitabfalles, zeitweise auch des Wasserwertes. Handelt es sich um gutartige Formen, die in viel langsamerer Weise fortschreiten, so daß sämtliche stürmische Symptome fehlen und es klinisch höchstens zu einer leichten Senkungsbeschleunigung oder einer Monocytose kommt, tritt gerade das Gegenteil ein. Die Werte gehen in die Höhe und über die Normalwerte hinaus. Der maximale Zeitabfall rückt nach rechts. In der Mitte stehen Formen, bei denen in der Zeit der Spannungsmessungen keine Progression nachzuweisen ist. Diese zeigen auch in der Spannung fast normale Werte. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kommen in jüngster Zeit SCHMENGLER und FERENBACH. In Anlehnung an die von TOMINAGA gemachten Feststellungen erklären sie die Änderung der Spannung des Blutserums bei der Tuberkulose als eine Funktion der Eiweißabbauprodukte. Es ist sicher richtig, daß die Erhöhung der Spannung Eiweißwirkung ist. Es ist aber abzulehnen, daß die Erniedrigung der Spannung lediglich mit der Wirkung vom Eiweißspaltprodukt erklärt werden kann. Nach den obenstehenden Untersuchungen ist mit Sicherheit anzunehmen, daß dabei die Lipide eine dominierende Rolle spielen. Warum es zu dieser Lipoidwirkung kommt, ist heute noch keineswegs geklärt. Die gemachten Feststellungen decken sich aber auch weitgehend mit den Untersuchungsbefunden, die auf rein chemischem Wege in bezug auf die Lipide gemacht worden sind.

**Leber- und Gallenwegserkrankungen.** Untersuchungen der Tension im Serum von Leberkrankheiten wurden schon verschiedentlich durchgeführt, und es ergab

sich ziemlich übereinstimmend, daß die Krankheiten eine Erniedrigung bedingen. Es wird aber von allen Autoren, die sich damit beschäftigt haben, angenommen, daß die Tatsache der Erniedrigung eine Festlegung der Leberschädigung im einzelnen nicht zuläßt. ADLERSBERG und SINGER nehmen an, daß die Senkung von dem Grad der Leberschädigung abhängig ist. NICHOLLS stellt eine Parallelität zwischen der Höhe des Bilirubinspiegels im Serum und der Stärke der Spannungsänderung fest. Neuerdings wurde eine Abhängigkeit des Gallensäuregehaltes im Blut und der Erniedrigung der Spannung von KAUNITZ und KENT angenommen. Die Übereinstimmung mit dem Bilirubingehalt ließ sich weitgehend bestätigen. Es fanden sich folgende Werte:

*Starker Ikterus* (Bilirubin über 3,5 mg%)

Serum 59,0—55,6 (3,4);  $10^{-4}$  72,7—64,0 (8,7);  $10^{-7}$  74,0—74,0

*Mäßiger Ikterus* (Bilirubin etwas über 1 mg%)

Serum 58,5—56,0 (2,0);  $10^{-4}$  73,6—64,7 (8,9);  $10^{-7}$  74,0—74,0

KAUNITZ und KENT wollen die Oberflächenspannungsänderungen, im speziellen Fall der Senkung, in direkte Beziehung mit der im Serum vorhandenen Menge von Gallensäure setzen. Vergleicht man jedoch die Werte mit denen, die bei schweren entzündlichen Erkrankungen gefunden werden, so kann festgestellt werden, daß alle im selben Bereich liegen, ohne daß es bei den entzündlichen Erkrankungen zu feststellbaren Bilirubinänderungen oder Änderungen des Gallensäurespiegels gekommen wäre. Daher muß es abgelehnt werden, daß Rückschlüsse auf die Gallensäure möglich sind.

Die Lebercirrhosen ergeben ziemlich übereinstimmend folgende Werte:

Serum 60,0—55,7 (4,3);  $10^{-4}$  72,7—64,0 (8,7);  $10^{-7}$  74,0—74,0

Es kommt also zu einer meßbaren Erniedrigung der Spannung, ohne daß besondere Veränderungen in Verdünnungsreihen zu finden sind.

**Herzleiden.** Die Herzleiden zeigen allgemein eine Spannungskurve, die nicht wesentlich von der des normalen Serums abweicht. Lediglich bei Zuständen nach Myokardinfarkt, die kurz nach Auftreten des Infarktes untersucht worden sind, ist eine merkliche Erhöhung des maximalen Zeitabfalles vorhanden. Bei den dekompensierten Fällen kommt es regelmäßig zu einer Verschiebung des maximalen Zeitabfalles, so daß dieser erst bei  $10^{-5}$  eintritt, außerdem wird der Wasserwert bei  $10^{-7}$  nicht erreicht.

**Magenkrankheiten.** Die Resultate bei Magenkrankheiten, besonders bei Gastritis oder Ulcus, sind nicht ganz einheitlich. Alle zeigen fast denselben Wert im unverdünnten Serum. Eine Gruppe hat dann einen maximalen Zeitabfall, der schon bei  $10^{-3}$  eintritt, relativ klein ist und einen Wasserwert bei  $10^{-7}$  hat. Bei einer anderen Gruppe tritt der maximale Zeitabfall erst bei  $10^{-4}$  ein, er ist größer als beim Normalserum. Der Wasserwert bei  $10^{-7}$  wird nie erreicht. Der klinische Befund ist im allgemeinen derselbe, bei der zweiten Gruppe ist die Senkung der Erythrocyten stets normal, während bei der ersten Gruppe immer eine gewisse Beschleunigung der Senkung nachzuweisen ist.

**Diabetes.** Die Werte für den Diabetes sind ungemein typisch, wenn mittelschwere, unkomplizierte Fälle zur Untersuchung genommen werden. Das Bild ändert sich jedoch sofort, wenn geringe, für den klinischen Verlauf an sich belanglose Komplikationen nachzuweisen sind. Es ist vor allem darauf zu achten,

daß keine Cystitis oder ähnliche häufige Nebenerkrankungen des Diabetes bestehen. Handelt es sich um komplikationslose Fälle, so ergeben sich folgende Werte:

Serum 63,0—57,5 (5,5);  $10^{-3}$  73,0—65,0 (8,0);  $10^{-5}$  74,0—74,0

Damit kommt es statisch zu einer Erhöhung des Ausgangswertes, zu einer Linksverschiebung des Zeitabfalles und zu einem sehr frühen Eintritt des Wasserwertes. Die Deutung kann dabei nur ergeben, daß eine allgemeine Abnahme der oberflächenaktiven Substanzen stattfinden muß, und daß als resultierend wirkendes Agens das Globulin maßgebend beteiligt ist.

**Nephrose.** In gewisser Beziehung ähnlich verhalten sich die Nephrosen, bei ihnen ist nur im statischen Ausgangswert die Lipoidwirkung noch deutlich, während in den Verdünnungsreihen die Eiweißkörper mehr und mehr in den Vordergrund rücken. Die Werte sind:

Serum 56,5—55,0 (1,5);  $10^{-4}$  74,0—62,5 (1,5);  $10^{-6}$  74,0—74,0

**Nephritis.** Die Nephritis zeigt wenig typische Werte, so daß sie in leichteren Fällen von den normalen Serumkurven nicht unterscheidbar ist. Kommt es zu höheren N-Retentionen, also zu präurämischen oder urämischen Zustandsbildern, so ist der statische Wert des Serums kaum vom Normalen unterscheidbar, der dynamische Wert ist jedoch höher, so daß der Zeitabfall größer wird. Diese Tendenz ist auch in den Verdünnungsreihen feststellbar, so daß der Zeitabfall im allgemeinen sehr groß ist. Der Wasserwert wird bei  $10^{-7}$  nicht erreicht.

**Organische Nervenleiden.** Die Untersuchungen von organischen Nervenkrankheiten ergeben ein ziemlich wechselvolles Bild bei Schwankungen, die sich eng um den Normalwert bewegen. In der Literatur sind nur Angaben von SAUER vorhanden, der annimmt, daß sich bei Geisteskrankheiten Änderungen feststellen lassen, die theoretische Schlüsse erlauben. Unsere Werte zeigen kaum Unterschiede zum normalen, so daß wir keine Schlüsse weder in diagnostischer noch in theoretischer Richtung ziehen können. Wir müssen aber hinzufügen, daß Untersuchungen von Schizophrenien fehlen, da diese Erkrankungen in unserer Klinik nicht zur Aufnahme kommen.

**Vagotonie.** Interessant sind die Untersuchungsergebnisse bei der Vagotonie. Man kann je nach der Schwere des Falles ein langsames Verschieben des maximalen Zeitabfalles nach der Seite der höheren Verdünnung und damit vereint einen späteren Eintritt des Wasserwertes nicht ganz selten finden. Dagegen ändern sich die Ausgangswerte kaum. Kommt es zu einer Senkung desselben, die allerdings im allgemeinen gering ist, so sind die Verschiebungen in der Verdünnungsreihe im Gegensatz dazu sehr gering. Im folgenden sind die Werte angegeben, die das Gesagte illustrieren sollen:

*Vagotonie* (schwer)

Serum 57,9—55,8 (2,1);  $10^{-5}$  74,0—65,4 (8,6);  $10^{-7}$  74,0—72,2 (1,8)  
(mittelschwer)

Serum 58,0—55,4 (2,6);  $10^{-4}$  74,0—63,2 (10,8);  $10^{-7}$  74,0—73,0 (1,0)  
(leicht)

Serum 57,4—55,6 (1,8);  $10^{-4}$  74,0—64,0 (10,0);  $10^{-7}$  74,0—74,0

Die gefundenen Werte müssen so erklärt werden, daß bei der Vagotonie eine erhöhte Aktivität der Lipide und Eiweiße stattfindet, und daß je nach der Schwere des Falles die Eiweißwirkung immer mehr überwiegt. Diese Befunde

stehen im Einklang mit den nephelometrischen Bestimmungen des Eiweißgehaltes der Vagotonikerseren. Eine Erklärung dieses Verhaltens ist heute noch nicht sicher möglich.

**Luische Erkrankungen.** Mit der Änderung der Oberflächenspannung in verschiedenen Stadien und Formen der Lues beschäftigt sich schon eine ganze Reihe von Autoren. Die Angaben sind widersprechend wie die angewandten Methoden. Die ältesten stammen wohl von MORGAN und WOODWARDS, die eine modifizierte Form der Meistagminreaktion anwandten und einen hohen Prozentsatz feststellten, bei dem eine Senkung der Spannung bei klinisch festgestellter Syphilis nachzuweisen war. KISCH und REMERTZ stellten dagegen kürzere Zeit danach fest, daß wenigstens bei den Formen der tertiären Lues die Tension praktisch unverändert sei. ZUNZ und LA BARRE, die eine größere Anzahl von Fällen untersuchten, fanden, daß die Spannung in unbehandelten Fällen merklich sinke. Bei den nervösen Formen sei die Senkung jedoch bedeutend weniger ausgeprägt. Ziemlich übereinstimmend wird von allen Autoren ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Oberflächenspannungsänderung und dem Ausfall der WASSERMANNschen Reaktion abgelehnt. 1931 wurde von SAUER eine größere Anzahl von Seren untersucht und ihre Änderung bei positiver WASSERMANNscher Reaktion näher besprochen. Sichere Abweichungen von der Norm konnte SAUER jedoch nicht feststellen. Es muß aber bemerkt werden, daß es sich hierbei um Seren handelte, die nicht frisch untersucht worden sind. Vergleichsuntersuchungen mit frischen Seren fehlen ebenfalls. Vorliegende Untersuchungsergebnisse vermögen immerhin theoretisch einige Aufschlüsse zu geben und weichen gegenüber den bis jetzt gemachten Feststellungen erheblich ab.

Tabelle 14.

	Progr. Paralyse	Lues cerebrospinalis	Tabes dorsalis	Tabes dors. serumneg.
Serum	59,1—55,4 (3,7)	58,9—56,3 (2,6)	60,1—56,2 (3,9)	60,1—56,2 (3,9)
10 <sup>-4</sup>	71,0—60,7 (10,3)	73,6—64,3 (9,3)	74,0—64,9 (9,1)	74,0—65,0 (9,0)
10 <sup>-7</sup>	74,0—71,0 (3,0)	73,3—70,5 (2,8)	74,0—70,8 (3,2)	74,0—74,0

Es ergibt sich die interessante Tatsache, daß die Gefäßlues, die Paralyse und die Tabes dorsalis untereinander verschiedene Resultate zeigen. Während die seronegative Tabes dorsalis sich praktisch im Serum nicht mehr vom Normalserum unterscheidet, zeigt die seropositive in der Regel eine Senkung bei der Verdünnung 10<sup>-7</sup>. Die Paralyse ergibt eine deutliche Erniedrigung der Spannung, der Wasserwert bei 10<sup>-7</sup> wird nie erreicht. Im Gegenteil, bei dieser Verdünnung sind noch ziemlich viele oberflächliche Stoffe vorhanden, ebenso ist es bei der Gefäßlues. Die Verhältnisse werden sofort übersichtlicher, wenn eine Einteilung nach dem Grad des Ausfalles der WASSERMANNschen Reaktion erfolgt.

Tabelle 15.

Zahl der Fälle	Diagnose	Serum	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-7</sup>
28	WaR. + + + +	58,5—55,6 (2,9)		73,5—65,0 (8,5)			74,0—71,6 (2,4)
6	„ + + +	58,0—56,0 (2,0)		73,5—64,5 (9,0)			74,0—73,0 (1,0)
9	„ + +	58,5—56,4 (2,1)		73,5—65,0 (8,5)			74,0—70,0 (4,0)
12	„ +	59,5—56,4 (3,1)		74,0—65,3 (8,7)			74,0—73,0 (1,0)
24	„ —	59,8—56,1 (3,7)	Liquor +	73,8—65,2 (8,6)			74,0—74,0 (—)
12	„ —	60,4—56,6 (3,8)	Liquor —	74,0—65,1 (8,9)			74,0—74,0 (—)

Daraus ergibt sich klar, daß je nach der Stärke des Ausfalles der Reaktion die Spannung abfällt. Je geringer der Ausfall der WASSERMANNschen Reaktion, desto geringer ist die Erniedrigung sowie die Menge der Stoffe, die noch bei einer Verdünnung von  $10^{-7}$  vorhanden sind. Es kann also mit Sicherheit behauptet werden, daß die Menge der oberflächenaktiven Stoffe in direkter Beziehung mit dem Ausfall der WASSERMANNschen Reaktion steht.

**Arteriosklerose und Hypertension.** In der Literatur sind Angaben über Spannungsmessungen bei der Arteriosklerose und Hypertension nicht zu finden. Aus diesem Grunde soll der Vollständigkeit halber auf diese Erkrankungen kurz eingegangen werden. Die Resultate sind sehr wechselnd, so daß eine Auswertung oder Deutung auf erhebliche Schwierigkeiten stößt. Die Untersuchungen haben jedoch insofern ein besonderes Interesse, als im Liquor typische Veränderungen nachzuweisen sind. Es ist daher die Möglichkeit gegeben, daß Beziehungen zwischen Serumbefund und Liquorbefund bestehen. Die Erwartungen haben sich nicht bestätigt. Die Untersuchungen im Serum erstrecken sich zunächst auf Apoplexien beider Ätiologien. Die Seren wurden 1—2 Tage nach den Insulten untersucht. Regelmäßige Veränderungen im Ablauf des Krankheitsgeschehens konnten nicht gefunden werden. Direkt nach dem apoplektischen Insult treten jedoch ganz wesentliche Spannungssenkungen auf, die sich aber innerhalb von 24 Stunden wieder verlieren.

Die Auswertung von mehreren 100 Fällen ergibt im allgemeinen folgendes Bild: Schwere, allgemeine Arteriosklerosen haben meist einen erheblich erhöhten statischen Ausgangswert mit relativ großem Zeitabfall. Der maximale Zeitabfall tritt bei diesen Formen in der Regel verfrüht bei  $10^{-3}$  auf. Der Eintritt des Wasserwertes liegt bei  $10^{-7}$ . Je geringer der organische Befund, desto geringer die Erhöhung. Bei der Hypertension sind die Verhältnisse genau umgekehrt. Die Spannung ist in leichten Fällen erniedrigt und sinkt mit der Schwere, das Verhalten mit der Verdünnungsreihe ist gleichsinnig, tritt also mit der Schwere des Krankheitsbildes im maximalen Zeitabfall und Eintritt des Wasserwertes in höhere Verdünnungen.

Die Erklärung der Befunde ist bei der Hypertension einfach und klar, bei der Arteriosklerose nicht ohne weiteres möglich. Wahrscheinlich ist es bei ihr so, daß Eiweißkörper und Lipoide vermehrt wirksam sind, die Eiweißkörper jedoch relativ stärker als die Lipoide.

**Anämien.** Den Anämien schenken auch einige Autoren Beachtung, so vor allem ADLERSBERG und in neuerer Zeit GAVRILOV und DYMSCHITZ. Die Angaben der Autoren widersprechen sich. ADLERSBERG fand im allgemeinen Werte, die dem Wasserwert näher lagen wie sonst bei keiner anderen Erkrankung, und spricht die Vermutung aus, daß diese Befunde mit dem niedrigen Cholesteringehalt in Zusammenhang zu bringen sind. Die perniziöse Anämie ergibt folgende Werte:

Serum 60,2—58,8 (1,4);  $10^{-4}$  71,5—60,5 (11,0);  $10^{-7}$  74,0—74,0

also eine meßbare Erhöhung bei großem maximalem Zeitabfall und Wasserwert bei  $10^{-7}$ . Die sekundären Anämien zeigen folgende Werte:

Serum 60,5—57,5 (3,0);  $10^{-3}$  73,0—65,0 (8,0);  $10^{-7}$  74,0—74,0

demnach eine leichte Erhöhung des Serumwertes und eine Verschiebung des maximalen Zeitabfalles nach der geringeren Verdünnung, ungefähr der hiernach

auftretenden Senkungsbeschleunigung entsprechend. Es handelt sich durchweg um starke Blutverluste, bei denen das Hämoglobin zwischen 25 und 40 % betrug. Die Untersuchungen wurden regelmäßig 15—20 Stunden nach dem Unfall angestellt.

**Neoplasmen.** Zum Schlusse der Untersuchungsreihen bleiben noch die Befunde bei den Neoplasmen anzuführen und zu besprechen. Wie schon früher angegeben, sind bei Messungen an einem größeren Material im Liquor Verschiebungen der Spannungen zu finden. Diese Befunde wurden auch schon von ROFFO und DEGIORGI erhoben. Die Autoren nehmen auf Grund einschlägiger Untersuchungen an, daß die Spannungsänderungen mit Änderung des Cholesterinspiegels im Liquor zusammenhängen. Nach den Untersuchungen im Liquor muß angenommen werden, daß die Lokalisation des Krebses ohne Einfluß auf die Veränderung der Spannung ist. Es ist naheliegend, zu überprüfen, ob im Serum ebenfalls Spannungsänderungen nachzuweisen sind. Dabei bleibt die Lokalisation des Tumors unberücksichtigt, da eine Klassifikation nach einzelnen Organen nicht möglich ist.

Das Studium der Literatur ergibt, daß eine gewisse Einigkeit darüber besteht, daß das Vorliegen eines Krebses eine Erniedrigung der Spannung bedingt. Zu den Arbeiten regte vor allen Dingen die Meiostragminreaktion von ASCOLI und IZAR an. Sie läßt mit hoher Wahrscheinlichkeit vermuten, daß beim Krebswachstum Änderungen der Oberflächeneigenschaften der Körpersäfte auftreten, und zwar ist ziemlich sicher, daß die Adsorptionsfähigkeit des Serums gegenüber oberflächenaktiven Stoffen verkleinert ist, so daß bei Zugabe von derartigen Stoffen in gewisser Menge eine Erhöhung der Spannung eintritt, während das Normalserum die gleiche Menge noch kompensieren kann.

Im unbelasteten Serum wurden in neuerer Zeit namentlich von SOLOWIEV, LOUROS und GAESSLER sowie von RABINER, ebenso von GUTTMANN und FRÜHAUF und besonders von SAUER und BAUER derartige Messungen durchgeführt und zum Teil weitgehende theoretische und praktische Schlüsse aus den Befunden gezogen. Fast alle der erhobenen Befunde haben jedoch denselben Mangel, und zwar den, daß sie nur Vergleichswerte zu normalen Seren angeben, während die Änderungen, die durch andere Krankheiten bedingt sein können, so gut wie unerwähnt bleiben.

Die Ansicht, daß die Oberflächenspannung und das Krebswachstum in einer gewissen Beziehung zueinander stehen, fand eine Unterstützung darin, daß tatsächlich Geschwulstextrakte im Gegensatz zu Extrakten vom umgebenden normalen Gewebe mit ziemlicher Regelmäßigkeit ebenfalls eine deutliche Erniedrigung der Spannung zeigen, wie dies vor allen Dingen von KAGAN festgestellt wurde. Dazu kommen noch die Feststellungen von BAUER und LASNITZKI, die von CHOCHLOV bestätigt wurden, daß eine gewisse Abhängigkeit besteht zwischen der Tension von gesunden Organextrakten und der Häufigkeit des Auftretens von Metastasen, d. h. je weiter der Spannungswert vom Wasserwert der einzelnen Extrakte entfernt ist, desto häufiger sind Metastasen in diesem Organ zu finden. Diese Befunde blieben nicht unwidersprochen, und vor allen Dingen HERCIK kommt zu grundsätzlichen anderen Resultaten, ebenso übt MERTENS an dieser Auffassung scharfe Kritik. Die Resultate, die wir finden konnten, bringen wir im folgenden und lassen zugleich die Ergebnisse folgen, die durch Röntgen- und Radiumbestrahlungen oder operative Eingriffe gefunden werden:

Tabelle 16. Neoplasmen.

Diagnose	Serum		$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-7}$
Ca. unbehandelt	58,1—54,8 (3,3)	schwere Allgemeinerscheinungen	73,0—64,2 (8,8)			74,0—74,0
„ „	58,4—55,2 (3,2)	ohne besondere Allgemeinerscheinungen		73,5—63,8 (9,7)		74,0—72,2 <sup>1</sup> (1,8) 74,0—73,0 <sup>2</sup> (1,0)
Ca. nach Röntgenbestrahlung	60,0—57,0 (3,0)	unter 1000 r		74,0—65,0 (9,0)		74,0—74,0
Ca. nach Röntgenbestrahlung	58,7—55,9 (2,8)	über 1000 r		73,5—64,4 (9,1)		74,0—74,0
Sarkom . . . .	57,5—54,0 (3,5)	3000 r	71,0—61,0 (10,0)			74,0—74,0
Ca. + Rö. . .	58,0—55,5 (2,5)	über 3000 r starke Kachexie			74,0—65,0 (9,0)	74,0—66,0 (8,0)
Ca. + Radium	58,0—56,0 (2,0)	mäßige Dosen		74,0—63,7 (10,3)		74,0—74,0
Ca. + Radium	57,0—56,0 (1,0)	starke Kachexie		72,5—61,0 (11,5)		74,0—69,0 (5,0)
Ca. + Radium + Rö.	57,0—56,2 (0,8)	hohe Dosen		73,5—60,8 (12,7)		74,0—70,0 (4,0)
Ca. nach Operation	58,0—56,5 (1,5)	8 Tage danach		74,0—65,0 (9,0)		74,0—74,0
Ca. nach Operation	58,0—55,0 (3,0)	21 „ „		74,0—67,0 (7,0)		74,0—74,0
Ca. nach Operation	58,0—56,5 (1,5)	40 „ „		74,0—65,0 (9,0)		74,0—74,0
Ca. nach Operation	58,0—56,5 (1,5)	60 „ „		74,0—67,0 (7,0)		74,0—74,0

<sup>1</sup> Ungefähr die Hälfte.<sup>2</sup> Ungefähr die andere Hälfte.

Es zeigt sich also, daß bei unbehandelten Carcinomen, bei denen schwere Allgemeinerscheinungen wie Kachexie und starke Senkungsbeschleunigungen nicht vorhanden waren, die Tension mit sehr großer Regelmäßigkeit erniedrigt ist. Schwankungen über den angegebenen Wert von 0,25 Dyn kommen überhaupt nicht vor. Es handelt sich um Papillome des Magens, Cancroide und ähnliche Erkrankungen, die nach operativen Entfernungen einwandfreien Carcinomcharakter zeigten, beginnende Bronchialcarcinome, Prostatatumoren ohne Metastasen und andere mehr. In sämtlichen Fällen wird bei  $10^{-7}$  der Wasserwert nicht erreicht.

Bei einem anderen Teil der Fälle war die Tension deutlicher erniedrigt, aber auch eine entsprechende Beschleunigung der Senkung sowie ein früherer Eintritt des maximalen Zeitabfalls nachzuweisen. Dabei waren immer Metastasen vorhanden. Es dürfte sich hierbei also um Veränderungen im Serum handeln, die an sich nicht nur mit dem Carcinom in Zusammenhang zu bringen sind, besonders die Anämie und Kachexie.

Interessant waren noch die Fälle nach Bestrahlung. Bei leichteren Fällen, bei denen ein gewisser Dauererfolg zu erzielen war, so daß im Laufe eines Jahres

eine Verschlechterung oder das Auftreten von Metastasen nicht zu beobachten war, nähert sich die Spannung nach Applikation der vorgesehenen Dosis den Normalwerten, zum Teil schießen sie sogar über die Normalwerte hinaus. Die übrigen Fälle sind in ihrer Tension ziemlich fixiert. Ein Erfolg der Bestrahlung oder Radiumbehandlung ist klinisch nicht zu beobachten, im Gegenteil, die Verschlechterung des Allgemeinzustandes schreitet unaufhaltsam fort. Es handelt sich hierbei durchweg um schwere Fälle, was schon aus den hohen Applikationsdosen der Röntgenstrahlen, die teilweise mit Radium kombiniert gegeben wurden, hervorgeht.

Bei den Fällen, die operativ angegangen wurden, muß das Ergebnis von vornherein einseitig sein, da natürlich nur solche ohne Metastasen und geringem Lokalbefund operiert wurden. Es kommt nach anfänglichen Schwankungen zu einer sicheren Erhöhung der Spannung, die Wochen anhält, um sich dann der Norm zu nähern. Bei rezidivfreien Fällen ist der Spannungswert über Jahre normal.

**Gravidität.** Es müssen noch die Befunde bei der Gravidität besprochen werden. Bei komplikationslosen Fällen ergaben sich folgende Werte:

Tabelle 16a.

Diagnose	Serum	$10^{-4}$	$10^{-7}$
Mens V. . . . .	58,5—56,5 (2,0)	71,5—62,5 (9,0)	74,0—74,0
Mens VI. bis zur Geburt . . . . .	59,5—55,0 (4,5)	74,0—66,8 (7,2)	74,0—74,0
1—5—8 Tage nach der Geburt. . . . .	59,5—54,4 (5,0)	74,0—66,8 (7,2)	74,0—74,0

Es kann also festgestellt werden, daß während der Gravidität eine allmähliche Erniedrigung der Spannung, die mit der Dauer der Gravidität gleichmäßig abnimmt, vorhanden ist. Auffallend ist, daß bei allen Graviden der Wasserwert bei  $10^{-7}$  erreicht wird. Es sind schon viele Vergleiche zwischen Carcinom und Gravidität gemacht worden und weitgehende theoretische Schlüsse gezogen worden. Wir müssen jedoch als maßgeblichen Unterschied nach unseren Untersuchungen feststellen, daß beim Carcinomkranken der Wasserwert bei  $10^{-7}$  nicht erreicht wird, während dies bei der Gravidität stets der Fall ist. Aus diesem Grunde muß angenommen werden, daß die Veränderungen der Zusammensetzung des Serums und der Lipoid- und Eiweißkörperwirkung eine grundlegend andere ist. Interessant ist noch die Tatsache, daß nach der Geburt eine weitere Erniedrigung der Spannung stattfindet, die sich erst im Verlauf von mehreren Wochen wieder ausgleicht.

Überblickt man die Resultate, so ist es erstaunlich, wie gering die Schwankungen sind, die die entgegengesetzten Krankheiten bewirken. Es ist so, daß die Spannung bis wenige Stunden vor dem Tode immer aufrechterhalten wird. Es handelt sich eben bei dem zähen Festhalten an der Oberflächenspannung um einen lebenswichtigen Zustand. Wenige Dyn über den Mittelwert hinaus bedeuten den Tod, was experimentell leicht beweisbar ist. Es ist also nach genauen Messungen selbst in Verdünnungsreihen nicht möglich, sichere praktische Konsequenzen oder diagnostische Schlüsse zu ziehen. Um so interessanter sind die theoretischen Folgerungen, die gemacht werden konnten und die zum Teil neu und überraschend sind.

Betrachtet man zunächst einmal die entzündlichen Erkrankungen, so muß als neu angesehen werden, daß alle schweren und akut einsetzenden Erkrankungen, die also den Körper gewissermaßen aus voller Gesundheit heraus überfallen, zunächst ein Überwiegen der Lipoidwirkung bedingen. Vielleicht kommt dieser physikalische Zustand dadurch zustande, daß die Eiweißkörper als gute Adsorbentien anderweitig gebunden werden. Aus den Untersuchungen kann jedoch auch weiter geschlossen werden, daß die Lipide an sich ebenfalls vermehrt sind. Erst nach einer gewissen Anlaufzeit kommt es zu einer erhöhten Eiweißwirkung, die dann, wie bei all diesen biologischen Reaktionen, überschießend ist. Dabei ist in der Spannung bei allen schweren, akuten Erkrankungen kein grundsätzlicher Unterschied zu finden. Setzt die Erkrankung nicht so überraschend und akut ein, so wird in der Spannung das Überwiegen der Lipoidwirkung nie festgestellt, vielmehr macht sich sofort eine stärkere Eiweißkörperwirkung bemerkbar. Dabei muß dahingestellt bleiben, welche Eiweißfraktionen im einzelnen vorwiegend wirksam sind. Wir können an Hand unserer Untersuchungen lediglich wahrscheinlich machen, daß in einem Fall die Albuminfraktion und im anderen die Globuline praktisch überwiegen. Aus Materialmangel konnten jedoch die Albumosen und Peptone in ihrer Wirksamkeit nicht geprüft werden. Es ist aber zu erwarten, daß durch Untersuchung dieser Eiweißkörper die Wirkung noch genauer festgelegt werden kann.

Nachfolgende Untersuchungen des belasteten Serums ergeben einen grundsätzlichen Unterschied zwischen entzündlichen Erkrankungen und Neoplasmen. Aus diesem Grund sollen sie auch hier gegenübergestellt werden. Der kardinale Gegensatz ist ohne weiteres einzusehen. Bei den Neoplasmen findet sich je nach Schwere stets eine Lipoid- und Eiweißvermehrung, wobei die Eiweißwirkung dominierend ist, und zwar dürfte es vorwiegend die Albuminfraktion sein, während eine stärkere Globulinwirkung nicht augenscheinlich ist. Sicher ist, daß die Lipoidwirkung ebenfalls erhöht sein muß, sonst könnte es nicht zu einer Senkung der Ausgangsspannung kommen, sondern sie müßte durch die vermehrte Eiweißwirkung, die sich in der Verdünnungsreihe einwandfrei ergibt, abgepuffert werden. Wir werden später noch sehen, daß bei experimenteller Erzeugung von Carcinomen der Übergang vom entzündlichen Stadium zum Carcinom in der Spannung festgestellt werden kann, was sicher mit der Art der Erzeugung in Zusammenhang steht. Die Befunde sind daher nicht ohne weiteres mit den menschlichen Spontantumoren zu vergleichen.

Die anderen Erkrankungen stehen dazwischen, die einzelnen Spannungswerte sind vom eben erfaßten Zustand stark abhängig, bewegen sich aber in den Grenzen der obigen Erkrankungen, lassen aber keine diagnostischen Schlüsse zu. Die Veränderungen der Spannungswerte in den Verdünnungsreihen sind jedoch theoretisch sehr aufschlußreich. So sind z. B. die Ergebnisse bei der Vagotonie zum Teil neu und in ihrer Ursache noch nicht ohne weiteres erklärbar.

Aus diesem Grunde war es natürlich, den Vorgängen weiter nachzugehen. Es ist offensichtlich, daß die geringen Schwankungen nur dadurch erklärt werden können, daß das Serum in der Lage ist, große mengenmäßige Verschiebungen von oberflächenaktiven Stoffen durch absorbierende Substanzen abzupuffern. Damit kommt man zwangsläufig zu der Frage: Ist es möglich, festzustellen, ob sich die Pufferungstätigkeit eines Serums geändert hat? Damit wäre die

Fragestellung die: Wieviel kann ein normales Serum einer bekannten oberflächenaktiven Substanz mengenmäßig abpuffern, und anders ausgedrückt, wieviel oberflächenaktive Substanz muß mengenmäßig zugegeben werden, um das Normalserum eben aus seinem Gleichgewicht zu bringen, d. h. wann ist die Grenze der Abpufferungsfähigkeit erreicht, und was für Konsequenzen können daraus im Vergleich zum pathologischen Serum gezogen werden?

Diese Gedankengänge sind nicht neu, sie sind schon von DU NOUY und ASCOLI gepflogen worden, und jeder von beiden hat auf seine Art die Folgerung gezogen. ASCOLI nahm immer dieselbe Ausgangskonzentration des Serums, er benutzte außerdem die Tropfenmethode, die schon aus methodischen Gründen nur beschränkte Schlüsse zulassen kann. DU NOUY belastete Serum mit verschiedenen Mengen von Natrium-Oleat und wechselte außerdem noch die Serumkonzentration, ohne für beide Standardkonzentrationen anzunehmen. Die Resultate waren daher sehr unübersichtlich und schlecht verwertbar. Als einzige Konsequenz ergibt sich aus seinen Untersuchungen, daß je höher die Verdünnung des Serums, desto leichter und mit geringeren Konzentrationen von Natrium-Oleat der Spannungswert geändert werden kann. Aus den Untersuchungen geht aber so viel hervor, daß es von kardinaler Wichtigkeit ist, wie das Verhältnis Serum zu Natrium-Oleat gewählt wird, und daß es möglich ist, durch gewisse Änderungen in der Verdünnung maximale Ausschläge zu bekommen. Der ideale Zustand wäre der, eine Konzentration zu finden, in dem die Unterschiede zwischen Normalserum und pathologisch verändertem Serum am größten sind. Die weiteren Untersuchungen, die nun angeführt werden, wurden alle von diesem Gesichtspunkt aus gemacht und ergeben in folgendem, daß es sogar nötig ist, bei verschiedenen pathologischen Zuständen verschiedene Wege einzuschlagen. Es sollen aber nur die hauptsächlichsten und aussichtsreichsten Untersuchungen gebracht und über die Resultate berichtet werden.

### 13. Die Pufferungsfähigkeit des Serums.

In Verfolgung obenstehender Überlegungen wurden die verschiedensten Eingriffe am Serum vorgenommen, um auf diese Weise etwaigen latenten Veränderungen in der kolloidalen Struktur des Serums nahezukommen. Zunächst versuchten wir, durch Ultrafiltration des Serums übersichtlichere Verhältnisse zu erlangen. Der Gedanke lag nahe, da es im Liquor, der bis zu einem gewissen Grade ein Ultrafiltrat des Serums darstellt, in weitgehendem Maße gelungen ist, für verschiedene Krankheiten typische Verlaufsformen der Oberflächenspannung in Verdünnungsreihen zu erhalten.

Die Vermutung, durch die Ultrafiltration zu ähnlichen Ergebnissen zu kommen, ließ sich nicht bestätigen. Die Versuche scheiterten daran, daß es nicht gelang, Filtrate zu bekommen, die in ihrer Oberflächenaktivität vergleichbar gewesen wären. Kontrolluntersuchungen mit denselben Seren zeigten auch bei Verwendung von frischen Filtern weitgehende Schwankungen der Werte. Das kann nur damit erklärt werden, daß die Filter in ihrer Durchlässigkeit für oberflächenaktive Stoffe nicht völlig gleichwertig sind, obwohl natürlich dasselbe Fabrikat und dieselbe Versuchsanordnung gewählt wurden. Es kann daher nur gesagt werden, daß das Ultrafiltrat Werte der Oberflächenspannung zeigt, die beim selben Serum schon in weiten Grenzen schwankt. Ferner zeigt die Herstellung

von Verdünnungsreihen, daß die Oberflächenaktivität bald den Wasserwert erreicht. Es handelt sich also um stark capillaraktive Stoffe in verhältnismäßig geringer Konzentration, die ohne die abpuffernde Wirkung der großen Moleküle (Eiweiße), die abfiltriert wurden, sehr stark zur Wirkung kommen. Folgende Werte mögen das Gesagte illustrieren.

Tabelle 17.

	Dyn	Stat.	Zeitabfall
Serumfiltrat . . . . .	59,0	55,9	3,1
Verdünnung 1:2 . . . . .	62,8	58,0	4,8
„ 1:4 . . . . .	65,4	58,4	7,0
„ 1:8 . . . . .	66,2	61,0	5,2
„ 1:16 . . . . .	67,3	63,3	4,0
„ 1:32 . . . . .	71,8	67,5	4,3
„ 1:64 . . . . .	73,1	69,4	3,7
„ 1:128 . . . . .	73,0	72,0	1,0
Kontrolle desselben Serums:			
Serumfiltrat . . . . .	61,1	58,5	2,6
Verdünnung 1:2 . . . . .	70,9	63,4	7,5
„ 1:4 . . . . .	72,6	69,7	2,9
„ 1:8 . . . . .	73,5	72,7	0,8
„ 1:16 . . . . .	72,5	72,5	0
„ 1:32 . . . . .	73,0	73,0	0
„ 1:64 . . . . .	73,0	73,0	0
„ 1:128 . . . . .	73,0	73,0	0

Einen ebensolchen Mißerfolg ergab die Enteiweißung des Serums. Es wurde zum Enteiweißen Trichloroessigsäure benutzt. Auch nach der Enteiweißung waren noch oberflächenaktive Stoffe nachzuweisen. Messungen in Verdünnungsreihen zeigten jedoch keinen typischen Verlauf, obwohl die Werte relativ gut vergleichbar und reproduzierbar waren. Es bleibt also nichts anderes übrig, als die im Prinzip schon öfters angewandte Methode der Serumbelastung zu gebrauchen. Es wurde nun nochmals die Originalbelastung von ASCOLI mit dem Tensiometer nachgeprüft und gefunden, daß ein Unterschied gegenüber dem Normalserum nicht vorhanden ist. Es erschien aber nach dem oben Gesagten nicht unwahrscheinlich, daß durch eine rein mengenmäßig veränderte Belastung auch mit dem Tensiometer Unterschiede zu erzielen wären, die evtl. diagnostisch verwertbar gemacht werden könnten, da ja von ASCOLI selbst zugegeben werden muß, daß die tensiometrische Messung der stalagmometrischen an Empfindlichkeit überlegen ist.

Die Untersuchungen gingen nun von drei Hauptgrundsätzen aus, die dann methodisch verfolgt wurden.

1. Belastung eines Serums mit einem bekannten oberflächenaktiven Stoff und Aufstellung einer Zeitkurve. Das native Serum wird mit einem oberflächenaktiven Stoff bestimmter Menge belastet. Dazu wird ein Stoff genommen, dessen oberflächenaktive Wirkung möglichst übersichtlich ist. Aus diesem Grunde wurde bei den folgenden Untersuchungen stets Natrium-Oleat genommen. Die Veränderungen der Spannungswerte werden in einem genau festgelegten Zeitablauf bestimmt.

2. Das Serum wird mit Natrium-Oleat derartig belastet, daß in einem Gemisch Serum-Natrium-Oleat eben noch eine leichte Oberflächenspannungserhöhung gegenüber der gleichen volumenprozentigen Natrium-Oleat-Lösung in Wasser nachweisbar ist. Von beiden wird die Oberflächenspannung in Verdünnungsreihen bestimmt. Praktisch ist es so, daß 2 ccm einer 10proz. Natrium-Oleat-Lösung mit 1 ccm Serum zusammengebracht und Verdünnungsreihen hergestellt werden. Es ist zu erwarten, daß bei anderen Adsorptionsverhältnissen,

wie sie ja offenbar bei einzelnen Krankheiten vorliegen, die Verdünnungsreihen verschiedenen Verlauf zeigen.

3. Durch planmäßiges Suchen wurde eine geeignete Konzentration und Menge des Oleats gefunden, bei dem zwischen normalem und pathologischem Serum möglichst große Wertdifferenzen zustande kommen. Dabei wurde so vorgegangen, daß eine mengenmäßig fallende Serumreihe hergestellt und dann mit verschiedenen konzentrierten Natrium-Oleat-Lösungen belastet wurde. Es wurde 1,9, 1,8 usw. bis 1,0 Serum und dazu 0,1, 0,2 usw. bis 1,0 Natrium-Oleat genommen. Bei Verwendung verschiedener Natrium-Oleat-Konzentrationen zeigten sich die besten Ausschläge bei einer Konzentration von 2%.

### a) Zeitkurven.

Methodisch wurde so vorgegangen, daß 1,9 ccm frisches Serum, das auf die angegebene Weise abzentrifugiert wurde, mit 0,1 ccm 2proz. Natrium-Oleat belastet wurde. Daraufhin wurde die Spannung sofort festgestellt. In weiteren Mischungen nach  $\frac{1}{2}$  Minute, nach 1 Minute, nach  $1\frac{1}{2}$ , 2, 3, 6, 10 und 20 Minuten und 120 Minuten. Es wurde jedesmal eine frische Mischung verwandt, da mehrmaliges Messen derselben Lösung Wertverschiebungen ergibt, so daß die Resultate nicht übersichtlich werden.

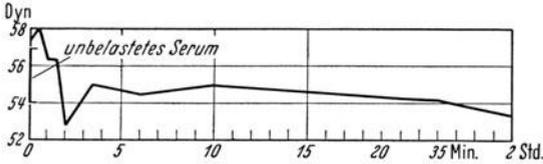


Abb. 39. Zeitkurve von Normalserum. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

den Abfall der Spannung vom dynamischen zum statischen Wert im Verlauf von 2 Stunden bei einem Normalserum.

Wie man sieht, ist die Spannung, sofort gemessen, etwas höher als im unbelasteten Serum. Regelmäßig steigt dann die Spannung nach 30 Sekunden etwas an. Dann kommt der erwartete deutliche Abfall, der bei 2 Minuten seinen

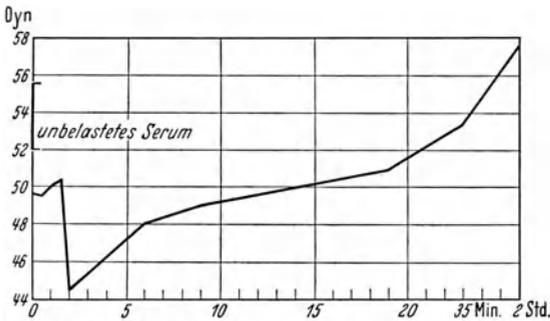


Abb. 40. Zeitkurve des Carcinoms. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

Höhepunkt erreicht. Darauf steigt die Spannung wieder an und stellt sich auf einen Endwert ein, der unter dem statischen Wert des unbelasteten Serums liegt. Diese Senkung kommt durch die noch vorhandenen freien oberflächenaktiven Stoffe zustande, die sich in der Oberfläche in möglichst günstiger Art anordnen. Vergleicht man dazu die Kurve des Carcinoms (Abb. 40), so ist ersichtlich, daß auch bei sofortiger Messung die Oberflächenspannung tiefer ist als der dynamische Serumwert. Nach 30 Sekunden kommt es dann zu einem geringen Anstieg, darauf tritt ebenfalls nach 2 Minuten die Spannungserniedrigung ein, die aber viel tiefer liegt als beim Normalserum (etwa 8 Dyn). Hierauf kommt es zu einer sehr starken „Erholung“, wie DU NOUY es nennt, so daß der Endwert weit über dem dynamischen Wert liegt und auch den des unbelasteten Serums übersteigt. Es war nun von besonderem Interesse, die Krankheiten im

besonderen zu untersuchen, die bei Anwendung der Meiostragminreaktion Mißerfolge ergaben, also insbesondere Pneumonien und chronische Tuberkulosen. Die Lebercirrhosen ergeben hierbei keinen auffallenden pathologischen Befund. Den Verlauf des Spannungsabfalles für entzündliche Erkrankungen leichter Art ergibt Abb. 41.

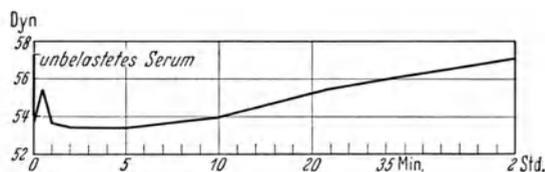


Abb. 41. Zeitkurve von leichteren entzündlichen Erkrankungen. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

Abb. 42 zeigt den Verlauf von schweren frischen Pneumonien und Tuberkulosen.

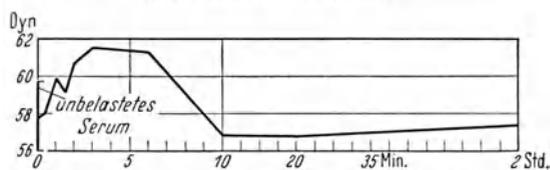


Abb. 42. Zeitkurve von entzündlichen Erkrankungen und aktiven Tuberkulosen. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

Es ergibt sich hierbei, daß die Herabsetzungen des dynamischen Wertes gegenüber dem des unbelasteten Serums ungefähr der Schwere der Infektionskrankheit parallel geht. Der weitere Verlauf zeigt aber grundlegende Unterschiede. Bei leichteren In-

ferkten ist lediglich die Zacke, die beim Normalen und beim Carcinom nach 2—3 Minuten stets nachzuweisen ist, nicht mehr festzustellen. Im weiteren Verlauf zeigt sich sogar ein leichter Anstieg der Spannung, so daß die statische Oberflächenspannung wenig unter der dynamischen liegt, bei schweren, entzündlichen Erkrankungen kann sie sogar höher sein. Stellt man also die Oberflächenspannung nur in einem bestimmten Mischverhältnis fest und dabei nur den dynamischen und statischen Wert, so kommt man bei schweren entzündlichen Erkrankungen zu dem Resultat, daß die statische Spannung über der dynamischen liegt. Ein sicherer Unterschied gegen das Carcinom ist nicht vorhanden, wenn nicht die Zahlenwerte bestimmt werden, was z. B. bei der stalagmometrischen Methode technisch nicht möglich ist und daher zu dem bekannten Mißerfolg führen mußte. Beobachtet man dagegen den Verlauf des Abfalls, so stellt sich heraus, daß es sich hierbei um grundsätzlich andersartige kolloidchemische Vorgänge handeln muß.

Die Bestimmung der Zeitkurve hat nun den Nachteil, daß eine ziemliche Menge von Serum verbraucht wird. Im ganzen handelt es sich um 18—20 ccm. Bei den ersten Zeitwerten ist es sogar dienlich, 2—3 Kontrolluntersuchungen pro Minute zu machen, die übrigens bei sauberer Technik ganz geringe Abweichungen, die innerhalb der Fehlergrenze liegen, ergeben.

#### b) Belastung mit Natrium-Oleat und Verdünnungsreihen.

Dabei wurde methodisch so vorgegangen, daß 1 ccm Serum mit einer 2 ccm 10proz. Natrium-Oleat-Lösung belastet und Verdünnungsreihen hergestellt wurden. Im Prinzip zeigte sich dasselbe wie bei den obigen Belastungen. Ein normales Serum von einem jugendlichen Menschen ist in der Lage, das Natrium-Oleat weitgehend zu adsorbieren, so daß in höheren Verdünnungen die Wirksamkeit der Oleatmoleküle und der Serumoleküle nicht mehr nachzuweisen ist. Ist die Adsorptionsfähigkeit eines Serums herabgesetzt, so können nicht sämtliche Natrium-Oleat-Moleküle gebunden werden und entfalten dann in höheren Ver-

dünnungen noch eine gewisse Wirksamkeit, so daß bei einer Verdünnung von  $10^{-6}$  gegenüber dem Normalserum der Wasserwert beim Carcinom regelmäßig nicht erreicht wird und bei  $10^{-7}$  nur in einem Teil der Fälle.

Bei dieser Bestimmungsmethode wurde auch besonderer Wert auf die Schwankungsbreite der Normalwerte gelegt, da, wie gesagt, nur eine geringe Menge Serum verbraucht wird, so daß die Bestimmungen auch an Seren von gesunden Personen in größerer Zahl vorgenommen werden konnten. Es zeigte sich, daß die Adsorptionsfähigkeit im Alter meßbar nachläßt. Während bei gesunden jugendlichen Personen im Alter von 20—30 Jahren bei Verdünnungen von  $10^{-5}$  Abweichungen vom Wasserwert nur in ganz geringem Maße vorkommen (1—2 Dyn), zeigen sie im Alter von 40 Jahren schon Werte von 2—3 Dyn, im Alter von 50 Jahren ist 3 Dyn der Mindestwert, während im Alter über 60 Abweichungen vom Wasserwert bis zu 5 Dyn vorkommen. Bei Normalseren wird jedoch bei  $10^{-6}$  der Wasserwert stets erreicht. Vergleicht man nun die entzündlichen Krankheiten, so zeigen sie im Verlauf eine gewisse Ähnlichkeit mit denen der Carcinome, und zwar insofern, als sie bei  $10^{-5}$  ebenfalls einen gewissen Spannungsabfall ergeben. Die Werte sind jedoch zahlenmäßig in der Regel kleiner als beim Carcinom. Bei  $10^{-6}$  wurde der Wasserwert nicht in allen Fällen erreicht. Dagegen ist bei  $10^{-7}$  ein oberflächenaktiver Stoff nie nachweisbar. Der Nachteil dieser Methode ist also, daß die entzündlichen Erkrankungen in ihren Endwerten denen der Carcinome nahekommen, so daß eine Unterscheidung zuweilen Schwierigkeiten macht. Außerdem ist die Herstellung von Verdünnungsreihen von derartig hochgradig capillaraktiven Stoffen sehr schwierig, und auch bei peinlichster Technik kommen zuweilen bei Doppelbestimmungen, wie wir sie stets machten, größere Unterschiede vor. Theoretisch ist jedoch bemerkenswert, daß es mit dieser Methode besonders gut gelingt, die physiologische Variationsbreite zu bestimmen.

### c) Abgestufte Belastung.

Wir versuchten nun die Technik zu vereinfachen und mit mittleren Serum-mengen auszukommen. Daher wurden Reihen hergestellt, und zwar derartig, daß zu einer steigenden Menge Serum eine fallende Menge Oleat gebracht wurde und die Werte zwischen pathologischen und normalen Seren verglichen wurden. Nach ausgedehnten Untersuchungen ergab sich folgende Methode, die zufriedenstellende Resultate zeitigte:

Serummenge . . . . .	1,0	1,2	1,4	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0
Natrium-Oleat . . . . .	1,0	0,8	0,6	0,4	0,3	0,2	0,1	—

Als geeignete Konzentration ergibt sich eine 2proz. Natrium-Oleat-Lösung. Es ist darauf zu achten, daß die Natrium-Oleat-Lösung völlig klar ist, da leichteste Opalescenz schon starke Abweichungen ergibt. Die Lösung muß daher wöchentlich mindestens 3 mal frisch hergestellt werden. Das Normalserum ergibt folgende Werte.

Serummenge . . . . .	1,0	1,2	1,4	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0
Natrium-Oleat . . . . .	1,0	0,8	0,6	0,4	0,3	0,2	0,1	—
Dyn. Ob.-Sp. . . . .	31,5	32,3	34,0	40,1	45,2	48,9	57,0	59,1
Stat Ob.-Sp. . . . .	32,0	32,8	34,9	42,2	48,2	52,9	54,2	56,2
Zeitabfall. . . . .	-0,5	-0,5	-0,9	-2,1	-3,0	-4,0	3,7	2,9

Das Serum von entzündlichen Krankheiten und Tuberkulosen zeigt folgende Werte:

Serummenge . . . . .	1,0	1,2	1,4	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0
Natrium-Oleat . . . . .	1,0	0,8	0,6	0,4	0,3	0,2	0,1	—
Dyn. Ob.-Sp. . . . .	31,8	32,3	33,9	39,6	44,9	46,3	54,5	60,0
Stat. Ob.-Sp. . . . .	31,9	32,5	34,4	41,2	48,8	52,2	53,2	53,9
Zeitabfall. . . . .	-0,1	-0,2	-0,5	-1,6	-3,9	-5,9	-1,3	6,1

Dagegen ergaben Carcinome regelmäßig diesen Befund:

Serummenge . . . . .	1,0	1,2	1,4	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0
Natrium-Oleat . . . . .	1,0	0,8	0,6	0,4	0,3	0,2	0,1	—
Dyn. Ob.-Sp. . . . .	32,9	32,7	34,9	40,4	45,8	48,5	54,5	56,4
Stat. Ob.-Sp. . . . .	33,1	33,0	36,0	40,8	46,3	52,5	59,5	53,4
Zeitabfall. . . . .	-0,2	-0,3	-1,1	-0,4	-0,5	-4,0	-5,0	3,0

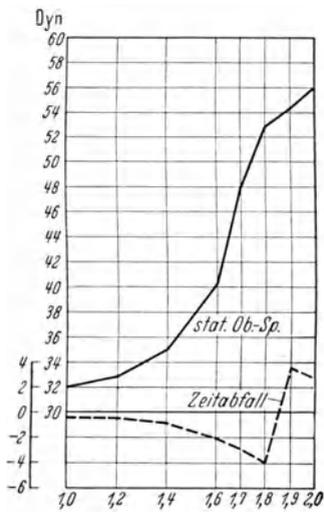


Abb. 43. Normalserum. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

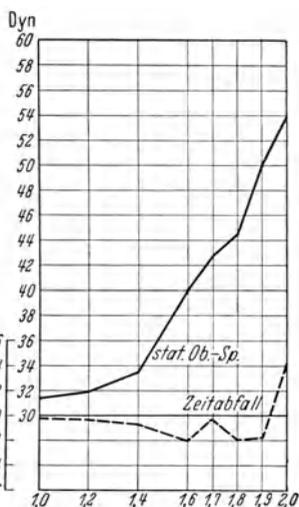


Abb. 44. Entzündliche Erkrankungen. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

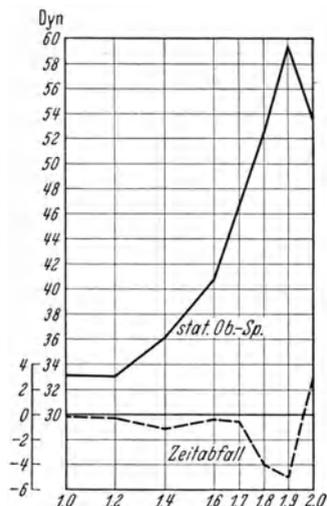


Abb. 45. Carcinom. (Nach KELLER u. KÜNZEL.)

Hieraus ist ersichtlich, daß die größten Unterschiede in den Mischungen 1,7 Serum: 0,3 Oleat, 1,8:0,2, 1,9:0,1 zu erzielen sind. Bei dieser Methode, die im hohen Grade Rückschlüsse auf die Vorgänge im Körper zuläßt, kommt noch der Vorteil hinzu, daß man jederzeit in der Lage ist, die Kurven durch eingelegte Zwischenmessungen und Variationen der Konzentration des Serums sowie des Natrium-Oleats im fraglichen Bereich, den Adsorptionsvorgang noch weiter zu zergliedern. Bei manchen Carcinomen kommt es zu Mißerfolgen, bei genaueren Nachforschungen zeigt sich aber dann immer, daß außerdem schwere entzündliche Vorgänge im Körper vorhanden sind, die die Carcinomreaktion überdecken. Nach Abklingen des Infektes stellt sich dann regelmäßig die Adsorptionskurve des Carcinoms ein. Außerdem lassen sich schwere Tuberkulosen nicht immer mit dieser Methode von den Carcinomerkrankungen trennen. Wird jedoch dann eine Zeitkurve gemacht, so wird bei den Tuberkulosen festgestellt, daß sein Serum nach Art der entzündlichen Erkrankung adsorbiert, so daß statt der Erniedrigung in den ersten Minuten eine Erhöhung der Spannung eintritt und daher auf diesem Weg eine Unterscheidung möglich ist.

**Deutung der Pufferungswirkung.** Es muß zunächst geklärt werden, welcher Art die Verschiebungen sind, die schon im Normalserum vorkommen, und welche Veränderung die Pufferungsfähigkeit bei pathologischen Seren erfährt. Am wichtigsten wäre dann die Frage, welche Serumbestandteile an diesen Verschiebungen beteiligt sind. Diese Untersuchungen gestalten sich äußerst umständlich, und befriedigende Erklärungen sind nicht immer möglich, da die abpuffernde Wirkung der Eiweißkörper derartig dominiert, daß die Lipoidwirkung schon sehr hochgradig verstärkt sein muß, um sich überhaupt bemerkbar zu machen. Es würde zu weit führen, alle die Irrwege und ergebnislosen Untersuchungen anzuführen, die zunächst gemacht wurden, bis durch eine besondere Versuchsanordnung einige Aufklärungen über die komplizierten Vorgänge gefunden werden konnten.

Zunächst muß vorausgeschickt werden, daß in einem Gemisch, in dem statt des zugegebenen Serums physiologische Kochsalzlösung genommen wurde, stets dieselben Werte, und zwar die des Natrium-Oleats erhalten werden. Mit anderen Worten: Wurde 0,1 ccm einer 2proz. Lösung von Natrium-Oleat 1,9 ccm physiologische Kochsalzlösung zusammengebracht, so ergibt sich derselbe Spannungswert wie bei einer Mischung von 1 ccm einer 2proz. Natrium-Oleat-Lösung und 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Bei beiden kommen gleich viel Moleküle an die Oberfläche, da die Konzentration der Natrium-Oleat-Moleküle in beiden Lösungen noch sehr groß ist. Es ist natürlich klar, daß die konzentriertere Lösung in ihrem Inneren viel mehr aktive Substanzen enthält, die unter geeigneten Bedingungen zur Wirksamkeit kommen müssen.

Es wurde nun weiter so vorgegangen, daß zu den 2 ccm der Konzentration 0,1—0,9 Natrium-Oleat immer noch 0,5 physiologische Kochsalzlösung zugegeben wurde. Die Messung ergibt dann, daß auch diese neuerliche Verdünnung den Spannungswert des Natrium-Oleats nicht ändern kann. Es sind also immer noch genügend Moleküle in der Oberflächenschicht vorhanden, und die Verdünnung ist noch nicht so hochgradig, daß eine besondere Schichtung und Anordnung der Moleküle in Abhängigkeit der Zeit möglich ist. Als nächstes wurde dann 0,5 ccm der wichtigsten Serumbestandteile hinzugegeben statt 0,5 ccm physiologische Kochsalzlösung.

Dabei zeigt sich, daß die relativ kleinen Mengen kaum eine Wirkung entfalten können und daß die Abweichungen klein sind. Im Prinzip zeigt sich aber schon das Ergebnis, das später noch deutlicher gemacht werden kann. In den hohen Konzentrationen des Natrium-Oleats kommt es nämlich so gut wie überhaupt nicht zu einer Beeinflussung der Spannung, was besagt, daß die zugegebenen Natrium-Oleat-Moleküle von der Oberfläche abgedrängt werden. Sie sind nicht in der Lage, so viel Moleküle zu binden, daß sich eine Änderung in der Oberflächenschicht bemerkbar macht. Kommt man in den Bereich, in den die Konzentration des Natrium-Oleats an sich schon geringer ist, also etwa von 0,4 Natrium-Oleat auf 1,6 ccm physiologische Kochsalzlösung, so zeigt sich das Du Nouysche Phänomen. Bei der Messung nach 15 Sekunden handelt es sich fast um einen reinen Natrium-Oleat-Wert. Im Verlauf von 2 Stunden tritt dann eine Bindung der Natrium-Oleat-Moleküle ein, und ihre Wirkung in der Oberflächenschicht wird geringer, und damit steigt die Spannung an. Daher sind die statischen Werte in diesem Konzentrationsbereich immer höher als die

dynamischen. Es ist nun klar, daß die abpuffernde Wirkung um so stärker sein muß, je höher der statische Wert über dem Wert des dynamischen liegt und je höher die statische Spannung selbst ist. Aus diesem Grunde liegen die Spannungswerte in den höheren Verdünnungen höher als beim Natrium-Oleat allein. Bei dieser Versuchsanordnung sind allerdings die Unterschiede noch gering, da die Wirkung des Oleats noch sehr stark ist. Die Belastung mit Globulin ergibt außerdem keine besonderen Unterschiede gegenüber der Albuminfraktion. Dagegen zeigen die Lipoide ein eigenes und typisches Verhalten. Auch bei ihnen ist eine Adsorptionswirkung festzustellen. In den höheren Konzentrationen des Natrium-Oleats sind die Werte vom unbelasteten Oleat kaum zu unterscheiden, in den höheren Verdünnungen zeigen sich dann ebenfalls ihre Wirkungen, und zwar kommt es stets bei 0,3:1,7 zu einer maximalen Erhöhung, während die maximale Erhöhung bei den Eiweißkörpern erst bei 0,2:1,8 auftritt. Diese Ausschläge sind klein. Durch Änderung der Versuchsanordnung kann dieser Vorgang noch deutlicher gemacht werden. Stellt man nun vom Normalserum eine Reihe her, wie es oben beschrieben ist, und gibt dazu Serumbestandteile zu, so werden die Ausschläge viel deutlicher und bestätigen obenstehende Feststellungen. Eine relative Eiweißvermehrung verlegt also den höchsten Ausschlag in eine höhere Verdünnung, die Erholung wird größer, und der statische Wert liegt höher. Werden Lipoide zugegeben, so ist der maximale Erholungswert schon früher festzustellen und der statische Wert liegt nur in dieser Konzentration höher. Er überragt auch den Wert beim Eiweiß und sinkt bei 0,1:1,9 unter den statischen Wert bei Eiweißzugabe. Damit ergibt sich folgende Situation. Ist der Zeitabfall schon bei 0,3:1,7 Serum groß und bei 0,1:1,9 niedrig oder gar positiv, so muß es sich um eine alleinige Lipoidwirkung handeln. Findet sich die Erhöhung erst bei einer Konzentration von 0,1 oder 0,2 Natrium-Oleat, so ist es alleinige Eiweißwirkung, und die Lipoidwirkung tritt ganz zurück. Sind die Zeitabfälle in der gesagten Verdünnungsreihe gegenüber dem Normalserum höher, so muß es sich um eine Zunahme beider Bestandteile handeln. Die statischen Werte verhalten sich sinngemäß in gleicher Weise (Abb. 46). Wie man sieht, hat diese Methode große Vorteile, vor allen Dingen auch darum, da sich die Carcinome weitgehend von fast allen Erkrankungen und Zuständen im Körper unterscheiden, so daß die Methode diagnostisch sehr gut verwertet werden kann. Der Nachteil besteht darin, daß die Wirkung der Lipoide und Eiweißkörper nur ganz allgemein angenommen werden kann, während eine Differenzierung der einzelnen Lipoide und Eiweißfraktion nicht möglich ist. Aus diesem Grunde wurde dann noch ein anderer Weg eingeschlagen, dessen Grundprinzip darin besteht, mit einer feststehenden Eiweißkonzentration zu arbeiten. Bis jedoch die letztgenannte Methode ausgearbeitet wurde, vergingen fast 2 Jahre, und in dieser Zeit wurde ein großer Teil der Zugänge unserer Klinik mit der abgestuften Belastung untersucht. Die Untersuchungen erstrecken sich auf fast 2000 Fälle und bestätigen voll und ganz die Annahmen, die schon im un-

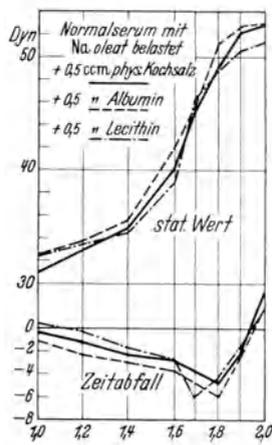


Abb. 46.

belasteten Serum gemacht wurden, und beweisen die Schlüsse, die dort gezogen wurden.

KELLER und KÜNZEL haben schon vor 1 Jahr einen Teil dieser Untersuchungen ohne Kenntnis der heutigen Ergebnisse veröffentlicht. Damals war eine Deutung noch nicht sicher möglich. Heute ist die Sachlage wesentlich klarer. In dieser Arbeit wurde eine Abbildung gebracht, die bei entzündlichen Erkrankungen gefunden wurde und die sich von anderen entzündlichen Erkrankungen, die zum größten Teil chronischer Natur waren, unterschieden. Durch laufende Untersuchungen derselben Erkrankung am selben Patienten muß heute angenommen werden, daß es sich hierbei um ein Übergangsstadium handelte. Tatsächlich ist es so, daß bei ganz frischen Erkrankungen der größte Zeitabfall bei 1,6 oder 1,7 liegt. Dann kommt es zu einem Zustand, in dem der Zeitabfall in dieser Natrium-Oleat-Konzentration infolge verringerter Lipoidwirkung zurückgeht, ohne daß die Eiweißwirkung schon erheblich wäre. Er dauert nur kurze

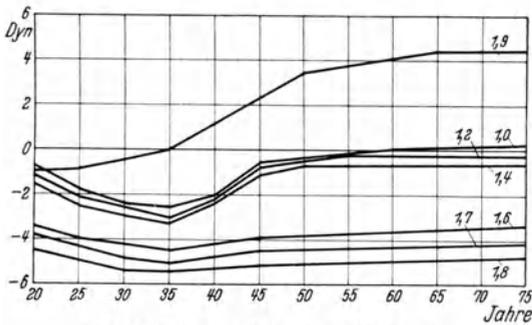


Abb. 47. Pufferungsfähigkeit und Lebensalter.

Zeit an und wurde damals angegeben, da dem Verlauf der Erkrankung noch nicht genügend Beachtung geschenkt wurde, und außerdem Grippe und Anginen häufig dieses Bild bieten. Wird weiter untersucht, so kommt es im Verlauf der Erkrankung zur Ausbildung des größten Zeitabfalls bei 1,8, was einer vermehrten Eiweißwirkung zuzuschreiben ist.

Wie aus der Abbildung zu ersehen ist, kommt die Eiweißwirkung bei dem Carcinom am stärksten zum Ausdruck, was auch durch Untersuchungen am unbelasteten Serum wahrscheinlich gemacht werden konnte. Aber auch in den höheren Konzentrationen des Natrium-Oleats ist der Zeitabfall oder, genauer gesagt, die Erholung größer, was auf eine stärkere Lipoidwirkung hinweist. Es ist nun eine selbstverständliche Forderung, festzustellen, in welchen Grenzen das Normalserum schwankt. Dabei soll als erstes die Alterserscheinung einer Betrachtung unterzogen werden.

**Die Abhängigkeit der Pufferungswirkung vom Alter (Abb. 47).** Vorstehend sind die Mittelwerte angegeben, die die Untersuchung von etwa 400 Normalseren ergeben. Es handelt sich hierbei um errechnete Mittelwerte. Die Schwankungen betragen in den höheren Konzentrationen 0,1—0,2 Dyn, in den größeren Verdünnungen betragen sie nicht über —0,3 Dyn. Die Ergebnisse sind etwas überraschend, jedoch sehr einheitlich. Es zeigt sich nämlich, daß in allen Verdünnungen der Reihen ein langsames und stetiges Ansteigen bis zum 35. Lebensjahr zu beobachten ist. Dieses Ansteigen ist in sämtlichen Verdünnungen vorhanden und kann nur damit erklärt werden, daß bis zum 35. Lebensjahr die Pufferungswirkung insgesamt höher wird, ohne daß eine Bevorzugung einzelner Serumbestandteile festzustellen wäre. Vom 35. Lebensjahr ab sinkt die Pufferungswirkung allmählich ab, und es werden Werte erreicht, die unter denen des 20. Lebensjahres liegen. Leider ist es aus technischen Gründen nicht möglich, das Kindesalter zu untersuchen, da die Serummenge, die zur Untersuchung

gebraucht wird, immerhin ziemlich groß ist. Interessant ist bei den Messungen noch, daß im Verlauf des Alterns die physikalische Eiweißwirkung gegenüber der Lipoidwirkung langsam stärker wird, so daß die Kurven einen Verlauf zeigen, der dem ähnelt, bei dem aus experimentellen Gründen Eiweißkörper, insbesondere die Albuminfraktion, dem Serum zugegeben wird. Aus diesen Untersuchungen kann geschlossen werden, daß die Vermutung von HÉRÇIK, der eine Veränderung der Spannung und der Pufferungslösung in Abhängigkeit des Alters annimmt, zu Recht besteht. Die Veränderung kommt dadurch zustande, daß eine erhebliche Verschiebung der Zusammenwirkung im Molekül und wahrscheinlich auch der quantitativen Zusammensetzung stattfindet. Es muß angenommen werden, daß vom 20. bis 35. Lebensjahr eine Steigerung der Lipoid- und Eiweißwirkung stattfindet. Dann sinkt die Pufferwirkung langsam, und die Wirkung der Einzelbestandteile verhält sich verschieden. Die Lipoidwirkung tritt stärker zurück, und außerdem ist es wahrscheinlich, daß die Globulinwirkung gegenüber der Albuminwirkung ebenfalls stärker nachläßt. Die Wirkung der Globuline kann jedoch aus dieser Art der Untersuchung nicht mit Sicherheit geschlossen werden, sondern aus den späteren Untersuchungen mit gleichen Eiweißausgangskonzentrationen. Sie sollen aber jetzt schon vorweggenommen werden, da die sonstigen Ergebnisse sich vollständig mit den hier gemachten Feststellungen decken. Diese Bestimmungen waren zunächst einmal nötig, um die Variationsbreite des Normalserums festzustellen. In der Literatur wurde häufig, namentlich von OKUNEFF, darauf hingewiesen, daß die Senkung der Spannung mit dem Alter wahrscheinlich eine der Ursachen wäre, die das gehäufte Auftreten von Neoplasmen erklären würde. Die Senkung der Spannung beim Neoplasma regte BAUER sogar dazu an, eine Theorie der Entstehung der Neoplasmen aufzustellen und dabei der Spannungssenkung eine grundsätzliche und ursächliche Bedeutung bei zumessen. Diese Senkung wurde damals nur bei unbelasteten Seren festgestellt, es kann aber jetzt nach Untersuchung der Pufferungswirkung gesagt werden, daß die Änderung mit dem Alter eine grundsätzlich andere ist als beim Carcinom, und es ist damit abzulehnen, daß zwischen der Senkung mit dem Alter und der Entstehung der Neoplasmen direkte Beziehungen bestehen. Immerhin bleibt es von grundsätzlicher Wichtigkeit, daß die Pufferungswirkung in Abhängigkeit vom Alter einer gewissen Gesetzmäßigkeit unterliegt, deren Konsequenzen heute noch nicht abzusehen sind.

Die Änderungen, die durch die Temperatur bedingt sind, verhalten sich vollkommen gleichsinnig mit den in Kapitel 8 über den Temperatureinfluß gemachten Feststellungen, so daß sie hier nicht noch einmal besprochen werden müssen. Die Einwirkung auf die Pufferung ist einwandfrei nachzuweisen.

Die Besprechung sämtlicher Erkrankungen braucht hier nicht noch mal stattzufinden, da im Prinzip sämtliche Feststellungen, die schon im Kapitel des unbelasteten Serums gemacht wurden, bei dieser Art der Messung bestätigt werden. Die Auswertung des unbelasteten Serums wäre jedoch nie in dem Maße möglich gewesen, wenn nicht vorliegende Belastungsversuche gemacht worden wären, die die Verhältnisse viel übersichtlicher gestalten, so daß dann auch die Deutung des unbelasteten Serums gelang. Der Hauptvorteil der Methode ist praktisch gesehen der, daß es in verhältnismäßig kurzer Zeit gelingt, festzustellen, ob ein Carcinom vorliegt oder nicht. Die Einschränkungen, die gemacht

werden müssen, sind schon oben angegeben, namentlich beim Vorliegen einer entzündlichen Erkrankung ist eine Wiederholung der Reaktion nötig. Sind derartige Komplikationen nicht vorhanden, so ist die Reaktion in hohem Grad spezifisch und Fehlentscheidungen ganz selten. Betont muß werden, daß die Reaktion auch bei Hautcancroiden und Carcinomen kleinster Ausmaße positiv ist. In vielen Hunderten von Fällen war nie festzustellen, daß die Reaktion positiv war und sich dann nach dem Verlauf der Erkrankung und der ganzen Sachlage ergab, daß es sich um kein Carcinom handeln kann. Ist die Reaktion also positiv, so ist mit Sicherheit anzunehmen, daß irgendwo im Körper ein Carcinom vorhanden ist. Daß sie einmal negativ ausfällt oder durch ein entzündliches Leiden überdeckt wird, dürfte den Wert der Reaktion nicht wesentlich verringern. Sehr schwierig ist zu entscheiden, wann die Reaktion positiv wird. Sicher ist, daß das sog. präcanceröse Stadium nicht mit erfaßt wird. Eine sichere Grenze zu finden, ist nicht möglich. Auch durch Tierversuche mit experimenteller Krebserzeugung konnte lediglich festgestellt werden, daß eine Veränderung im Serum, die für Carcinom typisch ist, erst dann nachzuweisen ist, wenn das Carcinom tatsächlich vorhanden ist. Vorher kommt es zu größeren Verschiebungen im Serum, und zwar sind sie so groß, wie sie beim Menschen, gleich welcher Altersklasse oder Krankheit, nie gefunden werden. Diese schweren Verschiebungen sind demnach mit dem krebserzeugenden Mittel, in unserem Fall Carboneol und Benzpyren, in Beziehung zu bringen und zeigen, daß die experimentelle Krebserzeugung in ihrem Wesen weitgehend von dem Geschehen abweicht, das sich beim menschlichen Spontankrebs abspielt. Wahrscheinlich ist darin der Grund zu suchen, warum trotz vieler Mühe und fleißigster Arbeit die Erkenntnisse, die die experimentelle Krebserzeugung bis heute zeitigte, relativ gering sind.

#### **d) Belastungsversuche mit feststehenden Eiweißwerten.**

Im folgenden Kapitel wird nun eine Versuchsanordnung beschrieben, die die Veränderungen im Serum und seine Pufferungswirkung weitaus am übersichtlichsten zur Darstellung bringt. Bei dieser Methode wird überhaupt darauf verzichtet, den Wert des Nativserums zu messen, sondern es wird eine Verdünnung hergestellt, und zwar so, daß ein Serumbestandteil einen bestimmten Ausgangswert hat. Es wurde schon immer in den bisher gemachten Untersuchungen betont, wie schwierig die Verhältnisse im Serum sind, so daß häufig mehrere Untersuchungsmethoden herangezogen werden mußten, um einige Klarheit zu erlangen. Es ist auch ohne weiteres einzusehen, daß die Versuchsbedingungen auch bei Messungen in Verdünnungsreihen mit verschiedenen Ausgangskonzentrationen keineswegs ideal sind. Daraus ersieht man ohne weiteres den Vorzug, der sich ergibt, wenn die Messungen an Seren angestellt werden, bei denen schon von Haus aus Verdünnungen genommen werden, indem ein festgelegter Ausgangswert von einem Serumbestandteil benutzt wird. Erst diese Untersuchungen erlauben dann, die Wirkung der einzelnen Bestandteile zu differenzieren und die Verschiebungen bei pathologisch veränderten Seren festzustellen. In dem Kapitel über die monomolekulare Schicht wurde durch Untersuchung der Einzelbestandteile ihre Wirkung dargetan und der kardinale Unterschied zwischen Eiweißkörper und Lipoiden demonstriert.

Man nimmt nun am besten das Gesamteiweiß, da dieses refraktometrisch relativ schnell und genau bestimmt werden kann. Die Verdünnung wird dann so durchgeführt, daß in 1 ccm verdünnten Serums 100 mg% Gesamteiweiß enthalten sind. Dieser 1 ccm wird mit 1 ccm Natrium-Oleat-Lösung zusammengebracht, die ebenfalls 100 mg% ist. Daraufhin wird eine Verdünnungsreihe hergestellt, und zwar in Anlehnung an die eingangs gemachten Versuche einer Reihe mit folgenden Konzentrationen: 1:10, 1:20, 1:40, 1:100, 1:200, 1:400, 1:600, 1:800, 1:1000, 1:2000, 1:4000, 1:10000.

Es gelingt nun ohne weiteres, eine Normal-Standardkurve aufzustellen. Nach Aufstellung dieser Kurve, die bei Berücksichtigung verschiedener Faktoren, wie Alter, Temperatur, Zeitraum zwischen Entnahme und Untersuchung usw., nur ganz geringen Schwankungen unterworfen ist, kann die Verschiebung beim pathologischen Serum sofort abgelesen werden. Außer dem Alter können alle Variationen von vornherein ausgeschlossen werden. Für die verschiedenen Lebensalter werden Standardkurven aufgestellt, die dann zum Vergleich herangezogen werden. Allgemein kann gesagt werden, daß die Pufferungsfähigkeit des Serums vom 20. bis 35. Lebensjahr gleichmäßig ansteigt, so daß man einfach eine parallele Kurve bekommt, die beim Serum eines 35jährigen etwa um 0,75 Dyn niedriger liegt als beim 20jährigen bei Darstellung des Zeitabfalles. Vom 35. Lebensjahr sinkt die Pufferungswirkung im ganzen langsam ab, es kommt aber hinzu, daß die Lipoidwirkung im Verhältnis zur Eiweißwirkung stärker abnimmt, so daß der Gipfel bei 1:40 mehr und mehr verflacht. In höherem Alter macht sich ein relatives Überwiegen der Eiweißwirkung immer deutlicher bemerkbar, so daß es in hohem Alter zur Ausbildung des maximalen Zeitabfalles bei 1:100 kommt. Ebenso tritt der Wasserwert erst bei 1:6000 statt bei 1:4000 ein. Nach den so gewonnenen Standardkurven ist es ohne weiteres möglich, die Verschiebungen, die bei pathologisch veränderten Seren auftreten, zu zergliedern und Einzelheiten abzulesen. Das so gewonnene *Tensiogramm* läßt erhebliche Einblicke in die Veränderungen der einzelnen Seren zu und erlaubte, Schlüsse zu ziehen, die dann auch auf das Nativserum und seine Verdünnungsreihe übertragen werden kann.

**Belastung am lebenden Tier.** Es wurde Natrium-Oleat in wechselnden Konzentrationen und Mengen Hunden i.v. gegeben. Es zeigte sich aber, daß schon 10 ccm einer 1proz. Lösung eine Hämolyse des Blutes hervorrufen, und daß sich bei höheren Mengen diese Hämolyse gradweise verstärkt. Es ist klar, daß schon durch die Hämolyse starke Verschiebungen des Bindungsvermögens auftreten, und daß Rückschlüsse nicht mehr erlaubt sind. Es kann nur gesagt werden, daß das Pufferungsvermögen des Serums hochgradig absinkt, und daß daher der Kurvenverlauf in den Verdünnungsreihen sehr unruhig wird und relativ große Zeitabfälle zu verzeichnen sind. Dagegen sinkt der statische Ausgangswert des Nativserums um höchstens 2 Dyn. Bei großen Mengen von Natrium-Oleat kommt es nach  $\frac{1}{4}$  Stunde zu einem plötzlichen Absinken der Spannung im unverdünnten Serum von 6—8 Dyn, und kurz darauf erfolgt der Tod des Tieres. In diesem Fall ist also so viel oberflächenaktiver Stoff zugegeben, daß das gesamte pufferungsfähige Eiweiß des Tieres nicht mehr genügt, um eine Spannung im Serum aufrechtzuerhalten, die mit dem Leben zu vereinbaren ist.

#### 14. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung krebserzeugender Substanzen auf das Serum.

Nachdem intravenöse Belastungen zu keinem befriedigenden Resultat führten, war es naheliegend, den weniger eingreifenden und langsamer wirkenden Weg der Hautpinselungen einzuschlagen. Es ist bekannt, daß sämtliche krebserzeugende Substanzen oberflächenaktiv sind, es war also zu erwarten, daß durch die Resorption dieser Substanzen Verschiebungen im Serum auftreten würden. Außerdem war es verlockend, zu studieren, in welcher Weise sich die Serumwerte ändern, bis im Körper ein Krebs einwandfrei festzustellen ist. Schon oben wurde festgestellt, daß der Krebs mit einer Senkung der Spannung im Serum einhergeht. KOPARCZEWSKI hat schon im Jahre 1924 festgestellt, daß Tiere, bei denen experimentell ein Tumor erzeugt wird, teils durch Transplantation bei Ratten oder Pinselung bei Kaninchen ebenfalls eine Senkung zeigen. Er ging so vor, daß er durch die Entnahme von Blut aus dem Herzen am frisch getöteten Tier zunächst einmal die normale Variationsbreite feststellte, dann transplantierte oder pinselte er, und nachdem einwandfrei der Tumor aufgetreten war, bestimmte er wiederum auf dieselbe Weise die Spannung. Nach seinen Angaben betrug der Spannungsabfall im Mittelwert 4—5 Dyn. Zu den vorliegenden Untersuchungen wurden Kaninchen benutzt, die mit Carboneol gepinselt wurden. Zunächst konnte festgestellt werden, daß bei Kaninchen, die allerdings stets 2 Tage hungern mußten, die Spannung bei Entnahme von genau 4 ccm immer sehr konstant war. Die Schwankungen betragen im Nativserum als höchstes  $\pm 0,5$  Dyn. Es wurde in der Folgezeit immer mit 4 ccm gearbeitet und alle eingangs erwähnten Vorsichtsmaßregeln streng beachtet. Das Blut wurde der Ohrvene entnommen. Als Desinfektionsmittel empfiehlt es sich, physiologische Kochsalzlösung zu benutzen und das Ohr danach mit einem sterilen Tupfer trocken zu wischen. Bei 2 Tieren wurden zunächst beide Ohren innen und außen gepinselt. Die Tiere fraßen sofort nicht mehr, und die Spannung im unverdünnten Serum sank im Verlauf von 4 Tagen um 6 Dyn (statischer Wert). Der Zeitabfall wurde in der Verdünnungsreihe sehr groß, und der maximale Zeitabfall trat schon in einer Verdünnung von  $10^{-3}$  ein. Die Tiere gingen am 6. Tag nach der Pinselung ein.

Aus der Vorstellung heraus, daß sich die Tumoren vielleicht am schnellsten entwickeln würden, wenn die Spannung etwa 2 Dyn tiefer als normal erhalten wird, da diese Spannungssenkung beim menschlichen Serum des Krebskranken beobachtet wird, wurde darauf geachtet, daß die Spannung im unverdünnten Serum des Kaninchens ungefähr diesen Wert beibehielt. Dabei wurden zunächst die Werte der Verdünnungsreihe außer acht gelassen. Es ergab sich, daß es am vorteilhaftesten ist, so vorzugehen, daß etwa 14tägig das ganze Ohr außen und die Hälfte des Ohres innen gepinselt wird. Wenige Tage nach der ersten Pinselung tritt dann ein Ödem ein, das dann langsam wieder zurückgeht. Die weitere Entwicklung am Ohr unterscheidet sich nicht von den Beobachtungen, wie sie in der Literatur schon häufig beschrieben wurden (DEELMANN), und sollen daher übergangen werden. Etwa nach 3—5 Monaten ziemlich wechselnd traten dann Papillome am Ohr auf. Die Spannungsmessung zeigt, daß mit dem Auftreten der Papillome eine Tendenz zum Absinken festzustellen ist. Diese Senkung wird nicht mehr rückgängig gemacht, auch wenn mit dem Pinseln lange Zeit

ausgesetzt wird. Bei den meisten Tieren gehen diese Papillome langsam wieder zurück, das Ohr wird auffallend trocken und fühlt sich derber an als das andere. Auffallend ist weiter noch eine sehr starke Abmagerung der Tiere. Nach 7 bis 8 Monaten kommt es dann plötzlich zu einer merklichen Gewichtszunahme, obwohl die Tiere auffallend mager sind und sehr schlecht fressen. Im Verlauf von weiteren 1—2 Monaten haben sie dann meist ihr Ausgangsgewicht und sogar mehr wieder erreicht. Die Tiere machen einen schwerkranken Eindruck, und eine genauere Untersuchung ergibt dann das Bestehen eines erheblichen Ascites, bald darauf gehen sie ein und zeigen bei der Sektion eine hochgradige Lebercirrhose mit Ascites. Der Ascites betrug im Mittel 1000 und maximal 1500 ccm. Betont muß werden, daß bei den ausgesprochenen Lebercirrhosen keine Tumoren am Ohr beobachtet werden können, obwohl die Zeit, die die Tiere gepinselt wurden, 12—15 Monate betrug, was nach den Erfahrungen in der Literatur durchaus genügen müßte, um einen Tumor zu erzeugen. Aus unbekanntem Gründen kam es bei einigen wenigen Tieren zur Ausbildung von Neoplasmen, bei diesen war jedoch die Cirrhose niemals derartig ausgesprochen.

Bei einer Reihe von Tieren wurde Teer in Mengen gepinselt, wie dies in der Literatur angegeben ist, und bei ihnen konnten im Verlauf von 6—8 Monaten in etwa 60% Tumoren am Ohr erzeugt werden.

Es ist nun interessant, die Spannung in den Verdünnungsreihen zu verfolgen. Zunächst tritt eine hochgradige Erhöhung des Zeitabfalls ein, und der maximale Zeitabfall wird in einer früheren Verdünnung erreicht. Außerdem tritt der Wasserwert schon bei  $10^{-6}$  ein, also im Prinzip derselbe Vorgang, wie er bei frischen und schweren entzündlichen Erkrankungen zu beobachten ist, nur sind die Werte so hoch, wie sie beim Menschen nie beobachtet werden können. Werden mit solchen Seren Pufferungsbestimmungen gemacht, so zeigt sich, daß diese Pufferungsfähigkeit im höchsten Maße herabgesetzt ist. Im Verlauf von etwa 2—3 Wochen verschiebt sich dann langsam das Bild. Die Kurven verlaufen gedämpfter, der Zeitabfall wird kleiner und der maximale Zeitabfall tritt wiederum bei  $10^{-4}$  auf, ist aber kleiner als beim Normalserum. Der Wasserwert wird erst bei  $10^{-8}$  erreicht. Dieses Bild bleibt lange erhalten, und in dieser Zeit sind dann am Ohr Papillome zu beobachten, die Kurve ähnelt schon sehr der des Carcinomserums, nur ist die Ausgangsspannung im Vergleich zu den Befunden beim Carcinom noch zu tief.

Vergleicht man nun des weiteren die Befunde am Tier mit den Spannungsmessungen, so ergibt sich, daß sich die Spannung beim Carcinomtierre in der Ausgangsspannung im Laufe der Zeit wieder etwas hebt, und daß sich dann ungefähr mit dem Auftreten der sicheren malignen Entartung eine Kurve entwickelt, die der des menschlichen Carcinoms durchaus ähnlich ist.

Ganz anders verhalten sich die Tiere, die Lebercirrhosen bekommen. Bei ihnen tritt nach dem Stadium des gedämpften Kurvenverlaufs ungefähr zugleich mit dem Verschwinden der Papillome von neuem eine stärkere Lipoidwirkung und ein Nachlassen der Eiweißwirkung ein. Die Werte sind nicht so hoch wie am Anfang, jedoch gegenüber des Carcinomserums vollkommen verschieden. Dieser Befund kann über Monate erhalten bleiben, und erst kurz vor dem Tode kommt es wieder zu einer Erhöhung der Eiweißwirkung, so daß die Zeitabfälle wieder kleiner werden und der Kurvenverlauf dem Normalserum ähnlicher wird. Ungefähr zu diesem Zeitpunkt wird auch die TAKATAsche Reaktion im Serum der Tiere positiv.

Diese Befunde waren zunächst überraschend, so daß nach etwaigen Fehlerquellen gesucht wurde. Es ist vor allem einzuwenden, daß bei Kaninchen, wenn auch nicht häufig, spontane Lebercirrhosen zur Beobachtung kommen. In der Literatur sind jedoch nirgends derartige hochgradige Veränderungen und derartige Mengen von Ascites beschrieben. Außerdem gelang es ohne Mühe, die Versuche zu reproduzieren. Es bleibt aber merkwürdig, daß bei einem gewissen, wenn auch geringen Prozentsatz es doch zur Ausbildung von Tumoren kommt, während die andern schwerste Lebercirrhosen haben und im ganzen Körper nirgends ein Anhalt für das Bestehen eines Tumors zu finden war, obwohl diese Tiere häufig sehr viel länger gelebt haben und demzufolge auch größere Mengen von Teer bekamen. Zeitweise bestand sogar direkt der Eindruck, als ob die Ausbildung der Lebercirrhose die maligne Entartung am Ohr verhindern würde. Das Studium der Literatur zeigte nun, daß es schon DOMAGK und BABES gelungen war, auf demselben Wege experimentelle Lebercirrhosen zu erzeugen, und daß diese ebenfalls das Auftreten von Krebsen am Ohr vermißten. Aber ihre Leberveränderungen und auch der Ascites waren lange nicht so hochgradig, und soviel aus den Arbeiten zu entnehmen ist, gelang eine Reproduktion der Versuche nicht ohne weiteres.

Aus vorliegenden Versuchen kann geschlossen werden, daß zunächst einmal, wie schon früher betont, die Erzeugung von Tumoren mittels Teer, in unserem Fall Carboneol, völlig andere Verschiebungen im Serum des Kaninchens bedingt, wie sie bei menschlichen Spontanumoren beobachtet werden. Bei den vielen Tausenden von menschlichen Serumuntersuchungen konnte nie eine Kurve gefunden werden, die dem präcancerösen Stadium beim Kaninchen entsprechen würde. Des weiteren muß nach den Untersuchungen angenommen werden, daß Teerpinselungen sofort eine erhebliche Allgemeinwirkung auf das Tier und sein Serum ausüben. Warum es bei einigen Tieren zur Ausbildung von Tumoren kommt, während die anderen Lebercirrhosen bekommen, war nicht sicher zu klären. Es kann aber wohl mit einiger Sicherheit angenommen werden, daß die zufällig gewählte Dosierung die Hauptrolle dabei spielt. Wird wie üblich gepinselt, so werden im selben Prozentsatz, wie in der Literatur angegeben, Tumoren erzielt und niemals Lebercirrhosen gesehen. Es sei aber nochmals besonders betont, daß sich das Serum bei Carcinomtieren genau so verhält, wie oben beschrieben. Daß bei der Dosierung in 14tägigen Abständen doch einzelnen Tumoren beobachtet werden, liegt sicher daran, daß die Dosierung mittels Pinselung niemals gleich sein kann, und daß verschiedene Mengen des carcinom-erzeugenden Stoffes resorbiert werden.

Daher wurde nach einem carcinogenen Stoff gesucht, der injizierbar ist und dessen Dosierung aus diesem Grunde genau möglich ist. Die Versuche waren 1936 ebenso weit gediehen, um dieser Frage näherzutreten, als die Arbeiten von COOK und anderen bekannt wurden. Und seit 1936 wurde nun auch mit Benzpyren gearbeitet. Die Ergebnisse sind aber derartig widersprechend und vieldeutig, daß sie bis heute noch nicht alle geklärt werden konnten. Zunächst sei vorweggenommen, daß es mit Pinselungen, wie sie von DOMAGK und in neuerer Zeit von KLINGE und LAUBER u. a. beschrieben wurden, ebenfalls ohne weiteres gelang, Tumoren zu erzeugen. Es ist wichtig, zu erwähnen, daß sich das Serum dabei genau so verhält wie beim Teertier.

Wir legten jedoch Wert darauf, das Benzpyren zu injizieren, und stellten zu diesem Zwecke eine 1proz. Lösung in reinem Olivenöl her. Dieses Präparat wurde nun Kaninchen in wechselnden Mengen gegeben. Im Verlauf einer 3jährigen Beobachtung sind folgende Ergebnisse zu verzeichnen: Es können zwischen 1 und 5 ccm der obigen Lösung subcutan gegeben werden, und zwar sind es Gesamtmengen von 2—3 g und in einer Zeitdauer von 1—2 Jahren, ohne daß Tumoren zu beobachten sind. Die Tiere verlieren je nach Menge der gegebenen Benzpyren-Olivenöl-Mischung die Freßlust und gehen dann ein. Auch bei der Sektion können keine Tumoren gefunden werden. Wird wöchentlich mehrmals gespritzt, so findet sich noch nicht resorbiertes Öl unter der Haut, wohl weil das Tier mit der Resorption nicht mehr nachkommt. Interessant ist nun, daß bei Tieren, bei denen nach einer Gesamtmenge von etwa 1 g Benzpyren, vorausgesetzt, daß dieses nicht auf einmal, sondern im Verlauf von mindestens 2 Monaten gegeben wird, etwa 4 Wochen nach Aufhören der Injektion massenhaft Tumoren auftreten, die sehr schnell wachsen und den baldigen Tod des Tieres herbeiführen. Bei diesen Tieren können dann Metastasen in fast allen Organen gefunden werden. Daraus kann geschlossen werden, daß die immer erneute Zufuhr von Benzpyren die Ausbildung von Tumoren verhindert. BAUER kam auf Grund anderer Überlegungen zu ähnlichen Resultaten. Es wurde nun weiter so vorgegangen, daß die Ausbildung der Tumoren abgewartet wurde und dann erneut Benzpyren gespritzt wurde. Es ergab sich aber, daß die Tiere noch schneller eingingen, es war aber auffällig, daß ein Wachstum der Tumoren nicht mehr beobachtet wurde und die fühlbaren Tumorknoten unter der Haut alle erweichten. Die laufende Untersuchung der Spannung ergibt dabei, daß nach Wiederaufnahme der Injektion beim tumorkranken Tier die Pufferungswirkung des Serums hochgradig absinkt. Nach kurzer Zeit ist die Pufferungsfähigkeit des Serums völlig erschöpft, und mit diesem Zeitpunkt tritt dann auch ein stetiges Absinken der Spannung im unverdünnten Serum ein. Die Senkung wird dann so hochgradig, daß die Spannung nicht mehr mit dem Leben vereinbar ist, so daß der Tod eintritt. Diese Vorgänge sind wohl zwangsläufig nur so zu erklären, daß durch das erneute Spritzen und das Erweichen und Zerfallen der Tumoren derartig viele oberflächenaktive Substanzen frei werden, daß sie von den abpuffernden Substanzen des Serums nicht mehr bewältigt werden können und dadurch die Spannung über das erträgliche Maß absinkt. Es wurde nun versucht, dieser Schwierigkeit zu begegnen. Ein Weg wäre der, ein und dieselbe Stelle zu spritzen, um die Vielzahl der ausgebildeten Tumoren zu verhindern. Dies gelingt nicht, da nach öfteren Injektionen Resorptionsschwierigkeiten an derselben Stelle eintreten. Darauf wurde versucht, möglichst frühzeitig von neuem zu injizieren. Dies gelang ebenfalls nicht, da dann immer schon mehrere Stellen eine maligne Entartung zeigen und die Tiere ebenfalls eingehen. Eine befriedigende Lösung dieser Frage gelang bis heute nicht.

Weiter wurde nun so vorgegangen, daß Ratten mit dem JENSEN-Sarkom geimpft wurden. Durch Entbluten von Ratten wurde zunächst festgestellt, wieviel Benzpyren nötig ist, um die Oberflächenspannung bei diesen Tieren eben zu ändern. Hierbei ergab sich eine Dosis von ungefähr 10 mg pro Woche. Darauf wurden 40 Ratten mit JENSEN-Sarkom geimpft, und 10 Ratten blieben Kontrollen; 30 Ratten wurden gespritzt. Von den 10 Kontrollratten starben

7 an JENSEN-Sarkom. Von den 30 Ratten war nach ungefähr 7 Tagen bei 26 ein etwa haselnußgroßer Tumor fühlbar. Dann wurde erst mit der Benzpyrenbehandlung begonnen. Bei 2 von diesen 26 Tieren wuchs der Tumor weiter, blieb jedoch gegenüber dem der Vergleichstiere weitgehend zurück. Bei den übrigen kam es zu einer Erweichung desselben im Verlauf von 2—3 Wochen, die Tiere lebten sehr viel länger als die Kontrolltiere, gingen aber im Verlauf des nächsten halben Jahres alle ein. Nach dem Tode der Tiere waren histologisch keinerlei Veränderungen zu finden, die an ein JENSEN-Sarkom denken ließen. Eine Erklärung der Todesursache ließ sich aber ebenfalls nicht finden. Es sei noch hinzugefügt, daß aus prinzipiellen Erwägungen heraus streng darauf geachtet wurde, daß das Benzpyren nicht in den Tumor oder seine unmittelbare Umgebung injiziert wurde. Diese Versuche beweisen wohl eindeutig, daß Benzpyreninjektionen in richtiger Dosierung und zeitlichem Abstand das Wachstum von Impftumoren verhindern bzw. verzögern können.

Nun kommen die merkwürdigsten Beobachtungen, die heute noch nicht erklärbar sind. Es wurde mehreren Kaninchen im Jahre 1937 zwischen 10 und 100 ccm der Benzpyren-Olivenöl-Lösung gegeben. Die Tiere bekamen erst nach 2—3 Jahren ziemlich plötzlich ein Ca. und gingen dann schnell ein. Das Wichtigste dabei ist, daß die Injektion auf einmal erfolgte. 2 Tiere, die 1 g Benzpyren auf einmal bekommen haben, wurden nach 18 Monaten getötet, und es konnte damals bei ihnen noch nirgends ein Anhalt für das Bestehen einer malignen Neubildung gefunden werden, aber auch die Injektionsflüssigkeit war vollständig resorbiert und keine Spur einer stattgehabten Injektion zu finden. Auch die Spannung, die zunächst absank, war dann bis kurz vor dem Tode völlig normal. Nebenbei konnte durch Injektion von reinem Olivenöl niemals eine Tumorbildung beobachtet werden.

Aus den Versuchen kann heute geschlossen werden, daß zunächst einmal naturgemäß die Menge des injizierten Benzpyrens eine wichtige Rolle spielt, daß aber die Art der Gaben dominierend wichtig ist. Tiere mit häufigen und kleinen Einzelgaben neigen besonders zur Tumorbildung, aber nur, wenn mit den Injektionen nach einer gewissen Zeit aufgehört wird. Wird immer weiter gespritzt, so kommt es niemals zur Ausbildung von Tumoren, und nach 1 bis 1½ Jahren tritt der Tod ein, ohne daß pathologisch-anatomisch ein sicherer krankhafter Organbefund zu erheben wäre. Es findet sich lediglich unresorbiertes Öl unter der Haut. Wird mit den Injektionen nach einer bestimmten Menge, die meist nicht unter 1 g liegt, aufgehört, so kommt es in kürzester Zeit zum Auftreten von Tumoren. Durch neuerliche Gaben von Benzpyren wird der Eintritt des Todes stark beschleunigt, dagegen tritt eine deutliche Erweichung der Tumoren ein, was bei Kontrolltieren in dem Maße nie beobachtet wird. Damit dürfte es bis zu einem Grad wahrscheinlich sein, daß das Benzpyren ebenso das Auftreten von malignen Geschwülsten hervorrufen kann, wie es, in anderer Art gegeben, dieses Auftreten verhindern, ja sogar Impftumoren zum Verschwinden bringen kann. Aber wie gesagt, die Verhältnisse sind noch lange nicht klar und bedürfen ausgedehnter Nachprüfungen und Variationen der Versuche. Aus den ganzen Feststellungen geht jedoch mit Deutlichkeit hervor, daß der Dosierung der krebs-erzeugenden Substanz eine maßgebliche Rolle zukommt, und daß die Annahme von BAUER, daß krebs-erzeugende Substanzen auch in der Lage sein können, dem Krebswachstum bis zu einem gewissen Grade entgegenzuwirken, völlig zu Recht besteht.

# XI. Die diphtherische Nervenschädigung.

Von **ALFRED BEER**-Wien.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	657
I. Das klinische Bild der diphtherischen Lähmungen . . . . .	659
II. Die pathologische Anatomie der diphtherischen Nervenschädigung . . . . .	672
III. Theorie und Zusammenfassung . . . . .	675

## Literatur.

- ABDERHALDEN: Handb. d. biologischen Arbeitsmethoden **4 II**. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1936.
- AUBERTIN: zit. n. v. BOKAY.
- BABONNEIX: zit. n. v. BOKAY.
- BAGINSKY: Die Diphtherie. Wien: Alfred Hölder 1898.
- BARABAS: Sensible Störungen bei postdiphtherischen Lähmungen. Jb. Kinderheilk. **82**, 476 (1928).
- BATTEN: zit. n. BARABAS.
- BEER: Cheyne-Stokessche Atmung bei postdiphtherischer Lähmung. Kinderärztl. Prax. **10**, H. 5, 204 (1939).
- BEHR: Über postdiphtherische Lähmungen. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 771.
- Die Diphtherie. Erg. inn. Med. **52**, 160 (1937).
- BETHE: zit. n. SCHAFFER.
- BING: Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1937.
- v. BOKAY: Die Diphtherie seit Bretonneau. Erg. inn. Med. **43**, 428 (1932).
- v. BORMANN: in GUNDEL: Die ansteckenden Krankheiten. Leipzig: Thieme 1935.
- DEGKWITZ: Über maligne toxische Diphtherie. Med. Welt **1937 I**, 636.
- DORNER: zit. n. STERTZ.
- EPPINGER: Allgemeine und spezielle Zwerchfellpathologie. Handb. d. inn. Med. v. BERGMANN-STAEHELIN **2 I**, 725 (1925).
- EENST: in ASCHOFF: Pathologische Anatomie. Jena: Gustav Fischer 1928.
- FAHR: Beiträge zur Diphtheriefrage. Virchows Arch. **221**, 38 (1916).
- FEER: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Jena: Gustav Fischer 1938.
- GENGOU: zit. n. RUELLE.
- GLOBUS: zit. n. HECHST.
- GOLGI: zit. n. SCHAFFER.
- GÖPPERT: Diphtherie. Handb. d. inn. Med. v. BERGMANN-STAEHELIN. Aufl. 1925.
- GUILLAIN: Sur quelques particularités des réflexes dans les paralysies diphthériques. Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 307 (1934).
- et LAROCHE: La réaction du benjoin colloïdal avec le liquide céphalo-rachidien du sujets atteints des paralysies diphthériques. Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 307 (1934).
- HANSEN: Kritisches zur Klinik und Therapie der postdiphtherischen Lähmungen. Klin. Wschr. **1939 I**, 877.

- Hechst: Über pathologisch-anatomische Veränderungen im Nervensystem bei postdiphtherischen Nervenerkrankungen. Arch. f. Psychol. **101**, 1 (1934).
- HEUBNER: Lehrbuch der Kinderheilkunde **1**. Leipzig: Barth 1903.
- HOTTINGER: Über die maligne sogenannte toxische Diphtherie. Berlin: Karger 1932.
- JACOBY: Einseitige Armlähmung bei Diphtherie. Münch. med. Wschr. **1939 I**, 953.
- JAKOWLEWA: Diphtheriepolyneuritis nach (versehentlicher) Einspritzung von Diphtherietoxin. (Russisch.) Zbl. Neur. **47**, 203 (1927).
- JÜRGENS: zit. n. DEGKWITZ.
- KLEINSCHMIDT: Die Serumtherapie bei Diphtherie. Zbl. Bakter. **135**, 38 (1935).
- KOLLE-HETSCH: Experimentelle Bakteriologie und Infektionskrankheiten. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1938.
- KRÖNIG: Zur Kenntnis der diphtherischen Polyneuritis. Jb. Kinderheilk. **135**, 113 (1932).
- LANGER-TOLDT: Lehrbuch der systematischen und topographischen Anatomie. Wien: Braumüller 1920.
- MAYER: Anatomische Untersuchungen über die diphtherische Lähmung. Virchows Arch. **85**, 181 (1881).
- MELZER: zit. n. SCHICK.
- MEYER: zit. n. STERTZ.
- MIRUS: Beitrag zur Frage der Stellung des Guillain-Barréschen Syndroms. Dtsch. Z. Nervenheilk. **150**, 39 (1940).
- MÜHLENKAMP: Über die nervösen Komplikationen bei Diphtherie. Klin. Wschr. **1934 II**, 1424.
- NOELL: Die „entzündliche Polyneuritis“. Dtsch. Z. Nervenheilk. **150**, 125 (1940).
- PREISZ: Anatomie der diphtherischen Lähmungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **6**, 95 (1895).
- PRIGGE: zit. n. KOLLE-HETSCH.
- QUECKENSTEDT: Veränderung der Rückenmarksflüssigkeit bei Erkrankungen peripherer Nerven. Dtsch. Z. Nervenheilk. **57**, 316 (1917).
- RAMON y CAJAL: zit. n. SCHAFFER.
- RAMON, DEBRE u. UHRY: Recherches sur la fixation de la toxine diphthérique sur les centres nerveux dans la paralysie diphthérique expérimentale. Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 517 (1934).
- RETZIUS: zit. n. SCHAFFER.
- ROGER: zit. n. v. BOKAY.
- ROLLESTON: zit. n. v. BORMANN.
- RUELLE: Recherche sur la paralysie diphthérique expérimentale. Ann. Inst. Pasteur **54**, 185 (1935).
- SABOLOTTNOFF: zit. n. STERTZ.
- SCHAFFER: Lehrbuch der Histologie. Leipzig: Engelmann 1932.
- SCHICK: Diphtherie. Handb. d. Kinderheilk. v. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN.
- SECKEL: zit. n. BEHR.
- SEMINONDS u. RUMPEL: zit. n. FAHR.
- SIMMONDS u. RUMPEL: zit. n. BEHR.
- STAHL: Zur Pathogenese und Lokalisation der Polyneuritis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **72**, 129 (1921).
- STERTZ: Diphtherie. In BUMKE-FORSTER: Handb. d. Neurologie. Berlin: Julius Springer 1935.
- SCHMIDT u. STOCKHUSEN: Über die Bindung von Diphtheriegift an Gewebszellen. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 966.
- TAYLOR: The causation of paralysis in diphtheria. Brit. J. Childr. Dis. **35**, 250 (1938).
- TRÖMMER-JAKOB: zit. n. STERTZ.
- VOGEL: Polyneuritis nach Seruminjektion. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 171.
- WALSHE: zit. n. v. BOKAY.
- WOLFF: zit. n. v. BORMANN.
- v. WITZLEBEN: Über Pseudotabes postdiphtherica. Dtsch. Z. Nervenheilk. **136**, 64 (1935).
- ZISCHINSKY: Die Wiener Diphtherieendemie der letzten Jahre. Berlin: Karger 1932.
- ZOELCH: Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für die Behandlung der Diphtherie. Z. Kinderheilk. **56**, 358 (1934).

Die Auswirkungen der Diphtherie auf das Nervensystem haben als Teilproblem des Fragenkomplexes dieser Krankheit eine beträchtliche theoretische Bedeutung; die genannten Folgeerscheinungen der Diphtherie spielen aber auch praktisch insofern eine wesentliche Rolle, als sie Verlauf und Prognose der Erkrankung wesentlich beeinflussen. Nach der Klippe der diphtherischen Allgemeinintoxikation und Gefäßschädigung und nach der Gefahr der Myokardläsion stellt die postdiphtherische Störung der Nervenfunktion mit ihrem Höhepunkt, der Atmungslähmung, ein weiteres Moment dar, das zu einem tödlichen Ende des Krankheitsverlaufes Anlaß geben kann. Verluste von Patienten, die mit Unterstützung der ärztlichen Kunst die zwei erstgenannten Gefahren überwinden, prägen sich der Erinnerung besonders tief ein. Dies um so mehr, weil bei der diphtherischen Polyneuritis eine verhältnismäßig lange Zeit nach dem Krankheitsbeginn verstreicht, bis es zur Entwicklung der nervösen Störungen kommt; während dieses Zeitraumes ist sich der behandelnde Arzt dauernd der drohenden Gefahr voll bewußt, es wären daher alle Voraussetzungen für die Durchführung vorbeugender Maßnahmen gegeben.

### I. Das klinische Bild der diphtherischen Lähmungen.

Die *klinischen Erscheinungen* der diphtherischen Nervenschädigung sind recht mannigfaltig; an Hand der im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen sowie auf Grund der Ergebnisse der Verwertung von selbstbeobachteten Fällen<sup>1</sup> soll nun versucht werden, das Bedeutsame des klinischen Erkrankungsbildes der diphtherischen Lähmungen wiederzugeben.

Die Schädigung des nervösen Apparates nach Diphtherie ist, wie wir wissen, nicht auf jene Fälle beschränkt, die klinisch schon von Anfang an eine schwere Giftwirkung erwarten lassen. Doch gehören die Fälle von schwereren Lähmungen nach leichten Rachendiphtherien oder Hautdiphtherien nicht zum Durchschnittsbild der betreffenden Erkrankungen. Ziemlich häufig sind die Lähmungserscheinungen lokaler Natur nach Kehlkopfcroup. Jedenfalls kann man bei Betrachtung der heutzutage vorliegenden Diphtheriekrankheitsbilder nicht mehr zu dem Schlusse kommen, den in früherer Zeit HEUBNER zog: „... gerade die schlimmsten ... Lähmungen folgen oft auf eine ganz rudimentäre Schleimhautdiphtherie.“ Soweit Fälle begegnen, bei denen zur Zeit der ärztlichen Erstbegutachtung nur mäßige Lokalsymptome vorliegen und die dann im weiteren Verlaufe schwere Lähmungserscheinungen aufweisen, ist nicht auszuschließen, daß die betreffenden Diphtheriefälle im Moment des Behandlungsbeginnes schon in Rückbildung begriffen waren. Nach einem Überblick über ein großes Beobachtungsgut kommt MÜHLENKAMP zu dem Ergebnis, daß „sich im allgemeinen in der Zahl der Paresen die Schwere der Verlaufsform der Diphtherie ... ziemlich genau widerspiegelt“. Im gleichen Sinne äußert sich ZISCHINSKY: „Die schwere Polyneuritis ist in der Regel Folge einer schweren Diphtherie.“

Der *Beginn der Zeichen von nervöser Schädigung* nach Diphtherie ist in der weit überwiegenden Zahl der Symptome *durch Wochen vom Krankheitsbeginn*

<sup>1</sup> Es handelt sich hierbei in der Hauptsache um dasselbe Beobachtungsgut, das Verf. an der gleichen Stelle erschienenen Arbeit „Über Klinik, Histologie und Theorie der diphtherischen Herzscheidigung“ zugrunde legte. Der Verlauf der diphtherischen Nervenschädigung wurde bei jenen Fällen verfolgt (138), die die Herzscheidigung überstanden.

*geschieden*; die dem Krankheitsherd benachbarten Nervenlemente lassen zu meist am frühzeitigsten eine Störung erkennen.

Die innerhalb der *ersten zwei Krankheitswochen* auftretenden Lähmungen werden von BEHR und MÜHLENKAMP als *Frühlähmungen* zusammengefaßt. Im Falle der Rachendiphtherie stellt die *Lähmung des weichen Gaumens* nach der übereinstimmenden Ansicht aller Autoren das weitaus häufigste Ereignis unter den Frühlähmungen dar. ZISCHINSKY beobachtete das Auftreten der Gaumenlähmung vorwiegend in den ersten 2 Wochen, TAYLOR frühzeitig, HOTTINGER 8—10 Tage nach der Entfieberung. Auch in den von uns verwerteten Krankheitsabläufen wurde die Gaumenlähmung größtenteils in den ersten 2 Wochen beobachtet, doch folgten in späterer Zeit noch eine beträchtliche Zahl weiterer Fälle, also zu einer Zeit, wo sie nicht mehr unter den Begriff der Frühlähmung fallen. An sonstigen Lähmungen innerhalb der Frühlähmungszeit vermerkt ZISCHINSKY solche der Glottisschließer und der Epiglottis Mitte der 2. Woche. Im eigenen Beobachtungsgut konnten wir keine diesbezüglichen Hinweise ermitteln. Es überrascht die Angabe MÜHLENKAMPS, der in den ersten 14 Tagen bereits mehrere Arten von Paresen vorfand. Die frühzeitig der Diphtherie erliegenden Patienten zeigen allerdings präterminal infolge der bestehenden schweren Kreislaufschädigung und auf Grund des besonders bei hochtoxischen Krankheitsfällen stark entwickelten Hirnödems eine der umfassenden Störung aller Funktionen entsprechende Beeinträchtigung des nervösen Apparates; wir möchten jedoch diese Erscheinungen nicht ohne weiteres mit denen der eigentlichen postdiphtherischen Lähmungen in Beziehung setzen, ebensowenig wie solche nervöse Störungen, die im Verlaufe der Diphtherieerkrankung durch embolische oder thrombotische Gefäßverschlüsse im Bereich des Zentralnervensystems hervorgerufen werden.

Die Stellung der Gaumenlähmung innerhalb des Frühlähmungskomplexes ist eine fragliche; die Veränderungen, die die Rachendiphtherie hierbei in unmittelbarer Umgebung des Erfolgsorganes setzt, stören auf einem rein mechanischen und infiltrativen Wege die Tätigkeit des Velum polati recht weitgehend, so daß wir auf Grund dieses Umstandes, auf den auch BEHR aufmerksam macht, zu dem Schlusse kommen, daß „die Gaumenlähmung vor Ablösung der Beläge schwer zu beurteilen“ ist. Die Kennzeichen der Gaumenparese — näselnde Stimme und Ausfließen von flüssiger Nahrung durch die Nase — sind einander nach ZISCHINSKY nicht direkt proportional und Schwankungen unterworfen; das Verschlucken kann oft durch geringfügige Veränderung in der Konsistenz der zugeführten Flüssigkeit — z. B. Einkochen von Grieß — günstig beeinflußt werden. Die Gaumenlähmung stellt also den bedeutendsten Bestandteil zu dem Komplex Frühlähmung; doch ist im Fall der Gaumenlähmung die Unterscheidung zwischen toxischer Wirkung auf die Nerven und mechanischer Behinderung problematisch.

Das *Einsetzen der Gaumenlähmung* findet mit dem Abschluß der 2. Krankheitswoche keineswegs ein Ende, es ist *auch in den folgenden Wochen* zu beobachten und führt damit eine Überleitung herbei zum Bereiche der sog. *Spätlähmungen*. Deren zeitliches Gebiet liegt nach BEHR hauptsächlich zwischen dem 30. und 40. Krankheitstag, ihr frühestes Auftreten ist nach demselben Autor am Ende der 3. Krankheitswoche, ihr spätestes sogar noch nach dem

Ende der 11. Woche zu verzeichnen. Nach den Beobachtungen aus unserem Krankengut können wir bestätigen, daß im Bereiche der 3. Krankheitswoche Lähmungserscheinungen des Gaumens eine geringe Rolle spielen; erst gegen das Ende der 4. Woche setzen Einzellähmungen, fallweise allein auftretend oder auf verschiedene Weise miteinander vergesellschaftet, in allmählich wachsender Zahl ein. In Übereinstimmung mit der Angabe BEHRs erreichen die Lähmungsbeginne der einzelnen Organe in unserem Beobachtungsgut in der Zeit zwischen dem 28. und 45. Tag die höchsten Zahlen. Anfänge von Lähmungen nach dem 60. Krankheitstag sind dann wohl schon selten. In der folgenden Tabelle geben wir eine Zusammenstellung der Angaben ZISCHINSKYs und unserer eigenen Ermittlungen:

Tabelle 1. Zeitliche Verteilung einzelner Lähmungsbeginne.

	Innere Augenmuskulatur	Äußere Augenmuskulatur	Gesichtsnerv	N. vagus: Herzaktion	N. vagus: Erbrechen	Lähmungsartige Haltung	Untere Extremitäten	
Eigene Fälle	Frühestens	23. Tag	Ende d. 2. Woche	28. Tag	Ende d. 4. Woche	Anfang d. 4. Woche	Ende d. 4. Woche	Ende d. 3. Woche
	Durchschnitt	26.—35. Tag	28.—50. Tag	35.—39. Tag	28.—35. Tag	28.—40. Tag	30.—40. Tag	4.—6. Woche
	Spätestens	40. Tag	53. Tag	41. Tag	Anfang d. 7. Woche	Anfang d. 7. Woche	7. Woche	Ende d. 7. Woche
ZISCHINSKY	Frühestens	Ende d. 4. Woche	Ende d. 2. Woche	Anfang d. 3. Woche	—	—	—	Mitte d. 4. Woche
	Durchschnitt	28.—35. Tag	Ende d. 6. Woche	5.—8. Woche	—	—	5.—7. Woche	5.—6. Woche
	Spätestens	Anfang d. 8. Woche	60. Tag	8. Woche	—	—	—	—

Die Übersicht über die zeitliche Anordnung des Einsetzens einzelner wichtiger Lähmungen läßt im allgemeinen eine recht gleichartige Verteilung der Erscheinungen, vor allem der durchschnittlichen Beginne erkennen: Der hauptsächlichste Zeitraum der Einzellähmungsbeginne ist der Bereich der 5. und 6. Krankheitswoche. Etwas vor greift die durchschnittliche Störungswelle an den unteren Gliedmaßen — 4. Woche —, und etwas spät setzt die Abducenslähmung ein. Diese gehört andererseits, wie die Betrachtung der maximal frühen Beobachtungen zeigt, zu jenen Erscheinungen, die schon am Ende der 2. Krankheitswoche gesehen werden können. Die äußere und innere Augenmuskellähmung und die Gesichtsnervlähmung sind weiters diejenigen, die sogar noch 8 bzw. 9 Wochen nach Krankheitsbeginn auftreten können.

Die einzelnen Schädigungen der Nerven können vom anatomischen Gesichtspunkt aus eingeteilt werden in solche, die das von Hirnnerven versorgte Gebiet betreffen, ferner in Störungen im Bereiche des *Rumpfes* und drittens in solche der *Gliedmaßen*.

Im Gebiete der Hirnnerven stellt eine ziemlich häufige Erscheinung die Schädigung der *inneren Augenmuskulatur* dar; Paresen des M. sphincter pupillae und vor allem des M. ciliaris sind deswegen von besonderer theoretischer Bedeutung, weil von den Patienten, die lesen können — bei den Kleinkindern werden innere Augenmuskellähmungen wohl öfters übersehen —, meist unmittelbar Angaben über Beschwerden gemacht werden. Gerade für den Zeitpunkt des Einsetzens von Funktionsstörungen werden die inneren Augenmuskulatur daher

brauchbare Resultate ergeben. In diesem Sinne ist ihr durchschnittlich frühes Einsetzen bedeutungsvoll.

Unter den *äußeren Augenmuskeln* wird bei weitem am häufigsten der *M. abducens* — die Lähmung ist meist vorwiegend einseitig; FEER erwähnt auch das Betroffensein beider Seiten — von der diphtherischen Lähmung betroffen. Der Beginn des daraus hervorgehenden Strabismus convergens hat unter den Einzellähmungen ziemlich die größte zeitliche Streuung. Einerseits in seltenen Fällen sehr früh erscheinend, zeigt sich das Abducensschielen auch noch in der 8., ja 9. (ZISCHINSKY) Krankheitswoche.

Der *Gesichtsnerv* bietet mit seiner Störung zwar praktisch wenig Bedeutung für den Krankheitsverlauf; auf Grund seiner anatomischen Differenzierung gestattet er jedoch Rückschlüsse auf die Lokalisation der Schädigung. Es werden vorwiegend *einseitige Paresen* beschrieben, und auch wir konnten nur einseitige Schädigungen des Gesichtsnerven wahrnehmen. Das Beispiel des *Abducens* spricht für die Richtigkeit der Annahme einer einseitigen Schädigung, doch möchten wir darauf verweisen, daß möglicherweise symmetrische *Paresen* der Gesichtsmuskulatur wegen ihrer geringen Deutlichkeit leicht übersehen werden könnten. FEER beobachtete bei Patienten mit postdiphtherischen Lähmungen einen schlaffen Gesichtsausdruck, den er mit einer *beiderseitigen Paresen* der Gesichtsmuskeln erklärt. Der Stirnast des Gesichtsnerven war in den von uns ermittelten (6) sowie in den Fällen ZISCHINSKY'S (22) frei oder jedenfalls kaum betroffen. MÜHLENKAMP sah ein Betroffensein aller drei Äste. Das Freibleiben des bilateral versorgten Nervenanteiles spricht zunächst für ein hohes Einwirken des Schadens im supranuclearen Bereich (ZISCHINSKY). Immerhin wird auch bei Lokalisation einer Schädigung im Bereiche des *Facialis* zentrum II. Ordnung, im *Facialis* kern „in einem starken Prozentsatz der Fälle Verschonung des oberen *Facialis*“ vermerkt (BING). Wir möchten daher die Verteilungsform der diphtherischen Lähmung auf die Gesichtsnervverzweigungen nicht als unbedingten Gegenbeweis gegen eine Schädigung im Kerngebiet werten.

Von Interesse ist weiter die Schädigung des *Nervus vagus*. Von der Lähmung des vom *N. vagus* versorgten *Musculus levator veli palatini* wurde schon gesprochen; die dadurch verursachten Störungen der Sprache und des Schluckaktes sind für den Patienten von verhältnismäßig geringer Bedeutung. Eine schon etwas bedeutungsvollere Störung hat die Lähmung des vom *Plexus pharyngeus* des *N. vagus* versorgten *oberen* und des vom *N. laryngeus superior* innervierten *unteren Schlundkopfschnürers*. Die von diesen Lähmungen betroffenen Patienten besitzen nicht mehr die Fähigkeit, feste Bissen in die Speiseröhre zu befördern, während Halbflüssiges und Flüssiges oft gut geschluckt wird; hier besteht die Gefahr des Steckenbleibens fester Nahrung im Schlundbereich. Am bedeutungsvollsten sind die Folgen, die sich aus der Schädigung jener *Vagus*-zweige ergeben, die den *Kehlkopf* versorgen. Das *Ausbleiben* des exakten *Abschlusses des Larynx* beim Schluckakt führt dazu, daß in erster Linie flüssige Substanz in den Kehlkopf gelangt; das entsprechende klinische Zeichen ist der vor allem beim Trinken auftretende *Hustenreiz*. Eine noch höhergradige Beeinträchtigung des Zustandes der Patienten zieht eine Störung des Abschlusses der Stimmritze nach sich, der durch die vom *N. laryngeus inf.* des *Vagus* versorgten *Mm. thyroarytaenoidei, arytaenoidei transversi* und *cricorytaenoidei*

laterales herbeigeführt wird. Die Lähmung dieser Muskelgruppe hat eine 2fache Folge: zunächst fehlt — bei gleichzeitigem Versagen des Kehlkopfabschlusses — die Auffangwirkung der Stimmritze, und die eindringenden Nahrungsteile können in die tieferen Luftwege eindringen. Eine besondere Gefahr für die Lungen entsteht aus dieser Sachlage aber erst dadurch, daß der von Kehlkopf und Trachea ausgelöste reflektorische Hustenreiz nicht mehr entsprechend beantwortet werden kann. Patienten mit Lähmungen der Stimmritzenschließer besitzen nicht mehr die Fähigkeit, durch den Abschluß des Luftröhrensystems nach außen hin den für kräftiges Aushusten notwendigen Überdruck zu erzeugen, der bei seiner explosionsartigen Lösung das Herausschleudern des Bronchial- und Trachealinhaltes zur Folge hat. Damit zieht die Gefahr einer Schluckpneumonie herauf, und zwar um so mehr, je mehr auch sonst die Atmungs-tätigkeit beeinträchtigt ist.

Im Gebiete der von Vagusästen versorgten, *unwillkürlich gesteuerten Organe* sind die Auswirkungen der Vagusschädigung weniger eindrucksvoll. Am bekanntesten ist die durch Herabminderung des Vagustonus entstehende „Beschleunigung der Herzaktion“ (STERTZ). Anzunehmen sind auch Schwankungen im Gefäßtonus; es konnten ferner Störungen der *Atmungssteuerung* (BEER) und des Verdauungstraktes — *Erbrechen* — beobachtet werden, die auf Grund ihres zeitlich benachbarten Auftretens zusammen mit Vagus- und anderen Hirnnervenstörungen auf die Beeinträchtigung des Vagus bezogen werden konnten.

Die Lähmungen im Gebiete der Stammesmuskulatur führen zu der oft schon weithin erkennbaren *lähmungsartigen Haltung*, für deren Entstehung hauptsächlich das Betroffensein der Nackenmuskulatur, der Rückenmuskulatur und des Erector trunci verantwortlich ist. Von besonderer Bedeutung für den Krankheitsverlauf sind jene Funktionsstörungen im Bereiche des Stammes, die die Atmung in Mitleidenschaft ziehen. Der bedeutendste Atemmuskel ist das *Zwerchfell*, das nach der Angabe MÜHLENKAMPS in 10% der Spätlähmungsfälle mitbeteiligt ist. Beim Zwerchfell ist zu berücksichtigen, daß seine Innervation nicht allein durch den N. phrenicus, sondern zu einem individuell wahrscheinlich etwas schwankenden Anteil durch die Intercostalnerven und im prävertebralen Abschnitt durch Fasern des N. phrenicus gemeinsam mit solchen des N. sympathicus versorgt wird (EPPINGER). Der höchste Grad von Zwerchfellausfall ist demnach bei gleichzeitigem Ausfall des N. phrenicus und des XII. Intercostalnerven zu erwarten. Für die Einatmungsphase stellt das Zwerchfell den wichtigsten Faktor dar; die Intercostalmuskulatur und die übrige Muskulatur, die befähigt ist, die Einatmung zu unterstützen, kann einen Zwerchfellwegfall nur sehr unvollkommen kompensieren. Leichtere Grade von Diaphragmalähmung, wie sie allenfalls vor dem Röntgenschirm zu erkennen sind, machen manchmal nur auffallend geringe Beschwerden; schwere Formen sind klinisch neben der bestehenden imperatorischen Dyspnoe an der paradoxen Bewegung der Bauchdecken bei der Einatmung gut zu erkennen und nehmen im weitaus überwiegenden Teil der Fälle — bei ZISCHINSKY 26:2, im eigenen Beobachtungsgut 18:4 — einen ungünstigen Verlauf.

Die *Dauer der Zwerchfelllähmung* ist insofern bedeutungsvoll, als die inspiratorische Funktion durch verschiedene elektromechanische Apparaturen einigermaßen ersetzt werden kann. Der Erfolg einer solchen Behandlung ist nach

unseren Erfahrungen — wir verwendeten den Biomotor nach Dr. EISENMENGER — einerseits deswegen oft ein unbefriedigender, weil die Anpassung der dem Abdomen anliegenden Saugmasken schwer zu erreichen ist; andererseits ist bei schwereren Fällen — und nur solche können bei einer wirklich kritischen Beurteilung berücksichtigt werden — die Ernährung mit größten Schwierigkeiten verbunden. Bei Kindern mit gleichzeitiger Kehlkopfbeteiligung besteht dauernd die Gefahr, daß durch die Massage des Apparates ein Erbrechen mit anschließender Aspiration ausgelöst wird. Weiter kann nicht übersehen werden, daß die mechanische Einwirkung auf die Eingeweide eine Belastung des Kreislaufes zur Folge hat; das Herz selbst steht ja in einer Dauermassage. Wenn wir auch in Übereinstimmung mit ZISCHINSKY und BEHR überzeugt sind, daß „die Myokarditis beim Tode durch Zwerchfelllähmung keine ausschlaggebende Rolle spielt“, so darf doch nicht übersehen werden, daß die Herzleistungsgröße jener Kinder, die schwere Lähmungen nach Diphtherie durchmachen, durch die so gut wie regelmäßig vorher abgelaufene Myokarditis gegenüber der Norm noch vermindert ist. Schließlich sei zum Abschlusse dieser kurzen Erörterung noch darauf hingewiesen, daß bei den kleinen Patienten, die uns hier vorschweben, auch die psychische Einstellung gegenüber dem Anlegen des Apparates einen wesentlichen Einfluß auf den Erfolg haben wird, und zwar auch dann, wenn eine Milderung der mechanischen Einwirkung durch eine Vervollkommung der technischen Belange erreicht sein wird. Das *Höchstmaß an Atmungsschädigung* scheint, soweit dies die leichteren Formen zu entscheiden gestatten — bei schweren Graden läßt der tödliche Ausgang eine diesbezügliche Aussage nicht zu —, tatsächlich nur Tage anzudauern; unsere Erfahrung wird durch die Feststellung MÜHLENKAMPS gestützt, der ein Zurückgehen der Zwerchfellparese innerhalb von 2—3 Tagen sah.

Eine vielleicht manchmal zu gering bemessene Bedeutung kommt im Hinblick auf die Atmungsfunktion der *Bauchmuskulatur* zu. Besonders für die Ausatmung ist die Mithilfe der Bauchmuskeln von großer Wichtigkeit; „die Lähmung der Bauchmuskeln führt zu einer schweren Störung der expiratorischen Atmung“ (HEUBNER). Besonders bei eingeschränkter Funktion des Zwerchfelles und bei Führung der Inspiration durch die Hilfsmuskeln ist die gründliche Luftentleerung aus der nur teilweise entfalteten Lunge für die Aufrechterhaltung eines einigermaßen ausreichenden Gaswechsels außerordentlich wichtig. Ein Intaktbleiben der Bauchmuskeln ist für solche Patienten von um so größerer Bedeutung, wenn, wie dies bei schweren Lähmungsbildern fast regelmäßig der Fall ist, zugleich eine Schluckstörung vorliegt. Es ist klar, daß die Störung des Kehlkopfverschlusses beim Schluckakt mit ihren Folgen, dem Einfließen von Nahrung in die Luftröhre und dem lähmungsartigen Husten, zusammen mit einer Lähmung der Expiration eine besonders bösartige Schädigung darstellen kann, da in diesem Falle der Bronchialinhalt, abgesehen von der Flimmerepitheltätigkeit in den feineren Verzweigungen, höchstens mehr durch Resorption vermindert werden kann. Bei erhaltener Funktion der Bauchmuskeln ist zumindest ein teilweises Auspressen des Sekretes aus den besonders gefährdeten basalen Lungenpartien wahrscheinlich.

Die *Gliedmaßen* werden von der postdiphtherischen Lähmung in sehr ungleichmäßiger Weise befallen; während eine über verschiedene Grade der Parese

bis zum Höchstmaße — der Paralyse — entwickelte Störung der unteren Extremitäten häufig festgestellt werden kann, ist das deutliche Befallensein der Arme und der Schultergürtelmuskulatur auffallend selten; ZISCHINSKY beobachtete Lähmung der oberen Extremitäten 2mal, unter den von uns verwerteten Fällen findet sich ein derartiger Befund (über Armlähmung bei Diphtherie berichtet auch JACOBY); bei der Entwicklung einer Lähmung im Bereiche der oberen Gliedmaßen im Falle eines mit Serum behandelten Patienten wird differentialdiagnostisch an die im Anschlusse an Seruminjektionen in seltenen Fällen beobachtete *Serumpolyneuritis* gedacht werden müssen.

Die Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder sollte im allgemeinen dadurch möglich werden, daß die Symptome der Serumpolyneuritis etwa im Abstände von 5—14 Tagen nach der Seruminjektion aufzutreten pflegen, in welcher Zeit spezifisch diphtherische Extremitätenlähmungen kaum vorkommen. Ferner geht die Entwicklung der Serumlähmung unter ausgeprägten und schweren neuralgischen Beschwerden einher (VOGEL), die Tage bis Wochen andauern — dies sind Erscheinungen, die gewiß nicht mit dem Erscheinungsbild der postdiphtherischen Nervenschädigung in Einklang zu bringen sind. Die Serumpolyneuritis führt vorwiegend zu Lähmungen im Bereiche der Schultergürtelmuskulatur und steht auch damit im Gegensatze zur Anordnung der diphtherischen Lähmungssymptome. Schließlich ist die Hartnäckigkeit des Verlaufes ein weiteres Unterscheidungsmerkmal — in einigen Fällen trat Besserung der Lähmungen erst nach Jahren ein (VOGEL).

Die Diphtherielähmung der unteren Extremitäten wird meist durch ein allmähliches Abnehmen der Reflexgröße der Patellarsehne eingeleitet. Goett beobachtete vor dem Abnehmen bzw. Verschwinden der Patellarsehnenreflexe eine vorübergehende Steigerung der Reflexe. In schweren Fällen sind PSR. und ASR. nicht auszulösen. Pathologische Reflexe — KRÖNIG beschreibt das BABINSKI-Phänomen in einigen seiner Fälle — gehören nicht zum gewöhnlichen Bild der postdiphtherisch-neurologischen Zeichen. Die Lähmung der unteren Gliedmaßen pflegt im typischen Falle symmetrisch zu sein und beide Seiten ziemlich gleichmäßig zu befallen. Je nach der Schwere der bestehenden Lähmung pflegt sich im Laufe der Zeit eine mehr oder minder schwere Inaktivitätsatrophie der Muskulatur der unteren Extremitäten zu entwickeln; trophische Störungen fehlen. Mastdarm- und Blasenlähmungen konnte FEER bei schwereren Lähmungsbildern oft bemerken. MÜHLENKAMP und ZISCHINSKY sahen die betreffenden Lähmungen nur selten. GÖPPERT erwähnt Blasen- und Mastdarmlähmung. Unter den von uns verwerteten Fällen fand sich nur einmal Blasenlähmung.

Die gebräuchlichsten Hautreflexe — Cremasterreflex und Bauchdeckenreflexe — sind in jenen Fällen auslösbar, bei denen PSR. und ASR. fehlen; auf diese Besonderheit, die die postdiphtherische Polyneuritis mit der Tabes dorsalis und der FRIEDREICHschen Krankheit gemein hat, weist GUILLAIN hin.

Die *Funktion der sensiblen Nerven* wird von der diphtherischen Schädigung in einem ungleich geringeren Ausmaße erfaßt als die motorische. Die Angaben, die sich über Beobachtungen von Störung der Empfindungsqualitäten im Schrifttum finden, beziehen sich zunächst auf Ausfallssymptome in der *unmittelbaren Umgebung des lokalen Entzündungsherd*: GÖPPERT erwähnt Parästhesien der Mund- und Wangenschleimhaut. ZISCHINSKY vermutet Empfindungsschädigungen in jenen Fällen, in denen bei tracheotomierten Kindern Flüssigkeit aus der Kanüle rinnt, ohne daß es zur Auslösung eines Hustenreflexes kommt; vielleicht handelt es sich hierbei manchmal um eine mechanische Schädigung

des N. laryngeus inferior im Rahmen des operativen Eingriffes. Über Parästhesien an den Extremitäten berichten GÖPPERT, ZISCHINSKY und HEUBNER, auch FEER beobachtete Parästhesien, ferner eine Abstumpfung der Schmerzempfindung, welche letztere jedoch nur selten nachzuweisen war. BARABAS und KRÖNIG konnten bei einigen Patienten dissoziierte sensorische Lähmungen feststellen. BARABAS sah bei 2 von 16 Kindern eine teilweise Aufhebung der Schmerzempfindung bei Erhaltensein von Temperatur- und Tastgefühl; KRÖNIG und ebenso MONTI sahen Ausfall von *Tast- und Schmerzempfindung*. Eine Schädigung der großen Sinnesnerven als spezifische Diphtheriefolge wird unseres Wissens nur einmal von STERTZ erwähnt, der auf einen Fall „doppelseitiger Taubheit und Gleichgewichtsstörungen“ verweist; hierher gerechnet könnte außerdem der Fall MAYERS werden, der von „Herabsetzung der gesamten Sensibilität und des Gehörs und Gesichts“ berichtet. Eigene Versuche, sensible Ausfallserscheinungen bei Diphtheriepatienten sicherzustellen, brachten kein befriedigendes Ergebnis. In manchen Fällen — Kleinkinder, schwerer Allgemeinzustand — können einwandfreie Angaben von den Patienten kaum erwartet werden. Der kritische Überblick über das Thema der sensiblen Funktion bei postdiphtherischer Nervenschädigung ergibt jedenfalls, daß dieselbe gegenüber der motorischen in unzweifelhafter Weise in bezug auf erkennbare und sich auswirkende Schädigungsfolgen zurücksteht, in vielen Fällen sogar vollkommen von solchen frei erscheint.

*Störungen im Bereiche der Psyche* gehören nicht zum landläufigen Bild der postdiphtherischen Schädigung, wenn auch von manchen Autoren der Ablauf von Reaktionen in den entsprechenden Teilen des Zentralnervensystems vermutet wird. MÜHLENKAMP beobachtete „vor dem Auftreten schwerer postdiphtherischer Spätlähmungen häufig bei Kindern . . . Veränderungen des psychischen Verhaltens“. Ähnliches konnten auch wir fallweise feststellen, doch bleibt hier noch immer die naheliegende Erklärungsmöglichkeit, daß es sich bei solchen Änderungen der „Laune“ nicht um Folgen einer zentralen Störung, sondern um eine Auswirkung des zunehmenden Schwächegefühls handelt. Damit könnte auch der Hinweis SCHICKS auf „verändertes, wunderliches Wesen“ seine Erklärung finden. Der Bericht MELZERS über einen Fall von Verwirrtheit zur Zeit der postdiphtherischen Lähmung steht, soweit uns bekannt ist, vereinzelt.

Das Einsetzen der Erscheinungen der Polyneuritis wurde in keinem unserer Fälle von einer *Fieberzacke* begleitet, wie dies HOTTINGER beobachten konnte. BEHR berichtet, daß dem Auftreten der Paresen eine gesteigerte Reflexerregbarkeit vorausging; FEER erwähnt gleichfalls eine Steigerung der Reflexerregbarkeit im betreffenden Zeitpunkt. FEER und MÜHLENKAMP stellten in der Zeit vor dem Verschwinden der Reflexe an den unteren Gliedmaßen eine Auslösbarkeit des *Facialisphänomens* fest. Nach SECKEL findet sich das CHVOSTEKsche Zeichen vor dem Auftreten der Lähmung des Gesichtsnervs. Alle diese Angaben weisen auf das *Bestehen von Reizerscheinungen* hin, die in manchen Fällen von postdiphtherischer Lähmung den Ausfallserscheinungen vorausgehen.

Die *Veränderungen des Liquor cerebrospinalis* im Verlaufe der postdiphtherischen Lähmungen werden, sofern sie nachgewiesen werden können, ziemlich übereinstimmend gekennzeichnet. QUECKENSTEDT fand bei Untersuchung von 10 Fällen die Zellwerte stets normal, das Eiweiß hingegen neunmal vermehrt. GÖPPERT berichtet von Erhöhung des Druckes und Vermehrung des Eiweißes.

GUILLAIN und LAROCHE fanden stets Eiweißvermehrung ohne Zellvermehrung, und gleiche Ergebnisse erhielten auch FEER und ROEMHELD. KRÖNIG erwähnt normale Zuckerwerte. Daß diesen gut einander bestätigenden Angaben verschiedener Autoren negative Befunde zu widersprechen scheinen — auch in unserem Beobachtungsgut sind normale Liquorbefunde enthalten —, ist keineswegs als Widerlegung zu deuten. Es ist zu berücksichtigen, daß die Liquorveränderungen wohl von der schwer vergleichbaren Intensität der einzelnen untersuchten Fälle abhängig sind und daß ferner der Zeitpunkt der Punktion eine wichtige Rolle spielen dürfte. Vielleicht darf hier ein Vergleich mit den von NOELL bei der Polyneuritis vom Typus GUILLAIN-BARRÉ beschriebenen Liquorverhältnissen am Platze sein. NOELL fand bei dieser Erkrankung, die im übrigen, wie später erörtert werden wird, verwandte Züge zur postdiphtherischen Polyneuritis aufweist, das Erscheinen der Eiweißvermehrung im Liquor erst einige Zeit *nach* dem Höhepunkt der klinischen Erscheinungen. Auf die Verhältnisse der diphtherischen Nervenschädigung übertragen, würde dies bedeuten, daß Patienten, die dem Höchststadium der Störung erliegen, die Eiweißvermehrung ihres Liquor cerebrospinalis nicht mehr erleben. Die postdiphtherischen Veränderungen des Liquors deuten nicht auf entzündliche, sondern rein *serös-exsudative* Prozesse hin.

Damit wäre der Überblick über die wichtigsten Einzelercheinungen der postdiphtherischen Nervenschädigung gegeben. Ihre wesentliche Grundlage im klinischen Bilde stellen die motorischen Ausfallserscheinungen dar; sie sind es, die vor allem von prognostischer Bedeutung sind. Das Krankheitsbild der diphtherischen Lähmungen beinhaltet eine lange Stufenleiter verschieden schwerer Störungen, angefangen von harmlosen Einzellähmungen bis hinauf zur voll entwickelten Polyneuritis, zur vollständigen Unterbindung der Atemfunktion. Dem Bedürfnis nach einer Unterscheidung leichterer Störungen von solchen höheren Grades trägt BEHR Rechnung, indem er die vereinzelte neurotabische Störungsform von dem aufsteigenden Typus der Lähmung unterscheidet. Das Nebeneinander der diphtherischen Lähmungen und ihre verschiedenartigen Kombinationen sind nur insofern von wirklich praktischem Belange, als sie eine Gefahr bedeuten. Wie schon oben angedeutet, stellt die größte Gefahr für den Patienten die Kombination mehrerer die Atmung direkt oder indirekt beeinträchtigender Lähmungen dar. Solche Kombinationen entstehen in der Regel nur innerhalb des Bildes der diphtherischen Polyneuritis. Weder MÜHLENKAMP noch ZISCHINSKY erwähnen innerhalb ihres großen Beobachtungsgutes Fälle von isoliertem Befallensein der Atmungsmuskeln, und auch wir konnten ein solches niemals sehen. BEHR erwähnt allerdings ein Betroffensein des Zwerchfells als Sondererscheinung. Eine andere isolierte Lähmung, die dem Leben gefährlich werden kann, beschreibt ZISCHINSKY in Form der Lähmung der Stimmbanderweiterer, die evtl. eine Indikation für eine Tracheotomie bilden kann. Der in früherer Zeit öfter erwähnte „Vagus-Herztod“ wurde in letzter Zeit, seit durch das Ekg. Reizleitungsstörungen sichergestellt werden konnten, kaum mehr genannt.

An der großen, ganz allgemein gültigen Linie festhaltend, können wir jedenfalls sagen, daß es das *komplexe Bild der diphtherischen Lähmungen*, das man als *Polyneuritis* zu bezeichnen pflegt, ist, das die Gefahr in sich birgt. Zur Um-

grenzung des Begriffes *Polyneuritis* schlagen wir vor, dann eine solche — zum Unterschied von den vereinzelt Lähmungen, den neurotabischen BEHRS — anzunehmen, *wenn bei einem Falle Störungen der Hirnnerven, der Stamm- und der Extremitätenmuskulatur gemeinsam vorliegen*. Von Interesse sind die zeitlichen Verhältnisse der Polyneuritis diphtherica, die wir in folgender Tabelle an 56 Fällen, die innerhalb unseres Beobachtungsgutes der oben gegebenen Definition entsprechen, darzulegen versuchen.

Tabelle 2. Polyneuritisbeginn und Todeseintritt.

	1-4	4-7	7-11	11-14	14-18	18-21	21-25	25-28	28-32	32-35	35-39	39-42	42-46	46-49	49-53	53-56
Beginn Geheilt	—	—	—	—	—	—	2	1	10	6	11	2	4	1	1	—
Gestorben	—	—	—	—	—	—	—	4	8	4	2	—	—	—	—	—
Tod . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2	3	7	3	1	—

Die zeitliche Verteilung des Beginnes der Lähmungserscheinungen in jenen Fällen, die unter der Form der Polyneuritis in unserem Sinne verliefen, stimmt in hohem Maße mit der Anordnung der durchschnittlichen Einzellähmungsbeginne überein. Dies stellt eine Bestätigung der These dar, daß die mehr oder weniger vereinzelt auftretenden Lähmungen nichts darstellen, was von dem umfassenden Krankheitsgeschehen der Polyneuritis geschieden werden kann; die vereinzelt Nervenstörungszeichen nach Diphtherie entsprechen eben *rudimentären Krankheitsbildern der Polyneuritis*. Lediglich die *ganz früh* auftretenden Nervenschädigungen scheinen aus dem Komplex der Polyneuritis bzw. Spätlähmung herauszuheben zu sein.

Die zeitliche *Stellung des Lähmungseinsetzens* in jenen Polyneuritisfällen, die schließlich zum *Tode* führen, ist deshalb von Interesse, weil DORNER an seinem Beobachtungsgut einen um so bedenklicheren Verlauf sah, je früher die Lähmungserscheinungen sich entwickelten. Die zeitliche Gruppierung der Polyneuritisbeginne aus unserem Material gestattet darüber auszusagen, daß man bei Störungsentwicklungen in der 5. und der ersten Hälfte der 6. Woche aus der zeitlichen Anordnung keine Voraussage ableiten kann; hingegen waren die *spät auftretenden Polyneuritiden* (Ende der 6. Woche und später) *gutartig*.

Die *tödlichen Verlaufsformen der Polyneuritis* kamen sämtlich auf Grund schwerer Schädigung der Atmungsfunktion zustande. Die Schnelligkeit des Verlaufes von der Entwicklung der Atmungslähmung bis zum Tode wurde in den meisten Fällen nicht so sehr durch eine etwaige Steigerung der Lähmung bis zu einem absoluten Grade der Atmungsfähigkeit bestimmt, als vielmehr durch die parallelgehende Schluckstörung, die Unfähigkeit, auszuhusten, und durch das Tempo der sekundär entstehenden pneumonischen Vorgänge. Das Versagen des Herzens war stets sekundär und terminal. Der zeitliche *Eintritt des Todes* lag zwischen dem 30. und 50. Krankheitstag.

Besondere Verhältnisse in der Entwicklung der postdiphtherischen Lähmungserscheinungen können am Beispiel der zeitlichen Verteilung der Gaumensegellähmungsbeginne aufgezeigt werden.

Wie aus den Zahlen ZISCHINSKY'S und aus den eigenen Beobachtungen ersichtlich ist, tritt die überwiegende Zahl von Lähmungen des weichen Gaumens innerhalb der ersten 2 Krankheitswochen auf, damit dem Typus der Früh-*lähmung*

Tabelle 3. Beginn der Lähmung des weichen Gaumens und der sog. Rezidive.

Woche	I.		II.		III.		IV.		V.		VI.		VII.		VIII.	
Tag	1-4	4-7	7-11	11-14	14-18	18-21	21-25	25-28	28-32	32-35	35-39	39-42	42-46	46-49	49-53	53-56
Nach:																
BEER . . .	9	26	23	11	4	3	6	2	5	13	8	2	1	—	1	—
ZISCHINSKY	321		52		23		28		34		9		—		—	
„Rezidive“ .	—	—	—	—	—	—	—	1	2	2	1	1	1	—	—	—

entsprechend. Die über den weiteren Krankheitsverlauf verteilten Fälle weisen zur Zeit, in der die übrigen Spätlähmungen aufzutreten pflegen und in der auch das komplexe Bild der Polyneuritis durchschnittlich einsetzt, sowohl in der Zahlenreihe ZISCHINSKY als auch besonders deutlich unter dem von uns verwerteten Beobachtungsgut eine unverkennbare Zunahme ihrer Häufigkeit auf. Diese Tatsache ist an sich für das Nacheinander der Früh- und Spätlähmung in bezug auf ein bestimmtes Erfolgsorgan bedeutungsvoll; wir erblicken darin eine Bestätigung dafür, daß die Früh- und Spätlähmungen durch Prozesse ausgelöst werden, die von der Ursache der Spätlähmungen wahrscheinlich zu unterscheiden sind.

Eine wesentliche Bedeutung hat jedoch das Vorkommen echter *Rezidive*. Nach unserem Einblick in die Literatur hat ZISCHINSKY erstmalig auf das Auftreten von echten Rezidiven diphtherischer Lähmungen im Zuge des Krankheitsverlaufes aufmerksam gemacht. Viel häufiger als die eindeutigen Rezidive, bei denen zwischen dem Aufhören der zuerst bestehenden Lähmung und dem neuen Beginn viele Tage, ja Wochen liegen, sind jene Fälle, bei denen nur Schwankungen im Ausmaße der Störung festgestellt werden können.

Als deutliches Rezidiv konnten wir ein *Wiederauftreten von Akkommodationslähmung* bei einem älteren Kinde beobachten (siehe auch ZISCHINSKY); die Störung, die beim Lesen in Erscheinung trat, entwickelte sich zuerst Ende der 4. Krankheitswoche. Nachdem das Kind dann schon wieder ohne Mühe lesen konnte, meldete es am 40. Tag neuerdings Sehstörungen, und um dieselbe Zeit war eine Zunahme bzw. ein Neuauftreten anderer Lähmungen zu beobachten.

Das Auftreten von echten Rezidiven sowie von Intensitätsschwankungen der Lähmungen im Zeitraum der Polyneuritis ist für die Erkenntnis des Wesens der postdiphtherischen Nervenstörung von großer Bedeutung. Das Vorhandensein von Rezidiven an jenen Muskeln, die in der Umgebung des lokalen Entzündungsherdens liegen, ist offenbar so zu erklären, daß die erste Lähmungswelle einem örtlichen Krankheitsgeschehen ihre Entstehung verdankt, während die im Zeitraum der Polyneuritis auftretenden Lähmungen auf eine Reaktion im Bereiche des Nervensystems beruhen. Die Erklärungsweise kann jedoch nicht angewendet werden, wenn die gestörte Funktion vom Herde der lokalen Entzündung getrennt ist, und wenn überdies *Erstlähmung gleichwie Rezidive im späteren Krankheitsverlauf liegen* (siehe Lähmungen der inneren Augenmuskulatur).

Nur bei äußerst empfindlicher Funktion und bei zugleich geringer Schädigung wird das Vorliegen mehrerer Schädigungswellen erkennbar werden. Wenn eine wesentliche Beeinträchtigung der nervösen Substanz vorliegt, so wird das geschädigte Erfolgsorgan, z. B. die unteren Extremitäten, an sich so lange ausfallen, daß eine neue Beeinträchtigung mit dem schon bestehenden Schaden schwimmt. Wenn die Störung der Funktion wenig Beschwerden macht, und

sie vom Patienten nicht vermißt wird, wenn ihr Wiederablaufen sich nicht selbsttätig eindrucksvoll signalisiert, dann können Rezidive nur schwer erkannt werden. Der Sonderfall der Akkommodationslähmung erscheint danach eine begründete Ausnahme darzustellen. Die Zahl der Beobachtungen von Akkommodationslähmungsrezidiven wird bei eindringlicher Aufmerksamkeit wohl zunehmen.

Soweit Angaben über *Dauer* und *Verlauf der Lähmungen* vorliegen, sind sie nicht sehr ausführlich. Das Ende eines Schädigungszustandes zu fixieren, der sich meist ganz allmählich zurückbildet, ist an sich recht schwierig; dazu kommt im Falle der postdiphtherischen Lähmung, z. B. der unteren Extremitäten, daß sich oft eine beträchtliche Inaktivitätsatrophie entwickelt, deren Vorhandensein die Funktionsfähigkeit nur schwer beurteilen läßt.

Die Angabe MÜHLENKAMPS, daß *Augenmuskellähmungen* durchschnittlich 3 bis 6 Tage dauern, konnten wir in einigen Fällen von Störung der inneren Augenmuskulatur bestätigt sehen; die Abducensparese unseres Beobachtungsgutes dauerten länger an. Bezüglich der Zwerchfelllähmung berichtet MÜHLENKAMP von einer Dauer von 2—3 Tagen. Zahlreichere und ziemlich übereinstimmende Angaben finden sich im Falle der *Gaumenparese*; HEUBNER spricht von einer annähernden Dauer von 14 Tagen, FEER von 2—4 Wochen und ZISCHINSKY von einigen Wochen. Die wenigen Angaben über die Dauer von Einzellähmungen sind entsprechend der obengegebenen Voraussetzung etwas vage; aber auch die Aussagen über die Dauer der Polyneuritis können aus denselben Gründen nicht anders sein. Eine *Zunahme* der Lähmungszeichen der Polyneuritis jenseits des 60. Krankheitstages ist ungewöhnlich. Die volle *Wiederherstellung* der Funktion ist bei den schweren Krankheitsbildern meist auch nach 10 Wochen noch nicht erfolgt; wir sahen eine graduelle Minderleistungsfähigkeit in einigen seltenen Fällen auch noch nach 3—4 Monaten bestehen. In mittelschweren Fällen ist dagegen schon nach 8—10 Wochen kein Restzeichen der Lähmungen mehr zu finden.

Der typische *Endzustand nach diphtherischen Nervenschädigungen* ist die *vollständige Wiedererlangung der Funktion*. Das vollkommene Fehlen von Zeichen einer bleibenden Schädigung, das Freisein der Krankheitsbilder von Anhaltspunkten einer Zerstörung oder Vernichtung nervöser Systeme ist *das* charakteristische Bild nach diphtherischer Polyneuritis. So schwer die Störungen auch im Einzelfalle mehr oder minder lange andauerten, ihre Grundlage ist offenbar nur ein funktionelles Versagen. Es scheint unbedingt geboten, in allen jenen Fällen, in denen eine extrem lange Dauer von Lähmungszeichen vorliegt, oder in denen gar ein *dauernder Funktionsverlust* anzunehmen ist, an eine *von Diphtherie zu trennende Erkrankung* zu denken.

*Differentialdiagnostisch* ist zunächst eine poliomyelitische Erkrankung auszuschließen, wobei die Veränderungen des Liquor wertvolle Hinweise gewähren; ferner — neben der schon erwähnten Serumpolyneuritis — der gesamte übrige Komplex der Polyneuritis.

Die Stellung der postdiphtherischen Lähmungen innerhalb des Krankheitsgeschehens läßt keinen Zweifel darüber aufkommen, daß diese tatsächlich durch eine spezifische Diphtherieeinwirkung ausgelöst werden. Es scheinen jedoch Reaktionen, die den durch das Diphtheriegift ausgelösten *ähnlich* sind, auch anderweitig vorzukommen. Im Rahmen des allgemeinen Begriffes der *Poly-*

*neuritis* grenzen sich jene Formen ab, die durch das GUILLAIN-BARRÉsche Syndrom charakterisiert sind. Die in Rede stehende Neuritis ist gekennzeichnet durch „motorische Störungen, Verschwinden der Sehnenreflexe mit Erhaltenbleiben der Hautreflexe, Parästhesien mit leichten objektiven Sensibilitätsstörungen, Muskeldruckschmerz, . . . sehr bemerkenswerte Eiweißvermehrung im Liquor ohne Vermehrung der Zellen — dissociation albumino-cytologique“ (MIRUS). Abgesehen von der Erwähnung des Muskeldruckschmerzes, sehen wir uns Symptomen gegenüber, die in gleicher Weise im klinischen Bild der diphtherischen Nervenschädigung vorzufinden sind. Mit den oben ersichtlichen Parallelen ist die Reihe der übereinstimmenden Einzelheiten zwischen der Polyneuritis GUILLAIN-BARRÉ und der Polyneuritis diphtherica keineswegs zu Ende. Neben dem bestätigenden Hinweis, daß die objektiv nachweisbaren Sensibilitätsausfälle neben den motorischen Störungen keine Rolle spielen, berichtet NOELL von einem *Fehlen von Temperaturerhöhungen* im zeitlichen Umkreis der Lähmungen. Dem Auftreten der GUILLAIN-BARRÉschen oder „entzündlichen“ Polyneuritis gehen verschiedenartige Erkrankungen voraus (NOELL) — z. B. gastrointestinale Erkrankungen und Störungen im Bereiche der oberen Luftwege —, die durch ein *freies Intervall von dem Auftreten der ersten neurologischen Symptome getrennt sind*. Schließlich gehört es zum Wesen dieser Erkrankung, daß in jenen Fällen, die nicht tödlich enden, die *Lähmungen sich bis zur vollständigen Wiederherstellung der Funktion zurückbilden*. Das klinische Bild der diphtherischen Polyneuritis ist damit dem GUILLAIN-BARRÉschen Syndrom sehr weitgehend verwandt. Es erscheint naheliegend, daß der Ähnlichkeit der Symptombilder eine solche des tieferen pathologischen Geschehens in beiden Fällen entspricht. NOELL kommt bei Erwägungen über das Wesen der Polyneuritis GUILLAIN-BARRÉ zu dem Schlusse, daß „Beginn und Verlauf . . . vermuten lassen, daß sich klinisch nur etwa manifestiert, was prozeßhaft schon eine gewisse Zeit zuvor in Entwicklung begriffen war“. Die diphtherische Polyneuritis ist offenbar ihrer letzten Ursache, der Diphtheriegifteinwirkung nach, etwas Spezifisches; die durch das Diphtheriegift ausgelöste *Krankheitsreaktion* kann möglicherweise auch im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten.

*Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse:* Das Krankheitsbild der postdiphtherischen Nervenschädigung wird von *Störungen von seiten der motorischen Nerven beherrscht*. Beeinträchtigungen der sensiblen Nerven sind selten festzustellen, die Symptome sind meist geringfügig. Die großen Sinnesnerven — Geruch, Gesicht, Gehör — bleiben frei. Die Lähmungen im Bereich der *Rückenmarksnerven* sind gewöhnlich *ebenmäßig-symmetrisch*, während Störungen der *Hirnnerven oft einseitig* — Abducens, Facialis — sind. *Frühlähmungen* werden in der Nähe des lokalen Entzündungsherdens beobachtet; für den Fall der Rachendiphtherie stellt die Lähmung des weichen Gaumens *die* Frühlähmung dar. Die Frühlähmungen treten als Begleiterscheinung der lokalen Entzündung auf oder in deren unmittelbarer Folge. Die Spätlähmungen haben eine durchschnittliche Inkubationszeit von 4—5 Wochen. Umfassendes Befallenwerden des Gebiets der Hirnnerven, von Rumpf und Gliedmaßen kann als *Polyneuritis diphtherica* bezeichnet werden. Die im selben Zeitraum sich entwickelnden *vereinzelt* Lähmungen — kombiniert oder solitär — sind als *rudimentäre Formen* der diphtherischen Polyneuritis aufzufassen. Es besteht gewöhnlich keine Druck-

empfindlichkeit der Nervenstämme. Die Entwicklung der Lähmungen ist in der Regel nicht von Fieber begleitet; dagegen gehen fallweise den Lähmungen verschiedene Symptome voraus, die als Reizerscheinungen gedeutet werden. Während der Polyneuritis weist der Liquor oft Eiweißvermehrung und Druckerhöhung, jedoch keine entzündlichen Zeichen auf. Die Lähmungen können sich innerhalb weniger Tage restlos zurückbilden. Auch wenn die Störungen erst nach verhältnismäßig langer Zeit zurückgehen, schwinden sie vollkommen.

Es liegen einige Beobachtungen vor, die das Bestehen von Rezidiven innerhalb des Komplexes der Spätlähmungen betreffen. Im Falle der Gaumenlähmung handelt es sich um Aufeinanderfolgen von Früh- und Späterscheinungen, wobei im Falle der Rachendiphtherie die Entstehungsursache der Frühlähmung des Gaumens wegen der lokalen mechanischen Einwirkung der Entzündung von der der Spätlähmung verschieden sein dürfte. In unserem Falle von Akkommodationslähmung haben die Primärlähmungen und die Rezidive dagegen sicherlich dieselbe Ursache.

## II. Die pathologische Anatomie der diphtherischen Nervenschädigung.

Als die spezifische Stellung der postdiphtherischen Nervenstörung erkannt und die Symptomatologie durch klinische Arbeiten dargelegt war, folgten bald Anstrengungen der pathologischen Anatomen, die die Aufdeckung der geweblichen Veränderungen zum Ziele hatten, welche die Grundlage der Störung bilden. Die Ergebnisse dieser Arbeiten haben die Untersucher kaum sehr befriedigt. Man kann als Leitsatz über das Kapitel der pathologisch-anatomischen Forschung auf dem Gebiete der diphtherischen Nervenschädigung am besten die Worte GÖPPERTS setzen: „Der anatomische Befund steht in keinem Verhältnis zur Ausdehnung der klinischen Erscheinungen.“ Die verhältnismäßige Geringfügigkeit der aufdeckbaren anatomischen Veränderungen sowie die Schwierigkeiten ihrer Deutung haben dahin geführt, daß die Zahl der eingehenden Untersuchungen eine ziemlich geringe geblieben ist.

Mit Rücksicht auf das klinische Krankheitsbild, das durch die Form der schlaffen Lähmung gekennzeichnet ist, galt die Aufmerksamkeit der Forscher in erster Linie den *motorischen Vorderhornzellen* des Rückenmarkes. BAGINSKY glaubte, nach Diphtherie „Kernverlust und Nekrose“ im Bereich der Vorderhörner gesehen zu haben. In etwas milderem Sinne äußerten sich MEYER sowie SABOLOTNOFF; sie berichteten von „schweren Zellveränderungen“ im Bereiche der Vorderhörner. Diese Befunde stehen jedoch einer Mehrzahl von Untersuchungen gegenüber, in denen wesentliche formale Veränderungen der Vorderhornzellen abgelehnt werden. MAYER fand bei einer eingehenden histologischen Untersuchung die motorischen Vorderhornzellen erhalten; auch HEUBNER traf lediglich solche Vorderhornzellen an, deren „NISSL-Körperchen eine tadellose Färbung“ aufwiesen. Andere Autoren beobachteten als einzige, jedoch keineswegs konstante Veränderung der Vorderhornzellen gleichwie an den Ganglienzellen überhaupt, verschieden starke *Degeneration*. BEER kommt zu dem Schlusse, daß „echte degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen sehr selten zu sein scheinen“. GÖPPERT erwähnt ebenso wie HECHST Degeneration der Ganglienzellen; in der weiter zurückliegenden Untersuchung von PREISZ ist von „Atrophie“ der Vorderhornzellen die Rede. Die Formveränderungen der Vorder-

hornzellen, wie der Nervenzellen überhaupt, können demnach als gering bezeichnet werden.

Die Frage, ob die peripheren Nerven bei Diphtherie „eine ascendierende Neuritis am Orte der Infektion“ aufweisen oder „sekundär nach Schädigung ihrer Ursprungszellen“ entarten (ERNST), ist nicht zu beantworten. Das Vorhandensein gewisser formaler Veränderungen an den peripheren Nerven wird jedoch von verschiedenen Untersuchern mit einer gewissen Gleichmäßigkeit beschrieben. MAYER fand eine „parenchymatöse Neuritis“, deren Heftigkeit in umgekehrtem Verhältnis zum Kaliber der betroffenen Nerven stand; derselbe Autor sah besonders die Myelinhüllen verändert. In ähnlichem Sinne lauten die Aussagen BATTENS, der Degeneration der Myelinhüllen an motorischen und sensiblen Nerven feststellte. GÖPPERT berichtet von degenerativen Veränderungen der Achsenzylinder, MEYER vom Zerfall der Achsenzylinder und Wucherung interstitieller Elemente; derselbe Autor gibt an, derartige Veränderungen von den peripheren Endästen bis zum zentralen Ende ziemlich gleichmäßig über die Nerven verteilt angetroffen zu haben. HECHST nennt die Beteiligung der peripheren Nerven im Gesamtbilde der Veränderungen verhältnismäßig gering; es fiel HECHST auf, daß in Fällen, in denen im Bereiche eines Nerven deutliche klinische Symptome bestanden, die anatomischen Befunde gering sein können und andererseits deutliche histologische Zeichen in Fällen vorliegen können, die keine besonderen klinischen Merkmale darboten. Von Bedeutung ist endlich noch die Beobachtung von sog. „Körnchenzellen“ in der Nähe des Myelinscheidenzerfalles (MAYER).

Die histologischen Bilder der peripheren Nerven nach Diphtherie zeigen somit Veränderungen, die besonders deutlich im Markscheidenbereich lokalisiert sind. Ein Zusammenhang zwischen den nachweisbaren Formveränderungen und der Funktion der betreffenden Nerven ist nicht sicherzustellen.

Eine besonders hervortretende Umwandlung der *Spinalganglien* und der Hinterwurzeln behauptet KRÖNIG. MAYER sah sowohl an den hinteren wie auch an den Vorderwurzeln Zeichen einer „parenchymatösen Neuritis“; er fand jedoch die Spinalganglienzellen selbst *ohne* Veränderung. Die Zeichen der Degeneration setzten erst von dem Punkte aus ein, an dem die Fasern *markhaltig* wurden. HECHST beobachtete an den Spinalganglien und Hinterwurzeln Veränderungen rein degenerativer Natur; seine Feststellung, daß „das Maß der Markscheiden-degeneration bei weitem den Grad der Affektion der Spinalganglien übertrifft“, stimmt ausgezeichnet mit den Befunden MAYERS überein.

Im Bereiche des *Rückenmarkes* finden sich nach Diphtherie sowohl an den Hirnhäuten wie innerhalb der Nervensubstanz pathologische Gewebsumwandlungen. An den Rückenmarkshüllen beobachtete HECHST verschiedentlich rein lymphocytäre Infiltrate, welche auch von WALTER beschrieben werden. Im Inneren des Rückenmarkes konnte MAYER wohl vielfach Formänderungen der Ganglienzellen erkennen, die er als Degenerationszeichen deutete, er weist jedoch besonders darauf hin, alles vermißt zu haben, was als entzündlich angesprochen werden könnte. Im ganzen genommen hatte MAYER den Eindruck, daß die Zahl der degenerierten Rückenmarkszellen in keiner Beziehung zu den Veränderungen der peripheren Nerven stünde. HECHST berichtet von *umschriebenen Entmarkungs-herden* innerhalb der Rückenmarkssubstanz, über denen die Meningen keine be-

sonderen Veränderungen zeigten. Die Herde wiesen die Zeichen lipoiden Abbaues auf — freiliegende Lipoidtröpfchen, ferner Lipoidteilchen, die schon in den sog. „Körnchen“zellen gespeichert, also bereits im Abtransport begriffen waren und schließlich Lipoideinlagerungen an den Wandungen der Gefäße. In solchen Herden konnte HECHST Neurofibrillen unverseht erkennen; das umgebende Gliagewebe zeigt *keine* entzündlichen Zeichen. Ferner beobachtete HECHST innerhalb der Fasersysteme strangweise Degenerationen; diese lagen vorwiegend im Bereiche des Brust- und Halsmarkes und betrafen dort die GOLLSchen Stränge. Auch PREISZ beschrieb Veränderungen im Faserareal der GOLLSchen Stränge. Das Befallensein der GOLLSchen Stränge und die Veränderungen der Hinterwurzeln, die ähnliche Zeichen an den Vorderwurzeln an Deutlichkeit übertreffen (HECHST), können nicht gut zur Nervenfunktion in Beziehung gesetzt werden, denn dem klinischen Krankheitsbild fehlen Symptome von besonderer sensibler Beteiligung, die man auf Grund obiger anatomischer Veränderungen erwarten würde.

TRÖMMER und JAKOB fanden bei einem Diphtheriefall im Bereich der *Medulla oblongata* entzündliche Erscheinungen in Form von Infiltraten, welche aus Rund- und Plasmazellen zusammengesetzt waren. Die Auffassung, daß Prozesse entzündlicher Natur im Bereiche des Zentralnervensystems als spezifische Folgeerscheinungen der Diphtherie gedeutet werden können, ist bei anderen Autoren nicht verbreitet. MAYER fand die Kerne der *Medulla oblongata* und der Brücke nur ganz spärlich verändert; HECHST sagt ausdrücklich, daß die Kerne der Hirnnerven auch dann, wenn eine schwere Beeinträchtigung der Funktion klinisch vorlag, ohne wesentliche Veränderungen waren.

Im Bereiche des *Gehirns* wurde öfters im Gefolge der Diphtherie auf „kapillare Dilatation“, „perivasculäres Ödem sowie auf Hämorrhagien“ (BEHR) verwiesen. Nach HECHST entstehen derartige Formveränderungen offenbar prä mortal; die sog. Erbleichungsherde im Gehirn entwickeln sich nach demselben Untersucher als Folgen der prä mortalen Herzschwäche und der dadurch bedingten schlechten Durchblutung. Eine besondere Beteiligung mancher Stammganglien — z. B. des Streifenkörpers (Globus) — ist nicht sichergestellt. Die Hirnrindensubstanz zeigt höchstens spärlichste pathologische Erscheinungen (HECHST).

Die Zusammenfassung der pathologischen Gewebsveränderungen nach Diphtherie im Bereich des Zentralnervensystems zeigt zunächst, daß die *Ganglienzellen* keine schweren Umwandlungen aufweisen. Die nachweisbaren Abweichungen der Zelleiber von der Norm übersteigen den Grad der Degeneration nicht; vielfach sind die Ganglienzellen ganz unverändert. Insbesondere ist eine über das Maß der durchschnittlichen Veränderung hinausgehende Beeinträchtigung der Ganglienzellen der motorischen Vorderhornzentren nicht vorhanden.

Die *peripheren Nerven* zeigen oft Veränderungen ihrer *Markscheiden*. Der histologisch feststellbare Grad krankhafter Umwandlungen an den peripheren Nerven steht manchmal in einem Gegensatz zu den beobachteten klinischen Ausfallerscheinungen.

Die postdiphtherischen Veränderungen an den *Spinalganglien* und den Wurzeln der *Rückenmarksnerven* sind vorwiegend an den markhaltigen Fasern zu sehen; die betreffenden Veränderungen treten im Bezirke der hinteren Wurzel deutlicher hervor als an der vorderen Wurzel.

Innerhalb des *Rückenmarkes* fehlen echte entzündliche Erscheinungen. Man findet hier ein Befallensein der Marksubstanz in Form von umschriebenen Aufhellungsherden sowie vereinzelt Strangdegenerationen. Im Bereiche der Herde konnte ein Intaktbleiben der Struktur der leitenden Nervelemente beobachtet werden (HECHST). Im Bereich der umschriebenen Herde des Rückenmarkes finden sich die Merkmale des *Abbaues der lipoiden Substanz* in verschieden weit fortgeschrittenen Stadien.

Die Ursprungszellen der *Hirnnerven* sowie die *Stammganglien* und die *Hirnrinde* sind kaum verändert.

Die vorliegenden pathologisch-anatomischen Veränderungen können, sofern sie nicht als sekundäre trophische Störungen infolge Nervenzellschädigung anzusehen sind, nach HECHST als eine *Lecitholyse* im Gefolge der direkten Diphtheriegifteinwirkung aufgefaßt werden.

### III. Theorie und Zusammenfassung.

Die Vorstellungen über die Auslösung der Entstehung der postdiphtherischen Lähmungen sind einheitlich. Die Annahme, daß die Lähmungen als Folgen der spezifischen Diphtheriegiftwirkung anzusehen sind, ist allgemein anerkannt; sie wird bestätigt durch Beobachtungen, die anlässlich eines Falles von versehentlicher Verabreichung von Diphtherietoxin an Stelle von antitoxischem Serum an Kinder (JAKOWLEWA) gemacht werden konnten und durch die Ergebnisse des Tierversuches (PRIGGE).

Die anatomischen Befunde bei Fällen, die infolge der postdiphtherischen Lähmung verlorengehen, zeigen eine ziemlich weitläufige Verteilung von geringen Formveränderungen über große Bezirke des Nervensystems. Die spärlichsten Anzeichen bietet das Gehirn; aber auch am Rückenmark, an den Wurzeln der Spinalnerven und an den peripheren Nerven weisen nur verhältnismäßig geringfügige Abweichungen von der Norm auf eine schädigende Einwirkung innerhalb dieser Bereiche hin. Ursprünglich bestand unter den Autoren eine Gruppe, die strikt für einen zentralen Sitz des diphtherischen Schadens eintrat (z. B. REMAK, ERB), während ein anderer Teil der Beobachter (z. B. VULPIAN) eine rein periphere Schädigung annahm. Nachdem schon CHARCOT eine vermittelnde Stellung einnahm, kam PREISZ auf Grund seiner histologischen Befunde zu dem Ergebnis, daß gleichzeitig eine Beeinträchtigung von peripheren und zentralen Nervenanteilen vorliege. Ein anderer Forscher, der Untersuchungen durchführte — MAYER —, hatte gleichfalls den Eindruck, daß die „Verbreitung der Veränderungen“ darauf zurückgeführt werden müsse, „daß der diphtherische Infektionsstoff an verschiedenen Punkten des Nervensystems einzuwirken vermag“. Immerhin wird auch in den neueren Arbeiten noch hin und wieder die Frage einer vorwiegend peripheren oder zentralen Genese der Diphtherielähmungen aufgerollt. TAYLOR mutmaßt mit Rücksicht auf klinische Wahrnehmungen — Symmetrie der Gliedmaßenlähmungen — eine zentrale Einwirkung als Lähmungsursache und BARABAS kommt zu demselben Schlusse im Gefolge mehrerer Beobachtungen von dissoziierten Sensibilitätsstörungen. GUILLAIN und LAROCHE untersuchten die bei postdiphtherischen Lähmungen bestehenden Veränderungen des Liquor cerebrospinalis und folgerten im Hinblick auf eine bestehende Druck-

erhöhung und Eiweißvermehrung, daß eine Erkrankung des zentralen und nicht des peripheren Nervensystems vorliege.

In einem anderen Sinne äußert sich BEHR mit der Aussage: „Jedenfalls stehen die peripheren Auswirkungen des Toxins im Vordergrund.“ KOLLE urteilt, daß es sich bei der Entstehung der postdiphtherischen Nervenschädigung „um eine Wirkung des Diphtherietoxins auf die peripheren Nerven, und zwar höchstwahrscheinlich auf deren Endigungen handle“. KRÖNIG u. a. vermuteten wegen der Veränderungen im Bereiche der hinteren Wurzeln, daß sich dort der besondere Einwirkungsort des Diphtherietoxins befinde; an jenen Stellen, die wegen des Aufhörens des vollen Schutzes durch die Hirnhäute gefährdet seien, soll das Gift eindringen und von hier aus einen auf- und absteigenden Prozeß auslösen. — Im Tierversuch konnten RAMON und seine Mitarbeiter in den Gehirnteilen kein Toxin nachweisen, was offenbar gegen eine zentrale Giftnagerung und -wirkung sprechen soll.

Wenn auch die Erörterung der Frage nach dem *Toxinwirkungsort* noch im Gange erscheint, so zeigt jedenfalls der Überblick doch deutlich, daß sowohl zentrale als auch periphere Zeichen von Formveränderung bestehen, deren Bedeutung für die Funktionsstörung aber ungeklärt ist.

Dem *Verlauf des Weges*, den das diphtherische Gift vom Eindringungs- bis zum Erfolgort zurücklegt, galten seit langem zahlreiche gedankliche und experimentelle Bemühungen. Seit der Beobachtung TROUSSEAUS, daß im allgemeinen jene Lähmungen, die dem lokalen diphtherischen Entzündungsherde näher liegen, früher eintreten als die Störungen entfernter liegender Bezirke, wurden alle Überlegungen lange Zeit durch diese Erkenntnis beherrscht. Man stellte und stellt sich auch heute vor, daß das Diphtheriegift entlang der peripheren Nerven, in den „perineuralen Lymphscheiden“, fortwandert, bis es seinen zentralwärts gelegenen Erfolgort erreicht; dies sei um so früher der Fall, je kürzer der zurückzulegende Weg ist. BOKAY gibt einen der eben besprochenen Vorstellung gemäßen Hinweis, indem er schreibt: „... sprechen ... alle experimentellen wie klinischen Angaben in dem Sinne, daß es der Weg längs des peripheren Nerven ist, durch welchen das Gift hinaufwandert.“ Als Bestätigung der TROUSSEAUSschen Beobachtung und ihrer Folgerungen wird das frühe Auftreten von Lähmungen in der Umgebung von Herden von Hautdiphtherie angeführt; ja es finden sich sogar Hinweise, in denen das lokale Moment bei der Entstehung der postdiphtherischen Lähmungen so weit in den Vordergrund geschoben wird, daß man bei halbseitig entwickelter Rachendiphtherie eine analoge halbseitige Entwicklung der Lähmungen gesehen haben will (ROGER, AUBERTIN, BABONNEIX).

Die strenge Fortwanderungstheorie des Diphtheriegiftes hat in letzter Zeit an Ansehen eingebüßt; auch BOKAY muß einräumen, daß im Tierversuch gezeigt werden konnte, daß „auch auf dem Blutwege das Gift in das Zentralnervensystem gelangen kann“. BEHR kommt zu dem Schlusse, man müsse im Falle der generalisierten Lähmung die „Ausbreitung des Toxins auf dem Blutwege“ annehmen. Gegen ein Eindringen des Diphtheriegiftes in das Zentralnervensystem vom Blutkreislauf aus machte man geltend, daß es kaum wahrscheinlich sei, daß das Gift die Bluthirn- bzw. Blutliquorschranke passieren könne. KRÖNIG bemerkt hierzu, daß die Diphtherietoxine „im Anfange der Erkrankung, wo die Permeabilität der Blutliquorschranke gelockert ist, mit Leichtigkeit und

in großer Menge in den Liquor Eingang“ fänden. WALSHE bezieht den Standpunkt, daß die „generalisierten“ Lähmungen auf dem Blutwege zustande kommen. Abgesehen von den „lokalen“ und „generalisierten“ Lähmungen, nimmt WALSHE noch solche Lähmungen an, deren Entstehung durch eine besondere Affinität des Diphtheriegiftes zu bestimmten nervösen Zentren zustande kommt, z. B. eine Akkommodationslähmung nach einer Hautdiphtherie.

Überlegungen über die Ausbreitungsform des Diphtheriegiftes im Bereiche des Zentralnervensystems können nur in unmittelbarem Zusammenhange mit den Erkenntnissen angestellt werden, die wir bezüglich der passiven und aktiven Abwehr des Diphtherietoxins im Hinblick auf die Lähmungen besitzen. Zur Zeit des klinischen Erkennbarwerdens der diphtherischen Nervenschädigung sind die Bestände des Körpers an Antitoxin in vielen Fällen ganz beträchtlich. GENGOU (siehe RUELE) konnte übernormale Antitoxinmengen im betreffenden Zeitpunkt feststellen; auch ZOELCH fand bei einem Teil seiner Fälle Antitoxin. Die Untersuchungen KLEINSCHMIDTS ergaben, daß die Hälfte der Fälle über genügende Antitoxinmengen verfügten. Als eine Bestätigung für die günstige Abwehrlage des Organismus in der fraglichen Zeit ist ferner der Bericht RAMONS und seiner Mitarbeiter zu werten, daß zu dieser Zeit die SCHICK-Probe regelmäßig negativ zu werden pflegt.

Unter diesen Umständen können die Voraussetzungen für eine Behandlung der postdiphtherischen Lähmungen mit antitoxischem Serum am besten durch den Satz KLEINSCHMIDTS gekennzeichnet werden, daß es „für bedeutungslos gelten kann, wenn bei beginnender Lähmung erneut Serum zugeführt wird, da ein ausreichender Antitoxinbestand die Entwicklung schwerster, multipler Lähmungen nicht aufzuhalten vermag“. In Übereinstimmung dazu steht die Feststellung BEHRs, daß das Serum wohl prophylaktisch wirksam ist, daß aber bei bestehenden Diphtherielähmungen ein therapeutischer Erfolg des Serums nicht zu erwarten sei. Nachdem das per Injektion verabreichte Antitoxin „die Bluthirnschranke gar nicht oder erst verhältnismäßig spät . . . überschreitet“, schließt ZOELCH, daß es gegen *zentralbedingte Schäden* unwirksam sei. Das Toxin müsse vom Antitoxin unschädlich gemacht werden, bevor es den Erfolgsort erreicht (BOKAY). Nach FRIEDEMANN soll allerdings die Bluthirnschranke unter dem Einfluß von Toxin für Antitoxin durchgängig werden, also auch zentralangreifendes, noch nicht angelagertes Toxin durch eingebrachtes Serumantitoxin erfaßt werden können. Es erscheint nicht bewiesen, daß eine intralumbale Zuführung des Serums von besserer Wirkung auf die Lähmungen sei als ein in üblicher Form verabreichtes (BOKAY). ZOELCH gibt an, daß im Gegensatz zu den Spätlähmungen die Früh lähmungen durch therapeutische Verabreichung hoher Serumdosen günstig zu beeinflussen seien. Im Hinblick auf einige bezüglich der Serumtherapie der Lähmungen günstig lautende Stimmen — z. B. COMBY, WOLFF —, mahnt v. BORMANN, mit einer endgültigen Ablehnung der therapeutischen Serumverabreichung vorsichtig zu sein.

Eine Überprüfung der *prophylaktischen* Serumwirkung auf die Lähmungen führte ROLLESTON durch; sie ergab, daß die in einem späteren Zeitpunkt des Diphtheriekrankheitsverlaufes behandelten Patienten Lähmungen in einem höheren Prozentsatz aufweisen als die früh injizierten. MÜHLENKAMP kommt nach statistischem Überblick über ein großes Beobachtungsgut zu dem Ergebnis,

daß ein Zusammenhang zwischen der Serumtherapie und den Zahlenverhältnissen der diphtherischen Paresen nicht nachzuweisen sei. Im Gegensatz zu den Ergebnissen ROLLESTONS steht ferner die Annahme von BOKAY, daß manche rechtzeitig mit Serum behandelte Patienten auf Grund der Auswirkungen dieser Behandlung erst befähigt werden, die Lähmungen zu erleben, während sie ohne dieselbe früher der Diphtherie erliegen würden. Dieser Gedankengang erinnert an die seinerzeit von SIMMONDS und RUMPEL geäußerte Vermutung, daß nach Serumbehandlung ein Teil der Patienten die eigentlichen Herzerscheinungen erlebe, der sonst schon den akuten Erscheinungen erlegen wäre. Die Voraussetzung BOKAYS würde unter den *Frühinjizierten* eine verhältnismäßig *hohe* Prozentzahl von Lähmungen erwarten lassen.

Abschließend kann die Frage einer Einflußnahme auf die postdiphtherische Nervenschädigung durch antitoxisches Serum dahin beantwortet werden, daß eine spezifisch-*therapeutische* Beeinflussung der diphtherischen Polyneuritis bzw. der Spätlähmungen nicht erwartet werden kann; *dagegen* liegen bezüglich der *prophylaktischen* Serumwirkung auf die Lähmungen *zahlreiche positive Aussagen* vor, die mit den theoretischen Vorstellungen übereinstimmen.

Das diphtherische Gift, das im weiteren Verlaufe zur Entwicklung der Lähmungen Anlaß gibt, dringt im Zeitraum der akuten Diphtherieerkrankung in den Organismus ein. Nach dem Entstehen eines Antitoxinspiegels in den Körperflüssigkeiten — zunächst auf Grund der passiven Übertragung durch die Injektion, später infolge der Produktion im Körper selbst — ist eine weitere Toxinzufuhr nicht mehr vorstellbar.

Zwischen dem Zeitpunkt der letzten möglichen Giftzufuhr und dem durchschnittlichen Ausbruch der Lähmungen — sowie der eigentlichen Myokardschädigung — liegt eine erscheinungsfreie Zeit, die als *Inkubationszeit* bezeichnet werden kann. Der im Falle der diphtherischen Nervenschädigung *annähernd vier Wochen* währende Inkubationszeitraum wird sowohl von BEHR als auch von ZISCHINSKY für „unverständlich“ gehalten. EHRLICH glaubte, eine Erklärung dieses präparalytischen Intervalles durch die Annahme eines besonderen Giftes, des *Toxon*, gefunden zu haben, dem er eine spezifisch *verzögerte, neurotrope Wirkungsweise* zuschrieb. Seitdem jedoch PRIGGE im Tierversuch zeigen konnte, daß durch wiederholte Injektion kleiner Normal-Diphtherietoxin-Dosen das Symptombild der Nervenschädigung zuverlässig hervorgerufen werden kann, ist die Annahme des Bestehens einer Toxinvariation „Toxon“ überflüssig geworden. Das Bestehen der Lähmungsinkubation wurde von manchen Autoren mit der Hypothese des Fortwanderns des Diphtheriegiftes entlang der perineuralen Lymphscheiden in Beziehung gebracht (z. B. FRIEDEMANN). BOKAY äußerte die Vermutung, daß das „Einsetzen der Lähmungen“ gleichsam das „Signal der Ankunft des Toxins in den Zentren“ sein könnte. Es bedarf kaum des Hinweises, daß diese Vermutung BOKAYS die Voraussetzung enthält, daß das Diphtheriegift auf das Nervensystem eine rein zentrale Wirkungsweise besitzt, denn nur in diesem Falle bliebe die Peripherie so lange ungestört, bis das Gift die Zentren erreicht. Gegen die Hypothese der Giftwanderung entlang der peripheren Nerven spricht, daß nicht immer die auf dem kürzesten Nervenwege vom lokalen Krankheitsherd aus erreichbaren Zentren die ersten Schädigungen erkennen lassen; Abweichungen von der TROUSSEAU'schen *Regel* kommen vor (siehe auch ZI-

SCHINSKY). Hierzu kommt, daß das häufige Bestehen positiver Antitoxinverhältnisse zur Zeit der Lähmungen ohne Zweifel eine wesentliche Schwierigkeit für die Annahme einer Toxinwanderung bedeutet. Während der wochenlangen Frist von der Beendigung der Toxinzufuhr bis zum Beginne der Lähmungen müßte das Toxin der Wirkung des Gegengiftes fortgesetzt entgehen. Vor allem im Bereiche der Nerven größeren Querschnittes, also der zentraleren Abschnitte des Nervenverlaufes, treten vom umgebenden Bindegewebe durch das Perineurium hindurch bindegewebige, *gefäßführende Septen* in das Nerveninnere ein und bilden das zwischen den einzelnen Nervenfasern liegende Endoneurium (SCHAFFER). Es ist kaum zu bezweifeln, daß die Gewebsflüssigkeit der Nerven auf dem *Wege* dieser *zuführenden Gefäße des Endoneuriums* unter den *Einfluß der allgemeinen Abwehrlage* des Organismus gelangen kann. Es ist von diesem Standpunkt aus betrachtet, nur schwer zu verstehen, daß sich freies Toxin noch Wochen nach der Einbringung des antitoxischen Serums im Bereiche der Nerven unversehrt erhalten soll.

Eine weitere Annahme, die das späte Auftreten der Lähmungen verständlich machen soll, ist die von KRÖNIG u. a. geäußerte Ansicht, daß von *virulenten Bacillenstämmen*, die sich nach Ablauf der lokalen Reaktion auf den betreffenden Herdumgebungen, z. B. der Mundschleimhaut, erhalten, zur Zeit des Rekonvaleszenzstadiums *neuerliche Toxinschübe* ausgehen könnten, die die Lähmungen auslösen sollen. Die zum Nervensystem führenden Wege müssen jedoch in jenen Fällen, in denen der Antitoxinnachweis gelingt, als für das Diphtheriegift gesperrt angesehen werden, womit gleichzeitig ein Transport des Giftes unmöglich erscheint. Ferner wurde eine *Abspaltung von anfänglich gebundenem Toxin* im Verlauf der Rekonvaleszenz für die Auslösung der Lähmungen verantwortlich gemacht. Auch in diesem Falle ist die Zufuhr solchen Giftstoffes von außen her in das Zentralnervensystem nicht anzunehmen; wenn jedoch eine Abspaltung von Toxin, das innerhalb der Nervensubstanz gebunden wurde, in Rechnung gezogen wird, dann erscheint es nicht verständlich, warum die schädigende Giftwirkung nicht schon im Zeitpunkt der Anlagerung von dem freien Toxin ausgelöst wurde. Wenn es eine direkte Giftwirkung auf das Nervensystem gäbe, dann müßte sie wohl auch primär schon wahrnehmbar werden.

HANSEN versuchte durch fortlaufende Seruminjektionen — bis in die 8. Woche der Rekonvaleszenz hinein — einen dauernd hohen Antitoxinspiegel zu gewährleisten und so eine eventuelle späte Toxineinwirkung zu verhindern. Die lange andauernde Serumeinbringung hat jedoch die Lähmungen in keiner Weise beeinflusst. Gegen eine Auslösung der Lähmungen durch neuerliche, späte Toxinzufuhr spricht nach BEHR der Umstand, daß bei Tierversuchen — *Meerschweinchen* — die *Lähmungen 15—20 Tage nach* der einmaligen Giftzufuhr durch Injektion auftreten; hier erscheint eine weitere Giftzufuhr ausgeschlossen. Ein Fall versehentlichlicher Verabreichung von *Toxin an kindliche Patienten* gab JAKOWLEWA die Möglichkeit zu beobachten, daß hierbei — ganz entsprechend dem typischen Krankheitsverlauf — *Lähmungen nach Ablauf von 4—5 Wochen* zur Entwicklung kamen. Diese Feststellung ist ein Beweis für die in diesem Falle bestehende Vergleichbarkeit der Verhältnisse des Tierversuches mit denen des Menschen. Zugleich ist der Bericht JAKOWLEWAS aber auch deswegen bedeutungs-

voll, weil die nach der gleichartigen Inkubationszeit auftretenden Lähmungen in ihrer Lokalisation — innere Augenmuskel-, Gaumensegel-, Extremitäten- und Zwerchfelllähmungen werden erwähnt — denen der Diphtherieerkrankung entsprechen. Die Toxininjektionen erfolgten an den Armen; eine besonders hervortretende Schädigung der dem Injektionsort benachbarten Nerven wird nicht vermerkt. Eine solche wäre bei einer wesentlichen Bedeutung des Fortwanderns des Diphtheriegiftes entlang der Nerven jedoch zu erwarten.

Zusammenfassend ist über die Frage der Inkubationszeit, die zwischen der Diphtheriegifteinwirkung und der Entwicklung der Lähmungen liegt, zu sagen, daß eine befriedigende und glaubhafte Erklärung derselben noch aussteht. Weder die Vorstellung des Toxinwanderns entlang der perineuralen Lymphbahnen, noch die Annahme einer späten Toxineinschwemmung oder -abspaltung führt zu einer wirklichen Lösung des Problems. Das tatsächliche Bestehen der Inkubationszeit wird durch die bestätigenden Ergebnisse des Tierversuches und durch die Folgen, die nach Toxininjektionen am Menschen beobachtet wurden, eindeutig bewiesen.

Die Form der spezifischen Diphtherietoxineinwirkung auf das Zentralnervensystem kann mit der diphtherischen Schädigung des menschlichen Herzens verglichen werden. Beide Wirkungen treten nach einem freien Intervall ein. In beiden Fällen besteht kein Anhaltspunkt für eine *unmittelbare* Wirkung des Giftes. Für den Fall der diphtherischen Herzschildigung konnte BEER zeigen, daß zwischen der letztmöglichen Giftzufuhr und dem als Folge derselben auftretenden Myokarditisbeginn ein nach Tagen bis Wochen zählender Zeitraum liegen kann; diese Inkubationszeit ist der analog, die in vergrößertem Ausmaß bei den diphtherischen Lähmungen besteht.

Sowohl im Zentralnervensystem wie auch im Herzfleisch entwickeln sich als Folgen der Diphtherievergiftung pathologisch-anatomische Veränderungen. Im Myokard finden wir Gewebsbilder, die das deutliche Gepräge der Entzündung tragen; im Nervenbereich vermißt man im typischen Falle alle entzündlichen Erscheinungen. Um und in den Herden des Myokards liegen ausgedehnte leukocytaire Infiltrate, während dort, wo im Rückenmark herdförmige Veränderungen vorliegen, die Umgebung frei von entzündlichen Symptomen befunden wird (MAYER, HECHST). Dieser bestehende pathologisch-anatomische Gegensatz findet eine weitere Ausdehnung in bezug auf die vorhandenen Veränderungen der Organzellen: Im Herzmuskel fallen mehr oder weniger große Zellkomplexe der Auflösung, der *Myolyse*, zum Opfer, während im Zentralnervensystem gewöhnlich nur verschieden schwere Grade von *Degeneration der Ganglienzellen* festgestellt werden können.

Es kann aber nicht übersehen werden, daß das pathologische Geschehen an den beiden Einwirkungsorten des Diphtheriegiftes — am Herz und am Nervensystem — neben Verschiedenheiten auch deutliche *verwandte Züge* aufweist. Beide pathologischen Geschehnisse weisen neben degenerativen Erscheinungen *Auflösungsprozesse* auf; der *Myolysis cordis diphtherica* entspricht die Markscheidenauflösung, der lipoide Abbau der Nervensubstanz bzw. die *Lecitholyse* (HECHST). Ein der Herzmuskelauflösung verwandter Vorgang spielt sich nach einer den besonderen Verhältnissen des Nervensystems entsprechenden, längeren Inkubationszeit im Bereiche der nervösen Substanz ab. Im Nervensystem werden

von den Lösungsvorgängen nicht die Zellindividuen, sondern die lipoiden Gewebsanteile betroffen. Auf diesen Umstand weisen die Beobachtungen MAYERS hin, daß die Veränderungen stets dort am ausgeprägtesten seien, wo die Nervenfasern markhaltig werden. HECHST stellte verschiedentlich lecitholytische Vorgänge fest, und zwar: im Gewebe frei liegendes Lipoid, ferner Freßzellen, die Lipoid-einschlüsse enthalten, sog. Körnchenzellen, die auch von MAYER vermerkt werden und schließlich lipoiden Einlagerungen an den Gefäßwänden. Schon unter physiologischen Umständen sind im Bereiche des Nervensystems Stellen zu beobachten, an denen einzelne Nerven-elemente der Auflösung verfallen (MAYER, SCHAFFER). Diese *Neurolyse* wird z. B. der Sarkolyse gleichgestellt, die an normalen Muskeln vorkommt, und als eine Folgeerscheinung physiologischer Abbau- und Ersatzvorgänge aufgefaßt. Vielleicht sind die an den Geweben ablaufenden lytischen Prozesse, die sich nach der Toxinanlagerung entwickeln, nichts anderes als ein besonders heftiger Umbau- und Ersatzprozeß, der die analogen physiologischen Vorgänge nur in bezug auf Heftigkeit und Ausmaß der Umsetzungen übertrifft.

Die bestehende Übereinstimmung zwischen den postdiphtherischen Veränderungen am Herzfleisch und am Nervensystem in bezug auf Inkubation der Giftwirkung und im Hinblick auf die grundlegenden Vorgänge der Myolyse bzw. Lecitholyse berechtigt zu einer weiteren gleichsinnigen Gedankenführung bezüglich beider Prozesse. BEER hat den Versuch unternommen, die Entstehung der diphtherischen Myokarditis auf Grund der Annahme zu erklären, daß es sich hierbei — da eine primäre Toxinwirkung als Ursache abzulehnen sei — um Auswirkungen einer Abwehrreaktion handle, die gegen einen durch Anlagerung von Toxin im Gebiete des Herzfleisches entstandenen Myokard-Toxin-Komplex gerichtet sei. Nach RÖSSLE kann körpereigenes Eiweiß durch Anlagerung körperfremder Substanzen Antigenwirkung erlangen. Nach ABDERHALDEN entwickelt der Organismus *Abwehrsubstanzen*, die die Reinigung des Organismus von Zellkomplexen zum Ziele haben, die aus dem *Zellstaate* ausgestoßen sind. Schon im Falle der Herzmuskelschädigung nahm BEER auf Grund der Versuchsergebnisse von LANDSTEINER-SURANYI sowie DE WAELE-LAROCHE und nach den Ergebnissen von JÜRGENS an, daß ein besonderes Verhältnis Toxin-Lipoid für die ablaufende Reaktion von Bedeutung sein könnte.

Die Gleichheit der auslösenden Ursache und das Vorliegen einer Inkubation der Giftwirkung im Falle der diphtherischen Herzmuskel- und Nervenschädigung sowie schließlich die Verwandtschaft der pathologisch-anatomischen Vorgänge kann dazu führen, daß in beiden Fällen von seiten des Organismus die gleiche Form von Abwehrreaktion maßgebend ist. In einem noch höheren Maße von Wahrscheinlichkeit als beim Herz ist die Beziehung Toxin-Lipoid für die Entstehung von Antigenkomplexen im Bereiche der Nerven von Bedeutung. Die Untersuchungen SCHMIDTS und STOCKHUSENS ergaben, daß bei einem Vergleiche der verschiedenen Organsubstanzen die Affinität des Diphtherietoxins zum Gehirn, also zum Nervengewebe, am größten sei. Wenn wir die Zufuhr des Giftes auf dem Blutwege für gegeben annehmen, dann ist auf Grund der hohen Affinität ein bedeutender Giftübertritt in das Nervensystem vorstellbar; dadurch wird dann weiterhin verständlich, daß bei Zufuhr geringer Giftmengen — wie bei den Tierversuchen PRIGGES — immerhin noch genügend Toxin in die Nervensubstanz übertritt, um dort zu Schädigungen Anlaß zu geben, während in anderen Organ-

systemen keine Folgeerscheinungen eintreten müssen. Gegenüber den großen Mengen von lipoiden Substanzen des Zentralnervensystems befindet sich das Diphtheriegift in einem solchen Verhältnis, daß eine Toxinlösung im Lipoidüberschuß vorliegen muß. Nach DE WAELE und LAROCHE führt eine Toxinlösung im Lipoidüberschuß zu einer Verzögerung der Toxinwirkung. Zusammen mit den besonderen Abwehrverhältnissen des Zentralnervensystems kann eine derartige Toxinlösung im Überschuß von Lipoid dazu führen, daß der resultierende Antigenreiz im allgemeinen erst nach der verhältnismäßig langen Inkubationszeit von 4—5 Wochen zur Abwehrsubstanzbildung Anlaß gibt. Diese Verhältnisse können die Ursache dafür bilden, daß die *Abwehrreaktion*, die am Herzen eine frühzeitige zu sein pflegt, im Falle der Diphtherietoxinbildung an die Nervensubstanz zu einem späten Zeitpunkt zur Entwicklung gelangt. Sobald der Angriff der Abwehrsubstanzen einsetzt, ist die Voraussetzung für die Entstehung von Störungen der nervösen Funktionen gegeben. Im Vordergrund stehen die Umsetzungen im Bereiche der Markscheiden; inwieweit im Innern der Ganglienzellen befindliche lipoide Substanzen von der Abwehrreaktion betroffen werden, erscheint angesichts der vorhandenen Mengen von Depotlipoid fraglich; der oft flüchtige Charakter der nervösen Symptome und der zuletzt stets mit Wiederherstellung der Funktion endigende Krankheitsverlauf deuten auf eine lediglich funktionelle Schädigung der Nervenzellen hin.

Die Dauer und die Schwere der hypothetischen Abwehrreaktion im Gebiet des Nervensystems richtet sich der Hauptsache nach wahrscheinlich nach der Menge des lokal angelagerten Toxins. Wie bei der Abwehrsubstanzwirkung im Herzfleisch kann auch für den entsprechenden Vorgang im Nervensystem ein Einfluß individueller Faktoren angenommen werden. Einige Beobachtungen von Rezidiven postdiphtherischer Lähmungen sprechen dafür, daß auch in dieser Hinsicht eine Gleichsinnigkeit beider Reaktionen besteht; die Rezidive bzw. Intensitätsschwankungen der postdiphtherischen Nervenschädigung würden dann den Schüben der Myokarditis entsprechen.

Die Streuung der postdiphtherischen Lähmungen sowie die Vielgestaltigkeit der vorkommenden Lähmungskombinationen in jenen Fällen, in denen es nicht zur Entwicklung des vollen Bildes der Polyneuritis kommt, kann am einfachsten mit der im Einzelfall verschiedenen Verteilung des Toxin-Lipoid-Komplexes erklärt werden; sie muß selbstverständlich auch eine örtlich verschiedene Wirkung der Abwehrsubstanzen zur Folge haben. Andererseits ist dem Beobachter jedoch deutlich, daß innerhalb der Vielgestaltigkeit der Lähmungskombination manche Störungen auffallend oft wiederkehren, während andere so gut wie ganz fehlen. WALSHE suchte eine Begründung hierfür mittels der Annahme einer *besonderen Affinität des Diphtheriegiftes* zu bestimmten nervösen Gewebspartien zu geben. Im Falle der hierher gehörenden häufigen Störungen, z. B. der inneren und äußeren Augenmuskeln, ist es offenbar die *Feinheit der betreffenden Funktion*, die dazu führt, daß schon geringfügige Schädigungen merkbar werden; diese bleiben vielleicht bei anderen neuromuskulären Einheiten, deren Aufgaben größerer Natur sind, unter der Schwelle der Erkennbarkeit. Diesem Umstande könnte es zuzuschreiben sein, daß manche Lähmungen so häufig beobachtet werden, daß sie praktisch als ein regelmäßiges Zeichen der diphtherischen Nervenschädigung anzusehen sind. Wenn schließlich eine nervöse Funktion durch eine

hohe Zahl von Funktionsträgern aufrechterhalten wird, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß bei einem Prozeß, wie ihn die postdiphtherische Abwehrsubstanzeinwirkung darstellt, genügend Elemente von der Störung frei bleiben, eine große.

Die *Vielgestaltigkeit* der postdiphtherischen Nervenschädigung kann somit durch Verschiedenheiten in der quantitativen Verteilung des Diphtheriegiftes innerhalb der Nervensubstanz zu einem Teil erklärt werden; vielleicht besteht eine besondere Affinität des Toxins zu einzelnen Partien des Nervensystems (WALSHE). Ferner kann als Ursache für die Regelmäßigkeit, mit der manche Funktionsstörungen im Symptomenbild des diphtherischen Nervenschadens erscheinen, die Empfindlichkeit der jeweils gestörten Funktion in Rechnung gesetzt werden. Die allgemein zu beobachtende Schädigungsfreiheit mancher Nerven — große Sinnesnerven — hängt wohl mit der Sicherung der Funktion durch eine große Zahl von Funktionsträgern zusammen.

Die zeitliche Verteilung des Merkbarwerdens der verschiedenen Nervenschädigungen innerhalb der einzelnen Krankheitsabläufe scheint zunächst in einem gewissen Widerspruche zu der Annahme einer über das gesamte Nervensystem ausgedehnten Abwehrreaktion gegen einen Gift-Lipoid-Komplex zu stehen. Zum Teil wird das *zeitlich verschiedene Kennbarwerden der Lähmungen* mit der obengenannten ungleichen *Empfindlichkeit der Funktionen* im Zusammenhang stehen; bei ungefähr gleichmäßig zunehmender Störung der Nerventätigkeit wird die Schädigung an verschiedenen Orten zu ungleichen Zeitpunkten offenbar werden und somit frühere bzw. spätere Beginne *vortäuschen*. Im übrigen spricht das manchmal durch Wochen getrennte Merkbarwerden der postdiphtherischen Lähmungen dafür, daß der hypothetische Abwehrvorgang im Bereich des Nervensystems sich ebenso wie der am Herz in manchen Fällen in *Form von Schüben* abspielen kann; hierfür sprechen die erwähnten Rezidive der postdiphtherischen Lähmungen. Ob die *sog. Frühlähmungen* eine gleichartige auslösende Ursache haben wie jene Lähmungen, die im Bereiche der diphtherischen Polyneuritis entstehen, erscheint zweifelhaft. Das Beispiel der Gaumensegellähmung — Früh- und Spätgipfel der Kurve sowie relativ häufige „Rezidive“ — scheint für eine Verschiedenheit der Genese der beiden Lähmungskategorien zu sprechen. Diese kann dann als sicherstehend gelten, wenn, wie im Falle der frühen Gaumenlähmung, eine lokale entzündlich-mechanische Schädigung (BEHR, ZISCHINSKY) vorliegt.

Die Vorstellung, daß eine Einwirkung von Abwehrsubstanzen im Sinne ABDERHALDENS auf bestehende Toxin-Lipoid-Komplexe zur Entwicklung der postdiphtherischen Nervenschädigung führt, läßt ein ziemlich regelmäßiges Befallen sein der verschiedenen Nervenfunktionen erwarten; das offensichtlich *weit überwiegende Betroffensein der motorischen Funktion* ist schwer zu verstehen. Sofern die pathologisch-anatomischen Veränderungen überhaupt ein Überwiegen in irgendeinem Gebiete erkennen lassen, wären dies die sensiblen Nervenbahnen; sowohl PREISZ als auch HECHST sahen degenerative Veränderungen im Bereich der GOLLSchen Stränge und an den Hinterwurzeln. KRÖNIG verweist gleichfalls auf ein besonderes Befallen sein der Hinterwurzeln. Ganz im Gegensatz zu dieser Anordnung der Formveränderung steht die klinisch offenkundig die Störung aller anderen Bahnen weit überragende Schädigung der motorischen Nerven. Es kann nicht außer acht gelassen werden, daß ganz allgemein Störungen effek-

torischer Nerven einen höheren Grad von Deutlichkeit und Anschaulichkeit besitzen als solche der receptorischen Elemente. Das, was als Störung des Bewegungsapparates in Erscheinung tritt, ist nur zu einem Teile Paralyse; in den übrigen Fällen handelt es sich um mehr oder minder hochgradige Schwäche und Unterfunktion. Im Bereiche der Muskeltätigkeit fallen also neben dem schweren Zustandsbild der totalen Lähmung schon verschiedene Zwischenstufen bis zur verhältnismäßig leichten Beeinträchtigung der Funktion dem Beobachter auf. Abgesehen von den ziemlich seltenen Angaben über Parästhesien, findet sich im sensiblen Bereiche nichts, was im Rahmen der postdiphtherischen Störung auffallend wäre. Eine *gradweise Herabsetzung von Gefühlsqualitäten* könnte sowohl dem kindlichen Patienten wie dem Beobachter leicht verborgen bleiben. Immerhin müßten in schweren Fällen doch eine größere Anzahl jener Fälle nachgewiesen werden, in denen an sensiblen Nerven Störungen auftreten, die denen der Paralyse der motorischen Nerven entsprechen.

Wir gelangen daher zu dem Schlusse, daß die für den Ausfall motorischer Nerven maßgebende Einwirkung nicht im Bereiche der gemischten Nerven angenommen werden kann, da dort eine gleichzeitige Störung der sensiblen Fasern eintreten müßte. Wenn die Annahme TRAMBUSTIS, daß eine besondere Schädigung der *motorischen Endorgane* an der Muskulatur vorliege, bestätigt worden wäre, so würde dies einen befriedigenden Ausweg bedeuten; dies ließe eine besondere Schädigung der motorischen Funktion gegenüber der sensiblen verständlich erscheinen. Im zentralen Bereich kann für eine gedankliche Begründung des Überwiegens der motorischen Schädigung folgendes herangezogen werden: Die *Zahl der Neurone* innerhalb eines motorischen Leitungselementes beträgt durchschnittlich zwei. Die Schaltung der zentrifugalen Impulse auf das periphere Neuron erfolgt stets innerhalb des motorischen Rückenmarkszentrums, das dem Erfolgsorgan zugeordnet ist. Die peripheren sensiblen Neurone treten als zentrale Fortsätze der Spinalganglienzellen in das Rückenmark ein, stellen dann Verbindungen zu tiefer gelegenen Segmenten her, bilden kurze Reflexbogen und reichen endlich zu einem großen Teile *aufsteigend bis in das verlängerte Mark*. Eine die Bahnen des Rückenmarkes angreifende Schädigung kann ebensowenig zu einer befriedigenden Lösung der gestellten Frage führen wie eine solche der peripheren Nerven; sie müßte der Natur der von uns angenommenen krankhaften Reaktion nach *beide* Nervenqualitäten betreffen. Eine besondere Beeinträchtigung der motorischen Ganglienzellen im Rückenmark kann nicht nachgewiesen werden. Eine Störung, die die motorische Bahn gegenüber der sensiblen besonders trifft, ist schließlich noch an einem weiteren Orte vorstellbar: *Im Bereiche der Schaltung von Neuron zu Neuron*. Bekanntlich erfolgt die Schaltung von Nerveneinheit zu Nerveneinheit in der Weise, daß die Endverzweigung der Neuriten, das Telodendrium, sich mit den Protoplasmaausläufern einer Ganglienzelle, den Dendriten, verflieht. Die feinere Form der Überleitung ist nicht vollkommen klar; während ein Teil der Forscher (RAMON Y CAJAL, RETZIUS) eine Reizübertragung durch Berührung der obengenannten Elemente — Kontaktleitung — annimmt, halten andere Untersucher (GOLGI, BETHE) ein direktes Übergehen von Neurofibrillen von einem Neuron auf das andere — eine kontinuierliche Leitung — für wahrscheinlicher. Wie dem auch sei, wenn der Punkt der Überleitung von Nerv zu Nerv tatsächlich eine Stelle besonderer Empfindlich-

keit darstellte, wäre die *segmentweise zusammengedrückte Schaltung der motorischen Impulse* viel *mehr gefährdet* als die *vielfach verzweigte* und vor allem *ungeschaltet* bis gegen die *Hirnbasis aufsteigende Gefühlsübertragung*.

Man kann einwerfen, daß die Nervenindividuen gerade im Bereiche der Schaltung marklos seien; bei einer Annahme von Abwehrreaktionen gegen den Toxin-Lipoid-Komplex sollten derartige Abschnitte eigentlich nicht betroffen werden. Es ist zuzugeben, daß ein Angreifen der Abwehrsubstanzen an sich am Punkte der Schaltung von Nerv zu Nerv nicht zu vertreten ist; es erscheint jedoch möglich, daß die lecitholytischen Vorgänge in ihrer Umgebung eine Störung der für die Überleitung notwendigen Bedingungen herbeiführen.

Während die postdiphtherischen Lähmungen im Bereiche der unteren Gliedmaßen symmetrisch zu sein pflegen, finden sich im Hirnnervenbereiche häufig einseitige Nervenausfälle oder Lähmungsformen, bei denen die beiden Seiten deutlich verschieden stark befallen erscheinen. Mit Rücksicht auf den kranialwärts zunehmenden Querschnitt der nervösen Substanz spricht dies dafür, daß die Toxin-Lipoid-Komplexe jeweils herdförmig angeordnet sind; Herde der tiefer liegenden, schmalen Rückenmarkssegmente ziehen beide Seiten ziemlich gleichmäßig in Mitleidenschaft, während in den höher gelegenen Bezirken infolge der größeren Masse des Markes eine Seite unversehrt bleiben kann.

Von GUILLAIN wurde darauf hingewiesen, daß bei Patienten, die im Gefolge der Diphtherie eine Areflexie der unteren Extremitäten aufweisen, die Hautreflexe — Bauchdeckenreflexe und Cremasterreflex — auslösbar zu sein pflegen. Beide Hautreflexe verlaufen über höhere Segmente als der Patellar- und Achillessehnenreflex; bei bestehender Schädigung im Bereiche des unteren Lumbal- und Sakralmarkes ist ein Ablaufen der genannten Hautreflexe möglich. Diese Tatsache spricht für eine gewöhnlich segmental verschiedene Verteilung der Antigenkomplexe und somit segmental verschiedene Schwere der Abwehrreaktion.

*Zusammenfassend* kann gesagt werden, daß das klinische Bild der diphtherischen Nervenschädigung deutlich das *Bestehen eines präparalytischen Zeitraumes* von durchschnittlich 4—5 Wochen erkennen läßt, der vom Beginn der Lokalerkrankung bis zum Einsetzen der Lähmungen verstreicht. Die Ergebnisse des Tierversuches und die Beobachtungen am Menschen (JAKOWLEWA) bestätigen, daß sich ein großes zeitliches Intervall vom Zeitpunkt der letzten Giftaufnahme bis zum Kennbarwerden der Folgen im Nervenbereich erstreckt.

Die Kritik des Experimentes und der Theorie ergibt, daß kein Anhaltspunkt dafür besteht, daß nach Entstehen einer zunächst passiv durch Seruminjektion übertragenen antitoxischen Immunität noch Toxin zum Nervensystem gelangen kann; dies bedeutet, daß das Diphtheriegift in einem nahe am Krankheitsbeginn liegenden Moment in den Bereich des Nervensystems anlangt. Da Wirkungsercheinungen im Durchschnitt erst nach Wochen folgen, ist eine *primäre Giftwirkung nicht anzunehmen*.

*Ganz frühe Lähmungen* — 1. bis 2. Woche — liegen in der nächsten Umgebung des Krankheitsherdes, und haben, wie das Beispiel der Gaumensegellähmung wahrscheinlich macht, eine andere Genese als die Spätlähmungen.

Die Beobachtungen von *Rezidiven*, später Lähmungen der inneren Augenmuskeln, deuten auf ein Vorkommen echter Rezidive hin. Gleichsinnig ist es aufzufassen, daß an anderen Orten manchmal eine neuerliche Zunahme der

Lähmungsintensität nach vorübergehender Besserung festgestellt werden kann. Dies kann dahin gedeutet werden, daß die *Schädigung*, die für das Entstehen der diphtherischen Lähmungen maßgebend ist, *in Schüben verläuft*.

Die *histopathologischen Veränderungen* am Nervensystem betreffen kaum die Nervenzellen, dagegen deutlich die Marksubstanz; auch an den peripheren Nerven sind Veränderungen der Markmäntel deutlich. Im Rückenmark ist innerhalb umschriebener Herde, deren Umgebung keine entzündlichen Veränderungen aufweist, ein Abbauprozess der Lipide nachweisbar, den HECHST „lecitholytisch“ nennt. Die Folgen der Diphtherieeinwirkung auf das Nervensystem weisen somit bezüglich des vorausgehenden „freien Intervalles“ oder der Inkubationszeit, ferner bezüglich des wahrscheinlichen Verlaufes in Schüben sowie schließlich hinsichtlich der im Durchschnitt geringeren Gefährlichkeit später auftretender Störungen *Parallelen zu den Erscheinungen der diphtherischen Herzscheidung* auf. Die *histologischen* Bilder beider Prozesse enthalten *gemeinsam* Zeichen von Auflösungsvorgängen — der Myolysis cordis entspricht der Abbau der Lipoidsubstanzen im Nervensystem.

Für die *entzündlichen Infiltrate* des Herzfleisches findet sich allerdings nichts Entsprechendes im Nervensystem; wenn die Annahme des fortschreitenden Milder- und Spezifischwerdens der postdiphtherischen Abwehrvorgänge — vgl. BEER für den Fall der diphtherischen Myokarditis — zutrifft, dann kann dieser scheinbare Gegensatz der histologischen Bilder doch mit einer im Grunde bestehenden Gleichartigkeit der Vorgänge am Myokard und am Nervensystem vereinbart werden. Das wesentlich *spätere* Einsetzen der Reaktion im Nervensystem bringt es mit sich, daß dem anatomischen Bild die Zeichen einer bis zur Heftigkeit der entzündlichen Reaktion gesteigerten Abwehr fehlen.

Das *Verhältnis des Diphtheriegiftes zur Lipoidsubstanz*, dem vom Verf. schon bei der Besprechung der diphtherischen Herzerscheinungen Bedeutung beigemessen wurde, tritt im Falle des Nervensystems um vieles deutlicher hervor. Die reichlichen Lipoidmengen ermöglichen eine *Giftlösung im Überschuß*; die Folge dieses Umstandes ist offenbar eine *mildere Antigenwirkung*, die zumindest zum Teil das spätere Auftreten der Reaktion erklären kann.

Gleichwie für die Myokarditis diphtherica kann daher mit Rücksicht auf die bestehenden Übereinstimmungen eine Erklärung der postdiphtherischen Nervenstörung mittels der *Hypothese der Einwirkung von körpereigenen Abwehrsubstanzen* angestrebt werden, deren Wirkungsweise vielleicht verwandt mit der der Abwehrfermente ABDERHALDENS ist. Während am Herzen ein durch Toxinanlagerung „fremd“ gewordener Muskelkomplex aus dem „Zellstaat“ ausgestoßen wird, geht im Falle der Nervensubstanz, die Richtigkeit unserer Annahme vorausgesetzt, der *Antigenreiz von einem Toxin-Lipoid-Komplex* aus. Die Beseitigung dieses Komplexes, der im Bereich des Depotlipoides lokalisiert ist, kann *ohne Zerstörung zelliger Elemente* vorgestellt werden, was ausgezeichnet mit der Tatsache übereinstimmt, daß der klinische Verlauf im Falle eines günstigen Ausganges der Lähmungsphase stets mit *vollständiger Wiederherstellung der Funktion endigt*. Die Nervenschädigung kann wohl durch ihr Ausmaß lebensgefährlich werden, sie ist jedoch ihrem Wesen nach funktionell.

Das Bestehenbleiben der Hautreflexe zur Zeit der Areflexie der unteren Gliedmaßen sowie die fallweise Asymmetrie der Störungen in den höher gelegenen,

umfangreicheren Rückenmarkssegmenten gegenüber der Gleichmäßigkeit der Ausfallserscheinungen tieferer Rückenmarksregionen deutet auf eine ungleichmäßige und *herdförmige Anordnung des Lipoidantigens* hin. Durch die Beobachtung umschriebener Herde von Lipoidabbau (HECHST) wird dies bestätigt.

Das im Rahmen der postdiphtherischen Nervenschädigung bestehende *Überwiegen der motorischen Ausfallserscheinungen* kann mit einer von den oben gekennzeichneten Rückenmarksherden ausgehenden Leitungsstörung erklärt werden, welche vorzugsweise die zentrifugalen Impulse betrifft. Im Verlaufe einer gedanklichen Überprüfung der hierfür als Ursache in Frage kommenden Prozesse wurde darauf verwiesen, daß eine *Unterbrechung der Leitung von Nerveneinheit zu Nerveneinheit* für die motorischen Nerven verhängnisvollere Folgen haben müßte als für die sensiblen Leitungssysteme. Eine solche Blockierung der Überleitung würde sich gut mit der formalen Intaktheit der motorischen Ganglienzellen vereinbaren lassen.

Wie im Falle des diphtherischen Herzschadens kann auch bezüglich der spezifisch-diphtherischen Nervenschädigung die Hypothese einer „*sekundären Giftwirkung*“ in Anwendung gebracht werden. Das Fehlen einer nachweisbaren unmittelbaren Folge der Giflanlagerung sowie die bei den postdiphtherischen Lähmungen noch viel eindrucksvoller als bei der Myokarditis hervortretende „*Inkubationszeit*“, die anderweitig nicht befriedigend zu erklären war, kann bei Annahme einer von Toxin-Lipoid-Komplexen ausgehenden Antigenwirkung ohne Schwierigkeit begründet werden. Die Abwehrreaktion gegen das Toxin-Lipoid-Antigen ist weithin über das Nervensystem ausgebreitet; der für das Entstehen der Spätlähmungen *maßgebende Angriffspunkt* dieser Reaktion liegt offenbar im *Ursprungsgebiet der peripheren motorischen Nerven*.

# XII. Die Elektrokardiographie im Säuglings- und Kindesalter<sup>1</sup>.

Von

ANDREAS NÁDRAI-Pécs.

Mit 48 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	689
Einleitung . . . . .	710
Methodisches . . . . .	712
Die Brustwand-Ableitung . . . . .	714
I. Das regelrechte Ekg. und seine häufigeren Abweichungen . . . . .	716
1. Der supraventrikuläre Abschnitt des Ekg. . . . .	716
a) Die P-Zacke S. 716. — b) Die PQ-Zeit S. 718. — c) Die PQ-Strecke S. 719.	
2. Der Kammerteil des Ekg. . . . .	719
a) Die QRS-Gruppe S. 720. — b) Der Ekg.-Typ S. 722. — c) Tiefes Q <sub>III</sub> S. 725.	
— d) Die Aufsplitterung des QRS S. 726. — e) Die Größenveränderungen des QRS S. 726. — f) Der diphasische und triphasische Initialkomplex S. 727. —	
g) Fehlendes S, abgerundetes R S. 728. — h) Die ST-Strecke und die T-Zacke S. 729. — i) Die QT-Dauer S. 734. — j) Die U-Zacke S. 738.	
3. Die TP-Strecke . . . . .	739
4. Die Frequenz . . . . .	739
5. Die resp. Arrhythmie . . . . .	740
6. Die resp. Typenveränderungen . . . . .	742
7. Ekg. und Körperlage . . . . .	743
II. Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen . . . . .	744
1. Reizbildungsstörungen. . . . .	744
A. Die rechtortigen (nomotopen) Reizbildungsstörungen . . . . .	744
a) Die Sinustachykardie S. 744. — b) Die Sinusbradykardie S. 746. — c) Die Sinusarrhythmie S. 747.	
B. Die fehlortigen (heterotopen) Reizbildungsstörungen. . . . .	747
a) Ersatzschläge und Ersatzrhythmen S. 747. — b) Die Pararhythmien S. 749.	
— c) Die Extrasystolen S. 751. — d) Die paroxysmale Tachykardie S. 754.	
— e) Das Vorhofflimmern und -flattern S. 756. — f) Das Kammerflattern und -flimmern S. 759.	
2. Reizleitungsstörungen . . . . .	759
a) Die sinuaurikulären S. 760. — b) atrioventrikulären Reizleitungsstörungen S. 761. — c) Der angeborene Herzblock S. 762. — d) MORGAGNI-ADAMS-STOKES-	

<sup>1</sup> Aus der Kgl. Ung. Elisabeth-Universität Pécs [Ungarn]. — Direktor: Professor Dr. J. v. DUZÁR.

	Seite
scher Symptomenkomplex S. 764. — e) Die intraaurikulären S. 765. — f) Intra-ventrikuläre Reizleitungsstörungen S. 767.	
3. Störungen der Contractilität. Der Herzalternans . . . . .	769
4. Das Ekg. mit verkürztem PQ, verbreitertem QRS . . . . .	769
III. Die Elektrokardiographie im Säuglingsalter . . . . .	775
1. Einleitung . . . . .	775
2. Die transitorische Kreislaufschwäche der Neugeborenen . . . . .	777
3. Die Neugeborenentetanie . . . . .	779
4. Das Ekg. bei geburtstraumatischen intrakraniellen Blutungen. . . . .	780
5. Das Ekg. beim Säuglingsekzem . . . . .	780
6. Das Ekg. bei Rachitis und Tetanie . . . . .	781
7. Das Ekg. bei Pylorospasmus . . . . .	787
8. Das Ekg. bei Ernährungsstörungen des Säuglings . . . . .	788
9. Das Ekg. bei Grippe und Pneumonie. . . . .	788
10. Das Ekg. bei Colitis und Dysenterie . . . . .	790
11. Das Ekg. bei angeborenem Herzfehler . . . . .	791
IV. Die Elektrokardiographie im Kindesalter . . . . .	800
1. Das Ekg. beim Rheumatismus . . . . .	800
2. Das Ekg. bei Tonsillitis . . . . .	805
3. Das Ekg. bei erworbenen Herzfehlern. Cor bovinum . . . . .	805
4. Das Ekg. bei Perikarditis . . . . .	808
5. Das Ekg. bei Nephritis. Lordotische Albuminurie . . . . .	811
6. Das Ekg. bei Diphtherie . . . . .	816
7. Das Ekg. beim Scharlach . . . . .	826
8. Das Ekg. beim Typhus . . . . .	829
9. Das Ekg. bei Meningitis epidemica . . . . .	830
10. Das Ekg. beim Tetanus . . . . .	831
11. Das Ekg. bei Vergiftungen . . . . .	833
Schlußwort . . . . .	834

### Literatur.

- ABBOT, M. E.: Atlas of congenital cardiac disease. Amer. Heart Assoc. New York 1936.
- and E. WEISS: The diagnosis of congenital cardiac disease. G. BLUMER: Bedside diagnosis 2. Philadelphia and London: Saunders Co. 1928.
- ABELES, M. M., and D. E. SCHNEIDER: Electrocardiographic changes during encephalography (20 cases). Amer. J. med. Sci. **190**, 673 (1935).
- ABRAHÁM, J.: Fetale Endokarditis. Orv. Hetil. **1937** II, 887.
- ABT, J. A.: The child's heart in avitaminosis. Amer. J. Dis. Childr. **50**, 455 (1935).
- and M. I. VINNECOUR: Electrocardiographic studies during pneumonia in infants and children. Amer. J. Dis. Childr. **47**, 737 (1934).
- ACKERMANN: zit. nach v. ZÁRDAY.
- ADAMS, W.: The normal duration of the electrocardiographic ventricular complex. J. clin. Invest. **15**, 335 (1936).
- AGDUHR, E.: Zur Kenntnis der toxischen Nebenwirkung des Dorschlebertranes auf den Organismus. Mschr Kinderheilk. **47**, 97 (1930).
- and N. STENSTRÖM: The appearance of the electrocardiogram in heart lesions produced by cod liver oil treatment. Acta paediatr. (Stockh.) **8**, 493 (1929).
- AGNOLI, R., u. D. BUSSA: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen des Ekg. bei Urämie. Cuore **23**, 1 (1939); Ref. Z. Kreislaufforsch. **39**, 721 (1939).
- AKERSSON, S.: Über Veränderungen des Elektrokardiogramms bei orthostatischer Zirkulationsstörung. Upsala Läk. för. Förh. **41**, 383 (1936); Ref. Z. Kreislaufforsch. **29**, 105 (1937).
- ALBERS, D., u. P. SCHEER: Zur Analyse der Überleitungszeit im menschlichen Elektrokardiogramm. Z. Kreislaufforsch. **32**, 193 (1940).
- u. N. URBAN: Der Einfluß von Frequenz und Alter auf die Überleitungszeit im Elektrokardiogramm des Kindes. Z. Kreislaufforsch. **32**, 311 (1940).

- ALDRICH, C. A.: Amer. J. Dis. Childr. **34**, 1090 (1927).
- AMBERG, S., and F. A. WILLIUS: Auricular flutter with congenital heart disease. Amer. J. Dis. Childr. **32**, 99 (1926).
- AMBROSI, F.: Elektrokardiographische Untersuchungen bei Encephalographie. Cuore **23**, Nr 8 (1939); Ref. Z. Kreislaufforsch. **32**, 188 (1940).
- ANDERSEN, M. S.: Electrocardiographic studies on diphtheric myocarditis. IV. Subsequent course of diphtheric myocarditis. Acta med. scand. (Stockh.) **84**, 308 (1934).
- ANGYÁN, J., L. REICHENFELD, I. ANDIK: Das Elektrokardiogramm der Perikarditis. Orv. Hetil. **1939 I**, 481.
- ANTELL, L.: Premature contractions of heart in children. Arch. of Pediatr. **48**, 640 (1931).
- APPEL, W., u. H. PLÜGGE: Über einige elektrokardiographische Beobachtungen bei Diphtheriekranken. Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 145 (1940).
- ARANA, R. M., u. R. KREUTZER: Vorhofflimmern bei Kindern. Arch. argent. Pediatr. **8**, 997 (1937); Ref. Zbl. Kinderheilk. **34**, 368 (1938).
- ARRIGONI, A.: Sulla possibilità di una diagnosi elettrocardiografica dell'infezione reumatica. Riforma med. **1934**, 1875.
- ARJEFF, M. J., u. R. R. TIGI: Elektrokardiographische Beobachtungen bei Typhus abdominalis. Z. klin. Med. **112**, 641 (1930).
- ARMSTRONG, H., u. J. G. MÖNCKEBERG: Herzblock, bedingt durch primären Herztumor, bei einem 5jährigen Kinde. Dtsch. Arch. klin. Med. **102**, 143 (1911).
- ASCHENBRENNER, R.: Untersuchungen über die Dauer des Kammeraktionsstromes („QT-Abstand“) unter pathologischen Bedingungen. I, II, III. Z. klin. Med. **132**, 537, 552, 563 (1937).
- u. PH. BAMBERGER: Elektrokardiographische Untersuchungen an spasmophilen Kindern. Klin. Wschr. **1935 II**, 1494.
- u. G. BODECHTEL: Über Ekg.-Veränderungen bei Hirntumorkranken. Klin. Wschr. **1938 I**, 298.
- ASCHOFF, L.: Der viscerale Rheumatismus im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **116**, 145 (1939).
- ASH, R., I. J. WOLMAN, R. S. BROMER: Diagnosis of congenital cardiac defects in infancy. Amer. J. Dis. Childr. **58**, 8 (1939).
- ASHMAN, R., and E. HULL: Essentials of electrocardiography. New York: The Macmillan Co. 1937.
- ASSMANN, H.: Fokale Mandelinfektion und Herzstörungen. Ther. Gegenw. **76**, 104 (1935).
- Die klinische Röntgendiagnostik. F. C. W. Vogel, Leipzig 1924.
- ATTINGER, E.: Über Beobachtungen bei intraventrikulären Reizleitungsstörungen. Z. Kreislaufforsch. **32**, 239 (1940).
- Angeborene Herzfehler. Schweiz. med. Wschr. **1936 II**, 1056.
- AUBERTIN, CH., R. LÉVY, P. CACAULT: La dissociation auriculoventriculaire au cours de la maladie rhumatismale. Paris méd. **1937 I**, 380.
- BAADER, E. H., H. MARZAHN, G. ZAEFER: Über die Leistungsfähigkeit des Herzens bei funktionellem Schenkelblock. Klin. Wschr. **1936 II**, 1259.
- BAAR, H.: Über die frühinfantile Tetanie. Mschr. Kinderheilk. **71**, 321 (1937).
- BABILLOTTE, J.: Über die Veränderung des QT-Stückes im Elektrokardiogramm bei Tetanie. Z. Kreislaufforsch. **32**, 768 (1940).
- BABONNAIX, L., et R. PRIEUR: Formes cliniques de la maladie rhumatismale. Arch. Méd. Enf. **43**, 129 (1940).
- BAILA, M. R., and D. AGUILAR-GIRALDES: Electrocardiograms of new-born and premature infants. J. de pediatri. (Rio de Janeiro) **4**, 345 (1937); Ref. Amer. J. Dis. Childr. **55**, 1063 (1938).
- BAINBRIDGE, F. A.: The influence of venous filling upon the rate of the heart. J. of Physiol. **50**, 65 (1915).
- BAKWIN, H.: Tetany in newborn infants. J. Pediatr. **14**, 1 (1939).
- BARNES, A. R.: Cerebral manifestations of paroxysmal tachycardia. Amer. J. med. Sci. **171**, 489 (1926).
- BASS, M.: The significance of extrasystoles in childhood. J. amer. med. Assoc. **86**, 387 (1926).
- BASSO, H.: Die Dauer der Systole in der Hypocalcämie. Rev. argent. Cardiol. **6**, Nr 1 (1939); Ref. Z. Kreislaufforsch. **32**, 188 (1940).

- BATTRO, A., u. N. QUIRNO: Das Ekg. bei verschiedenen angeborenen Herzleiden. *Rev. argent. Cardiol.* **2**, Nr 5 (1935); *Ref. Z. Kreislaufforsch.* **28**, 833 (1936).
- BAZAN, F., e R. MAGGI: El reumatismo escarlatinoso. *Arch. argent. Pediatr.* **1939**.
- BAZETT, H. C.: An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* **7**, 353 (1920).
- BAY, E. B., W. GORDON, W. ADAMS: Electrocardiographic and blood pressure changes in experimental pericardial effusion and occlusion of the venae cavae. *Amer. Heart J.* **8**, 525 (1933).
- BECHER, E.: Veränderungen im Elektrokardiogramm bei Niereninsuffizienz und über Urämie bei Herzinsuffizienz. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 554.
- BEER, A.: Reizleitungsstörungen bei Scharlachfällen, die durch verschiedene Gelenkprozesse kompliziert waren. *Jb. Kinderheilk.* **151**, 73 (1938).
- Vorhofflattern nach Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **149**, 207 (1937).
- Zur Frage der Dauerschädigung des kindlichen Herzens nach Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **148**, 152 (1936).
- BEGG, N. D.: Diphtheric myocarditis. An electrocardiographic study. *Lancet* **1937 I**, 857.
- BEHR, W.: Über zeitlichen Beginn und Dauer des diphtherischen Herzschadens. *Z. Kreislaufforsch.* **27**, 793 (1935).
- Über Herzschädigungen bei maligner Diphtherie. *Z. Kreislaufforsch.* **26**, 89 (1934).
- Über einige seltene Herzstörungen bei Diphtherie. *Z. Kreislaufforsch.* **29**, 893 (1937).
- Die Diphtherie. Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung. *Erg. inn. Med.* **52**, 160 (1937).
- BELL, G. H.: Human foetal electrocardiogram. *J. Obstetr.* **45**, 802 (1938).
- BENAROS, M.: Clasificación de las taquicardias paroxísticas. *Rev. argent. Cardiol.* **3**, Nr 4 (1936).
- BENEDETTI, P.: Die PQ-Zeit des menschlichen Elektrokardiogramms in bezug auf die Herzschlagfrequenz. *Z. Kreislaufforsch.* **32**, 732 (1940).
- BERLINER, K., and A. M. MASTER: Mitralstenosis. A correlation of electrocardiographic and pathologic observations. *Arch. int. Med.* **61**, 39 (1938).
- BERGER, W., u. M. OLLOZ: Elektrokardiographische Untersuchungen bei Scharlach und Diphtherie. *Schweiz. med. Wschr.* **1934 II**, 992.
- BERNUTH, F. v.: Über paroxysmale Tachykardie im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **47**, 94 (1929).
- u. R. VON DEN STEINEN: Paroxysmale Tachykardie ein Symptom von Encephalitis. *Z. Kinderheilk.* **48**, 686 (1930).
- BLACHER, W.: Die Beteiligung des Nervensystems an den Störungen der Herzschlagfolge bei Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **101**, 13 (1923).
- BLECHMANN, G.: Le probleme du rhumatisme scarlatin. *Rev. Méd.* **1939**, 251.
- BLUMBERGER, K. J.: Die Unterscheidung zweier Typen von sinaurikulärem Block. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 1377.
- Störungen der Reizbildung und Reizleitung des Herzens bei einer zweimaligen Scharlach-erkrankung. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1166.
- Die U-Zacke im menschlichen Elektrokardiogramm. *Z. klin. Med.* **132**, 478 (1937).
- BLUMENFELDT, E.: Die angeborenen Herz- und Gefäßkrankheiten. In *KRAUS-BRUGSCH: Spezl. Path. u. Ther. inn. Krankh.* **4**. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1925.
- BOCK, H.: Untersuchungen über die QT-Distanz im Elektrokardiogramm bei Diphtherie des Kindes. *Z. Kreislaufforsch.* **30**, 761 (1938).
- BODEN, E.: Elektrokardiographie für die ärztliche Praxis. Dresden: Th. Steinkopff 1936.
- BOHNENKAMP u. L. DELIUS: Vorschläge für eine einfache und einheitliche Bezeichnungsweise in der Elektrokardiographie. *Z. Kreislaufforsch.* **31**, 797 (1939).
- BÓKAY, J. v.: Die Diphtherie seit Bretonneau. *Erg. inn. Med.* **42**, 461 (1932); **43**, 428 (1932).
- BOLT, W.: Vorhofflattern bei toxischer Diphtherie. *Z. Kreislaufforsch.* **32**, 345 (1940).
- BORGARD, W.: Zur Erkennung der Coronarsklerose. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1133.
- BOROS, J.: Über rheumatische Herzkrankheiten. *Orv. Hetil.* **1933 II**, 769.
- BOSÁNYI, A. v.: Morgagni-Adams-Stokessche Erkrankung bei einem 6 Jahre alten Knaben. *Jb. Kinderheilk.* **99**, 276 (1922).
- BOSCHETTI, A.: Le alterazioni elettrocardiografiche nel reumatismo articolare acuto. *Riv. Clin. med.* **40**, 316 (1939).

- BRAKELY, E.: The electrocardiogram in children with milder degrees of chronic rheumatic heart disease. *Arch. of paediatr.* **51**, 749 (1934).
- BRAMWELL, E.: Can a head injury cause auricular fibrillation? *Lancet* **1934 I**, 8.
- BREU, W., u. S. ZOLLNER: Die Bedeutung hochpositiver T-Zacken im Elektrokardiogramm. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **185**, 416 (1940).
- BRUENN, H. G.: The mechanism of impaired auriculoventricular conduction in acute rheumatic fever. *Amer. Heart J.* **13**, 413 (1937).
- BRUGSCH u. E. BLUMENFELDT: *Berl. klin. Wschr.* **1920**, 995.
- DE BRUIN, M.: Paroxysmale Tachykardie bei einem Säugling. *Nederl. Tijdschr. geneesk.* **77**, 3415 (1930).
- VAN BUCHEM, F. S. P., u. L. POLAK DANIELS: Elektrokardiographische Untersuchungen bei akuten Infektionskrankheiten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **174**, 250 (1933).
- BUDELMANN, G., u. TAO YUAN CHIN: Zur klinischen Bedeutung des triphasischen Initialkomplexes in der III. Abl. des Elektrokardiogramms. *Z. Kreislaufforsch.* **30**, 129 (1938).
- BURGHARD, E., u. A. WUNNERLICH: Das Elektrokardiogramm des Säuglings, des Neugeborenen und des Frühgeborenen. *Z. Kinderheilk.* **45**, 56 (1927).
- BURHMAN, W. L.: The hearts of new-born infants: preliminary report on examination of four hundred and ninety. *Amer. J. Dis. Childr.* **42**, 492 (1931).
- BURKHARDT, E. A., C. EGGLETON, L. W. SMITH: Electrocardiographic changes and peripheral nerv palsies in toxic diphtheria. *Amer. J. med. Sci.* **195**, 301 (1938).
- BURNETT, C. T., and E. L. TAYLOR: Electrocardiograms on 167 average healthy infants and children. *Amer. Heart J.* **11**, 185 (1936).
- BUTTLER, S., and A. LEVINE: Diphtheria as a cause of late heart block. *Amer. Heart. J.* **5**, 592 (1930).
- CALO, A.: Tetrade de Fallot et anomalies électrocardiographiques complexes et instables. *Arch. Mal. Cœur* **30**, 805 (1937).
- Deux cas de flutter auriculaire chez le nourrissons porteurs d'une cardiopathie congénitale. *Arch. Mal. Cœur* **32**, 978 (1939).
- CAMERER, J.: Plötzlicher Tod eines anscheinend gesunden Jungen 29 Tage nach Diphtherieerkrankung. *Mshr. Kinderheilk.* **79**, 307 (1939).
- CAMMANN, O.: Elektrokardiographische Befunde bei manifester Spasmophilie des Säuglings. *Mshr. Kinderheilk.* **73**, 42 (1938).
- Beiträge zur Elektrokardiographie im Kindesalter. I. Das normale Elektrokardiogramm des Kindes in den verschiedenen Altersstufen. *Mshr. Kinderheilk.* **82**, 24 (1940).
- Angeborene Störungen der Erregungsüberleitung zwischen Vorhof und Kammer. *Mshr. Kinderheilk.* **66**, 278 (1926).
- CAMPBELL, M.: Circulatory failure in acute infectious diseases: typhoid, diphtheria, scarlet fever and measles. *Canad. med. Assoc. J.* **17**, 639 (1927).
- Complete and partial heart-block during an attack of rheumatic fever. *Lancet* **1931 II**, 180.
- and S. S. SUZMANN: Congenital complete heart-block. An account of eight cases. *Amer. Heart J.* **9**, 304 (1934).
- Paroxysmal tachycardia in infants. *Guy's Hosp. Rep.* **87**, 205 (1937).
- CAPANI, L.: Importanza delle modificazioni dell'onda P e del tratto P-R nella valutazione elettrocardiografica del danno miocardico. *Fol. med. (Napoli)* **24**, 1047 (1938).
- CARR, J. G., and W. B. McCLURE: Auricular flutter in a new born infant. *Amer. Heart J.* **6**, 824 (1931).
- CARTER, E. C., and E. P. ANDRUS: *Amer. J. Physiol.* **59**, 227 (1922).
- CASSIDY, M. A., and H. B. RUSSELL: A paper on the significance of electrocardiograms of the low-voltage variety. *Brit. med. J.* **1932**, 1177.
- CATEL, W.: Über angeborene Verbreiterung des Mittelschattens und seine Rückbildung innerhalb der ersten beiden Lebenswochen. *Mshr. Kinderheilk.* **53**, 271 (1932).
- CHAGAS, E.: Contribution a l'étude des altérations du cœur dans la fièvre typhoid (étude électrocardiographique). *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 505 (1931).
- CHALIER, JOSEPH, LÉVRAL, FROMENT, ROMAN, MONNIER: Considerations sur les diphtherie malignes mortelles. *Ann. méd.* **32**, 304 (1932).

- DE CHÂTEL, A.: Versuch einer Analyse der pathologischen Veränderungen des Zwischenstückes und der Endschwankung des Elektrokardiogrammes auf Grund von lokalen Ableitungen. *Z. exper. Med.* **98**, 389 (1936).
- CHINI, V.: Di alcuni rapporti morbosi tra tonsillite e miocardio. *Rass. med.* **18**, 5 (1938).
- CLARKE, T. WOOD: Proxymal tachycardia in infancy. Report of case. *Arch. Pediatr.* **52**, 666 (1935).
- CLERC, A., et J. R. LÉVY: Sur certain anomalies électrocardiographiques observées au cours des maladies infectieuses aiguës. *Presse méd.* **1930 II**, 1257.
- et R. LÉVY: Sur la résistance du cœur chez certains malades en état de dissociation auriculoventriculaire permanente. *Arch. Mal. Cœur* **29**, 307 (1936).
- et C. CRISTESCO: A propos du raccourcissement permanent de l'espace P-R de l'électrocardiogramme sans déformation du complexe ventriculaire. *Arch. Mal Cœur* **31**, 569 (1938).
- et S. VIALLARD: Troubles du rythme cardiaque au cours du rhumatisme articulaire aigu. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 107 (1929).
- et B. ZADOC-KAHN: Tachycardie ventriculaire habituelle. *Arch. Mal. Cœur* **26**, 249 (1933).
- B. ZADOC-KAHN, R. ANDRÉ: Considérations sur l'évolution de la dissociation auriculoventriculaire. *Bull. Acad. Méd.* **113**, 7 (1935).
- COHN, A. E., and H. F. SWIFT: Electrocardiographic evidence of myocardial involvements in rheumatic fever. *J. exper. Med.* **39**, 1 (1924).
- COMBY, J.: Arythmie cardiaque et extrasystoles chez les enfants. *Arch. Méd. Enf.* **42**, 581 (1939).
- Committee of the American Heart Association: Standardisation of precordial leads. *Amer. Heart J.* **15**, 107 (1938).
- CONDORELLI, L.: Über die Bedeutung der respiratorischen Formveränderungen des Ekg. zum Nachweis einer Myokardschädigung. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. VIII. Tag. Wiesbaden 1935.*
- Über die Bedeutung von manchen Atemveränderungen des Elektrokardiogramms. *Z. Kreislaufforsch.* **22**, 625 (1930).
- Ricerche sperimentali sulla conduzione sinodale. *Cuore* **14**, 221 (1930).
- COOKSON, H.: Auricular fibrillation in children. *Lancet* **1929 II**, 1139.
- CORSDRRESS, O.: Ein Beitrag zur Frage der Herzeteiligung bei Spasmophilie. *Mshr. Kinderheilk.* **33**, 137 (1926).
- COSSIO, P., I. BERGONSKY, R. KREUTZER: Verkürzung P-R mit Verbreiterung und Auszackung QRS, Typus Schenkelblock oder intraventrikulärer Block geringen Grades. *Rev. argent. Cardiol.* **2**, Nr 6 (1936); *Ref. Z. Kreislaufforsch.* **29**, 138 (1937).
- COWAN, J., and W. T. RITCHE: *Diseases of the heart.* London: E. Arnold et Co. 1922.
- CREMER, M.: Über die direkte Ableitung der Aktionsströme des menschlichen Herzens vom Oesophagus und über das Elektrokardiogramm des Fetus. *Münch. med. Wschr.* **1906 I**, 811.
- CRESPO, A. A., R. GARELLY DELA CÁMARA: Über Scharlach als ätiologischer Faktor bei Kardiopathien. *Arch. españ. Pediatr.* **19**, 332 (1935); *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **31**, 576 (1936).
- McCrudden, F. H.: Sinus respiratory arrhythmia in children with rheumatic heart disease. *J. amer. med. Assoc.* **86**, 535 (1926).
- DELIUS, L.: Klinischer Bericht über einen Fall von vorübergehendem Herzblock mit abnormer Kammereigenfrequenz. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **177**, 107 (1935).
- DIETERLE, K.: Vorübergehende Form- und Lageveränderungen des Zwischenstückes und der Nachschwankung bei Infektionskrankheiten. *Z. Kreislaufforsch.* **31**, 487 (1939).
- DIETRICH, S.: Rheumatische Kreislaufschädigungen. *Der Rheumatismus.* Bd. 7. Dresden u. Leipzig: Th. Steinkopff 1938.
- DITTMAR, F.: Adams-Stokes-Anfälle als klinischer Ausdruck einer Fokalinfektion. Heilung durch Tonsillektomie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **186**, 563 (1940).
- O'DONOVAN, P.: Auricular flutter after diphtheria in a child. *Lancet* **1929 I**, 607.
- DOZZI, D. L.: Transient nodal rhythm following use of sulphamilamide. *Amer. J. med. Sci.* **195**, 771 (1938).
- DOXIADIS, L.: Das Elektrokardiogramm des Herzens des eben Geborenen vor und nach Einsetzen der Lungenatmung. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 303.
- Die Besonderheiten des Kreislaufes im Kindesalter. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1627.

- DOXIADES, L.: Paroxysmale Tachykardie beim Neugeborenen. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 454.  
 — Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems im Kindesalter. *Erg. inn. Med.* **35**, 98 (1929).  
 — Über kongenitale Kreislaufstörungen. *Z. Kinderheilk.* **52**, 141 (1932).  
 — Fortbestehen des fetalen Erregungsablaufs im Herzen während der Kindheit und später. *Z. Kinderheilk.* **41**, 24 (1926).  
 — u. W. SCHMIDT: Aus der Klinik der angeborenen Herzfehler. *Z. Kinderheilk.* **41**, 761 (1926).  
 — u. H. VOLLMER: Spasmophilie und Hyperventilationsherz. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1801.  
 DRAWE, C. E., E. M. HAFKESBRING, R. ASHMAN: Children's electrocardiogram. II. The changes in children's electrocardiograms produced by rheumatic and congenital heart disease. *Amer. J. Dis. Childr.* **53**, 1470 (1937).  
 DRESSLER, W.: Klinische Elektrokardiographie. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1932.  
 — u. A. KISS: Elektrokardiographische Beobachtungen über den Ablauf einer akuten Myokarditis nach Grippe. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1664.  
 DRY, TH. J.: An approach to the diagnosis of congenital heart disease. *Amer. Heart J.* **14**, 135 (1937).  
 DUCHOSAL, P.: Über einen Fall von spontanem Knotenrhythmus. *Med. Klin.* **1933 I**, 390.  
 — et FR. SCICLOUNOFF: Un cas de rythme nodal intermittent au cours du scarlatine. *Arch. Mal. Coeur* **27**, Nr 7 (1934).  
 DUKEN, J.: Über eine typische Form der paroxysmalen Tachykardie im Säuglingsalter. *Arch. Kinderheilk.* **99**, 65 (1933).  
 DUNGERN, FRHR. M. v.: Die Dauer des Kammerelektrokardiogramms QT im Ekg. gesunder Schulkinder vor und nach Herzbelastung. *Z. Kreislaufforsch.* **31**, 739 (1939).  
 DUNIS, E., u. C. KORTH: Die Beurteilung eines pathologisch veränderten Zwischenstückes (ST-Intervall) im Elektrokardiogramm. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1291, 1328.  
 DUZÁR, J. v.: Einfluß des Alters auf die Kolloidlabilität des Bluteserums im Säuglingsalter. *Jb. Kinderheilk.* **100**, 237 (1923).  
 — Die Neugeborenen-Zeit in einer neuen Belichtung. *Mtschr. Kinderheilk.* **27**, 222 (1924).  
 DWAN, P. F., and M. J. SHAPIRO: The four lead electrocardiogram of children. *Amer. J. Dis. Childr.* **54**, 265 (1937).  
 EASBY, M. H.: Electrocardiograms from a four and a half months old fetus. *Amer. Heart J.* **10**, 118 (1934).  
 ECHAGÜE, S. E.: Elektrokardiographische Veränderungen bei Kindern infolge von Typhus. *Rev. argent. Cardiol.* **3**, 112 (1936); *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **33**, 38 (1937).  
 ECKEY, P., A. GÜNZEL, H. W. WÜNSCHE: Anfallsweise auftretender Rhythmenwechsel als Ursache unklarer Herzbeschwerden. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 109.  
 — u. E. SCHÄFER: Deformierung des Kammerteils im menschlichen Elektrokardiogramm durch den Aktionsstrom abnormer Überleitungsfasern. *Arch. Kreislaufforsch.* **2**, 388 (1938).  
 EDÉN, L.: Transitory bradycardia during acute rheumatic carditis in children. *Annales paed.* **154**, 48 (1939).  
 EDENS, E.: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer 1929.  
 EDSTRÖM, G.: Die Klinik des rheumatischen Fiebers. *Erg. inn. Med.* **52**, 439 (1937).  
 EGEDY, E.: Über Herzbeschwerden bei der Grippe. *Z. klin. Med.* **125**, 547 (1933).  
 — u. L. KELEMEN: Die Wirkung des experimentellen Verschlusses der A. pulmonalis auf den Coronarkreislauf. *Orv. Hetil.* **1938 I**, 170.  
 EINTHOVEN, W.: Über die Form des menschlichen Elektrokardiogramms. *Arch. f. Physiol.* **60**, 101 (1895).  
 — Le télécadiogramme. *Arch. int. Phys.* **4**, 132 (1906).  
 — Das Elektrokardiogramm bei Herzfehlern. *Zbl. Herz- u. Gefäßkrkh.* **8** (1915).  
 ELIZONDO MARTEL, G.: Sinusbradykardie in 4 Generationen. *Rev. Cub. de Cardiol.* **2**, 1 (1939); *Ref. Z. Kreislaufforsch.* **31**, 617 (1939).  
 ENGEL, E.: Das Elektrokardiogramm des gesunden Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglings. *Z. Kinderheilk.* **59**, 359 (1937).  
 ERDÉLYI, P.: Der akute und chronische Rheumatismus. *Bud. Orv. Ujs.* **1939 II**, 633.  
 ERKELENS, A. D.: Influence of body posture on the form of the electrocardiogram. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **81**, 4547 (1937).

- ERNST, C.: Zur elektrokardiographischen Diagnose von Vorhofveränderungen beim Menschen mittels Brustwandableitungen. *Klin. Wschr.* **1939 II**, 1188.
- ESCH, aus: Diagnostische und Therapeutische Irrtümer. Leipzig: G. Thieme 1923.
- ESCHERICH u. B. SCHICK: Scharlach. Wien 1912.
- ESSIG, B.: Paroxysmale Tachykardie im Kindesalter. *Mshr. Kinderheilk.* **48**, 288 (1930).
- ETCHEVES, C. J.: Überleitungsstörungen bei den rheumatischen Herzerkrankungen im Kindesalter. *Prensa méd. argent.* **23**, 280 (1936).
- FAESSLER, B.: Das Adams-Stokessche Syndrom im Säuglingsalter. *Annales paed.* **153**, 327 (1939).
- FAULKNER, J. M.: The significance of sinus arrhythmia in old people. *Amer. J. med. Sci.* **180**, 42 (1930).
- and E. H. PLACE, W. R. OHLER: The effect of scarlet fever upon the heart. *Amer. J. med. Sci.* **189**, 352 (1935).
- FAUGERES-BISHOP, L.: Bundle branch block with short P-R interval in individuals without organic heart disease. Case report with review of literature. *Amer. J. med. Sci.* **194**, 794 (1934).
- FEER, E.: Kropfherz und Thymusherz der Neugeborenen und Säuglinge. *Mshr. Kinderheilk.* **25**, 88 (1923).
- FERNBACH, J.: Intraventrikuläre Leitungsstörung mit günstiger Prognose. *Orv. Hetil.* **1937 I**, 377.
- u. Z. SZADÁNYI: Mit Hilfe des Elektrokardiogrammes diagnostizierte tetanoide Epilepsie. *Klin. Wschr.* **1940 I**, 372.
- FINKELSTEIN, H.: Säuglingskrankheiten. Amsterdam: Elsevier 1938.
- FISCHER, R.: Rheumatismus und Herzkrankheiten. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1077.
- FLESCHE, H.: Morgagni-Adams-Stokessches Syndrom bei einem anderthalb Jahre alten Kinde. *Wien. med. Wschr.* **1936 II**, 764.
- FOÀ, C.: L'électrocardiogramme foetal. *Arch. ital. de Biol.* **56**, 145 (1911).
- FRANCE, R.: The use of the electrocardiogram in the diagnosis of adhesive pericardio-media-stinitis. *Bull. Hopkins Hosp.* **63**, 104 (1938).
- FRANK, H.: Der Ablauf der elektrokardiographischen Störungen bei Diphtherie und deren Behandlung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 433 (1936).
- Die schweren elektrokardiographischen Störungen bei Diphtherie und ihre Prognose. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 1025.
- FRANK, K.: Rheumatische Erscheinungen beim Scharlach. *Orvosképzés* **19** (1939). P. Heim-Sonderheft.
- FRANK, M., u. E. BENE: Über den angeborenen Kammerscheidewanddefekt des Herzens. *Arch. Kinderheilk.* **114**, 214 (1938).
- FRANKE, W., u. R. WEINER: Die paroxysmale Tachykardie im Kindesalter. *Med. Klin.* **1926 II**, 1481.
- FREI, MAGDA: Zur Behandlung des Herzstillstandes bei Spasmophilie. *Mshr. Kinderheilk.* **15**, 376 (1919).
- FREUNDLICH, J.: Zur Kenntnis der akuten infektiösen Myokarditis. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 115.
- FREY, L.: Über eine seltene Form der Überleitungsstörung am Diphtherietoxin-geschädigten Herzen. *Z. Kreislaufforsch.* **31**, 265 (1939).
- Über eigenartige Beziehungen zwischen „alternierendem Schenkelblock“ und Extrasystolen bei maligner Diphtherie. *Z. Kreislaufforsch.* **28**, 73 (1936).
- FRIBERGER, R.: Über Arrhythmie bei gesunden Kindern. *Arch. Kinderheilk.* **58**, 30 (1912).
- FRICK, P.: Die Sonderstellung der kindlichen Kreislaufferkrankungen. XIII. Fortbildungslehrgang in Bad Nauheim, 24. bis 26. IX. 1937.
- FRIDERICIA, L. S.: Beziehung zwischen der Pulsfrequenz und der Dauer des Ventrikelektrokardiogramms bei normalen Menschen in der Ruhe. *Acta med. scand. (Stockh.)* **53**, 469 (1920); **54**, 17 (1921).
- FROMENT, R.: Dissociations auriculo-ventriculaires par défaut de subordination. Dissociation auriculo-ventriculaires isorythmiques et interférentielles. Blocks partiels mitigés de dissociation complète. *Presse méd.* **1939 I**, 97.
- GÉRAUDEL, E., et M. MOUQUIN: Troubles complexes du mécanisme cardiaque au cours d'une fièvre typhoïde sévère. *Arch. Mal. Cœur* **25**, 206 (1932).

- GERBASI, M.: Le correnti d'azione del cuore in alcune malattie infettive dei bambino. (Difterite, scarlattina, tifo, amebiasi). *Ann. Clin. med. e Med. sper.* **18**, 263 (1929).
- GLANZMANN, E.: Seltener postdiphtherische Lähmungen. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 2.
- GODEL, R., et E. H. STÉPHAN: Quelques considérations sur les dissociations auriculo-ventriculaire au cours de la fièvre typhoïde. *Arch. Mal. Cœur* **32**, 589 (1929).
- GOLDBLOOM, A., and H. N. SEGALL: Auricular fibrillation in infancy. *Amer. J. Dis. Childr.* **56**, 587 (1938).
- GOLDER, W.: Untersuchungen über Knoten in der Hauptschwankung des Elektrokardiogramms. *Z. Kreislaufforsch.* **28**, 881 (1936).
- GOLDSCHIEDER, G.: Elektrokardiogramm und Spasmophilie. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 565.  
— Beitrag zur Frage der lordotischen Albuminurie. *M Schr. Kinderheilk.* **72**, 398 (1938).
- GOSSE, A. H., and T. E. LOWE: The second positive wave of the QRS-complex. *Quart. J. Med.* **6**, 301 (1937).
- GRAFF, A. C., I. G. TRAVELL, J. A. YAGER: An electrocardiographic study of the heart in lobar pneumonia. *J. clin. Invest.* **10**, 633 (1931).
- GRENET, H., F. JOLY, J. RICHARD: Etude électrocardiographique chez l'enfant normal. *Presse méd.* **1939 I**, 225.
- GRIESHABER, H.: Situs inversus der Bauchorgane mit kongenitalem Herzfehler und hoher Rechtslage der Aorta. *Schweiz. med. Wschr.* **1936 II**, 1307.
- GROEDEL, T., u. J. G. MÖNCKEBERG: Ein Fall von kongenitaler Pulmonalstenose und die sich daraus ergebenden Schlüsse für die Initialzacke des Elektrokardiogramms. *Zbl. Herz- u. Gefäßkrkh.* **5**, 2 (1913).
- GROSS, D.: Die klinische Bedeutung des triphasischen Initialkomplexes in der dritten Ableitung. *Budapesti Orv. Ujs.* **1939 II**, 762.
- GROSSE-BROCKHOFF, F., u. A. STROTMAN: Die zeitlichen Beziehungen der mechanischen Systolendauer zum Elektrokardiogramm. *Z. exper. Med.* **98**, 227 (1936).
- GROTEL, D.: Über Veränderungen des Herzmuskels bei akuter rheumatischer Infektion nach elektrokardiographischen Beobachtungen. *Z. klin. Med.* **115**, 529 (1931).
- GRUBER, Z. v.: Über die Elektrokardiogramme mit scheinbar kurzem AV.-Intervall und verbreitertem QRS-Komplex. *Z. Kreislaufforsch.* **30**, 100 (1938).
- GRUNKE, W.: Die Reizleitungsstörungen des Herzens bei der Diphtherie. *Z. klin. Med.* **120**, 40 (1932).
- GUREWITSCH, F. D.: Besonderheiten des Herzgefäßsystems der Kinder in der Rekonvaleszenz nach Typhus abdominalis. *M Schr. Kinderheilk.* **64**, 341 (1936).
- GÜNZEL, ANNEMARIE: Über die Beziehungen der Systolendauer zum Serumcalciumspiegel unter besonderer Berücksichtigung der menschlichen Tetanie. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **186**, 313 (1937).
- GEISSLER, H.: Kammerautomatie bei Diphtherie-Myokarditis. *Z. Kreislaufforsch.* **31**, 609 (1939).
- HADORN, W.: Über das normale Spannungs-Elektrokardiogramm. *Z. Kreislaufforsch.* **27**, 545 (1935).
- HAFKESBRING, E. M., C. E. DRAWE, R. ASHMAN: Children's electrocardiograms. Measurements for one hundred normal children. *Amer. J. Dis. Childr.* **53**, 1457 (1937).
- HAHN, L., u. R. LANGENDORF: Zur Morphologie des Vorhof-Elektrokardiogramms. Rechts- und Linkshyperfunktionstypus des Vorhof-Elektrokardiogramms. *Acta med. scand. (Stockh.)* **100**, 279 (1939).
- HALBERTSMA, Tj., u. H. A. HARTOG: Über Herzvorhofflattern bei einem kleinen Kind. *M Schr. Kindergeneesk.* **8**, 213 (1939).
- HALFER, G.: L'elettrocardiogramma del bambino sano. *Riv. Clin. pediatri.* **28**, 959 (1930).  
— L'elettrocardiogramma del neonato e del lattante sano. *Lattante* **1**, 436 (1930).
- HALSEY, R. H.: Elucidation of some arrhythmias of the heart in children by means of the electro-cardiograph. *Arch. Pediatr.* **34**, 128 (1917).
- HAMBURGER, W.: zit. nach SCHERF.
- HARTL, K.: Die Erklärung vegetativ bedingter Herzrhythmusänderungen im Rahmen des klinischen Gesamtbildes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **176**, 443 (1934).  
— u. W. RICHTER: Erkennung und Vorhersage des diphtherischen Kreislaufschadens durch die Herzstromkurve. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 320 (1933).

- HARTOG, H. A. PH.: Verzweigungsblock mit verkürzter Überleitungszeit im Elektrokardiogramm von Personen ohne organische Herzerkrankung. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1938**, 5112; Ref. *Kongreßzbl. inn. Med.* **98**, 201 (1939).
- HARTWELL, R. M.: Meningococcic endocarditis and myocarditis. *Amer. J. Dis. Childr.* **58**, 823 (1939).
- HAUSS, W.: Über das Elektrokardiogramm bei Mandelabscessen. *Med. Klin.* **1935 I**, 849.  
— u. B. SCHÜTT: Zur Frage des verkürzten PQ-Intervalles bei Deformierung von QRS. *Z. klin. Med.* **133**, 665 (1938).
- HAYNAL, E., u. D. KELLNER: Elektrokardiogrammstudien am Fetus in utero. *Z. klin. Med.* **98**, 365 (1923).
- HAYS, L.: Report of three cases of congenital heart block with a résumé of the literature to date. *J. Pediatr.* **4**, 380 (1934).
- HÄSSLER, E.: Die rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**, 785.
- HEARD, J. D., G. G. BURKLEY, C. RUSSELL SCHAEFER: Electrocardiograms derived from eleven fetuses through the medium of direct leads. *Amer. Heart J.* **11**, 41 (1936).
- HECHT, A. F.: Der Mechanismus der Herzaktion im Kindesalter, seine Physiologie und Pathologie. *Erg. inn. Med.* **11**, 324 (1913).  
— Über das Verhalten des Herzens nach Scharlach und Diphtherie. *Z. Kinderheilk.* **37**, 5 (1924).  
— Zur Frage der Dauerschädigung des Kreislaufapparates nach schwerer Diphtherie. *Wien. klin. Wschr.* **1932 II**, 865.  
— u. G. ZEDERBAUER, aus HAMBURGER: Die Diphtherie. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1937.
- HECHT, H.: Linkstyp und Rechtstyp im Elektrokardiogramm. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 441.  
— u. C. KORTH: Über Wesen und Bedeutung des QT-Intervalles im Elektrokardiogramm. *Z. Kreislaufforsch.* **29**, 577 (1937).
- HEGGLIN, R., u. M. HOLZMANN: Die klinische Bedeutung der verlängerten QT-Distanz (Systolendauer) im Elektrokardiogramm. *Z. klin. Med.* **132**, 1 (1937).
- HELMREICH, E.: Der Rheumatismus im Kindesalter und seine Behandlung. *Arch. Kinderheilk.* **1935**, Beiheft Nr 6.
- HERGLOZ, J.: Die Bedeutung der präkordialen Ableitung im Kindesalter. *Orv. Hetil.* **1937 I**, 107.  
— Beeinflussung der Reizbildung im Sinusknoten durch kalte Dusche. *Verh. ung. Ver. inn. Med.*, VIII. Tag., Budapest **1938**.
- HERING, H. E.: Experimentelle Studien an Säugetieren über das Elektrokardiogramm. *Pflügers Arch.* **127**, 155 (1909).
- HERKEL, W.: Beobachtungen bei Aortenisthmusstenose. *Z. Kreislaufforsch.* **31**, 729 (1939).  
— u. W. NÜRMBERGER: Über mechanische und elektrische Systolendauer. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.*, Bad Nauheim **1939**.
- HERZOG, R. S.: Electrocardiographic studies of chemical pericardial irritation. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 230 (1934).
- HERZUM, A.: Ungewöhnliches elektrokardiographisches Bild bei einem herzgesunden Sporttreibenden. *Arzt u. Sport, Sonderheft zur Dtsch. med. Wschr.* **1937**, Nr 11.
- HEUBNER, O.: Das Elektrokardiogramm des Säuglings und Kindes. *Mschr. Kinderheilk.* **7**, 6 (1908).
- VAN DEN HEUVEL, G. C. J.: Die ziekte van Stokes-Adams en een geval van aangeboren hartblok. *Proefschrift aan de Ryks Univ. Gröningen* 1908.
- HINDEN, E.: The U wave of the electrocardiogram. *Lancet* **1935 II**, 1228.
- HOCHREIN, M.: Zur Frühdiagnose der rheumatischen Myokarditis und Perikarditis adhaesiva. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2161.  
— u. K. A. SEGGER: Erkennung und Beurteilung des rheumatischen Herzschadens. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **176**, 425 (1934).
- HOFFMANN, A.: Die Elektrokardiographie. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1914.
- HOLZ, B.: Scharlachrheumatoid und Herzstörungen. *Münch. med. Wschr.* **1939 I**, 90.
- HOLZMANN, M.: Elektrokardiographische Befunde bei Perikarditis. *Helvet. med. Acta* **3**, 249 (1936).

- HOLZMANN, M.: Klinische Erfahrungen mit elektrokardiographischen Brustwandableitungen. Arch. Kreislaufforsch. **1**, 1 (1937).
- Neuere praktische Ergebnisse der Elektrokardiographie. Schweiz. med. Wschr. **1939 I**, 289.
- Bemerkung zum Ekg. mit verkürzter PQ-Distanz und Schenkelblockbild des Kammerkomplexes. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch., XII. Tag., Bad Nauheim **1939**.
- u. D. SCHERF: Über Elektrokardiogramme mit verkürzter Vorhof-Kammer-Distanz und positiven P-Zacken. Z. klin. Med. **121**, 404 (1932).
- HORI, HIDEO, MIZUO IMAI, MIKIO SATO: On the electrocardiogram of new-born. I. On the electrocardiogram of the normal new-born. Jap. J. Obstetr. **18**, 325 (1935).
- — II. On the electrocardiogram of asphyxiated new-born. Jap. J. Obstetr. **18**, 333 (1935).
- HOSHI, M.: The electrocardiogram of infant's rachitis. J. orient. Med. **15**, 49 (1931).
- The electrocardiogram of children's dysentery and „ekiri“. Orient. J. Dis. Childr. **10**, 29 (1931).
- HOTTINGER, A., u. A. SCHLOSSMANN, aus PFAUNDLER-SCHLOSSMANN: Handbuch der Kinderheilkunde. IV. Aufl. Berlin: W. Vogel 1931.
- HOTZ, H. W.: Herzschiädigung bei Tonsillitis. Schweiz. med. Wschr. **1939 I**, 10.
- HROM, St.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Nn. vagi und sympathici auf das Herz. Polskie Arch. Med.; Ref. Z. Kreislaufforsch. **27**, 837 (1935).
- HUBENSACK, E.: Über Veränderungen der Herzstromkurve im Verlauf von Diphtherie. Z. Kreislaufforsch. **29**, 434 (1937).
- HUBERT, G.: Über Gripeschäden am Kreislaufapparat. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1202.
- HUTTMANN, A.: Über das Vorhofelektrokardiogramm bei Cor bovinum. Z. Kreislaufforsch. **30**, 171 (1938).
- IBRAHIM, I.: Über Tetanie der Sphincteren, der glatten Muskeln und des Herzens bei Säuglingen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **41** (1911).
- IWABUCHI, T.: Plötzlicher Tod bei Tetanie. Z. Kinderheilk. **33**, 223 (1922).
- JANZEN, R.: Die Änderungen des Elektrokardiogramms beim Übergang aus dem Liegen in die aufrechte Körperstellung. Z. exper. Med. **103**, 671 (1938).
- JOACHIM: Weitere Beiträge zur Frage der Leitungsstörungen im Herzmuskel. Dtsch. Arch. klin. Med. **88**, 574 (1907).
- JOHNSON, G. O.: Paroxysmal tachycardia in children. Amer. J. Dis Childr. **60**, 1137 (1940).
- JOSEPHthal, F.: Geheiltes Kammerflattern nach Diphtherie. Wien Arch. inn. Med. **26**, 15 (1934).
- JERVELL, A.: Urämieblutung in den Sinusknoten. Adams-Stokesscher Anfall. Norsk. Mag. Laegevidensk. **93**, 1327 (1932).
- JUNDELL, I., and N. STENSTRÖM: A study of the electrocardiogram in infants of normal conditions and during treatment with cod liver oil and vigantol. Acta paediatr. (Stockh.) **12**, 113 (1931).
- KAHLSTORF: Kreislaufbeobachtungen bei Grippeepidemie 1936/37. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 42.
- KATZ, S. M., and S. R. SLATER: The second positive wave of the QRS-complex. Arch. int. Med. **55**, 86 (1935).
- and H. WACHTEL: The diphasic QRS-type of electrocardiogram in congenital heart disease. Amer. Heart J. **13**, 202 (1937).
- KEITH, J. D.: Over-stimulation of the Vagus nerve in rheumatic fever. Quart. J. Med. **7**, 29 (1938).
- and A. BROWN: Paroxysmal tachycardia. Report of two cases. Amer. J. Dis. Childr. **59**, 362 (1940).
- KEHRER, E.: Die geburtshilfflich-gynäkologische Bedeutung der Tetanie. Arch. Gynäk. **99**, 372 (1913).
- KEPPEL, C.: Über die Bedeutung der Elektrokardiographie für die Beurteilung von Diphtheriekranken. Jb. Kinderheilk. **147**, 171 (1936).
- KIELHORN, E.: Elektrokardiographische Nachuntersuchungen bei Kindern mit früherer akuter diphtherischer Myokardschädigung. Mschr. Kinderheilk. **61**, 404 (1935).
- u. H. RÜBENHAGEN: Zur Frage der Herzmuskelschädigung durch Vitamin D. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 472.

- KISS, P. v.: Über Herzstörungen während und nach der Diphtherie. *Acta paediatr.* (Stockh.) **16**, 414 (1933).
- Wie lange bedürfen Diphtheriekranken der Bettruhe? *Mschr. Kinderheilk.* **60**, 426 (1934).
- Ein geheilter Fall von an Diphtherie anschließendem Herzblock. *Z. Kinderheilk.* **56**, 136 (1934).
- Elektrokardiogramm des während Diphtherie auftretenden Adams-Stokesschen Anfalles. *Z. exper. Med.* **93**, 619 (1934).
- Beiträge zur Pathologie und Therapie der Herzstörungen von ruhrkranken Säuglingen. *Arch. Kinderheilk.* **103**, 50 (1934).
- Dauerschädigungen des Herzens nach Diphtherie. *Z. Kinderheilk.* **57**, 284 (1935).
- Über diphtherische Herzstörungen. *Z. Kreislaufforsch.* **28**, 753 (1936).
- Sino-aurikulärer Block bei einem diphtherischen Kinde. *Mschr. Kinderheilk.* **66**, 30 (1936).
- Ungewöhnliche extrasystolische Arrhythmie bei Diphtherie. *Z. Kreislaufforsch.* **29**, 607 (1937).
- Über die Acetylcholinbehandlung der paroxysmalen Tachykardie. *Arch. Kinderheilk.* **110**, 217 (1937).
- Dauernder Herzblock nach Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **151**, 347 (1938).
- Tödliche Herzstörung nach Tonsillitis. *Orv. Hetil.* **1940 I**, 177.
- Herzstörungen infolge von Grippe im Kindesalter. *Z. Kreislaufforsch.* **32**, 721 (1940).
- u. B. HORÁNYI-HECHST: Über das histologische Verhalten der Vasomotorenzentren bei Diphtherietod. *Jb. Kinderheilk.* **143**, 363 (1934).
- u. R. MARTYN: Der Einfluß der Herzveränderungen bei dem Dysenterietode der Säuglinge. *Arch. Kinderheilk.* **101**, 67 (1934).
- u. B. WOLLEK: Herzblock beim Kinde im Anschluß an eine croupöse Pneumonie. *Arch. Kinderheilk.* **104**, 38 (1935).
- — Über das Elektrokardiogramm der während Typhus abdominalis auftretenden Herzstörungen im Kindesalter. *Arch. Kinderheilk.* **106**, 38 (1935).
- u. Mitarbeiter: Zur Ätiologie des „Scharlachherzens“. I.—V. *Arch. Kinderheilk.* **114**, 203, 207 (1938); **115**, 168, 226 (1938); **117**, 120 (1939).
- KLINKE, K.: Postgrippale Myokarderkrankungen. *Mschr. Kinderheilk.* **34**, 139 (1926).
- KNORRE, G. v.: Zur Erkennung angeborener Herzfehler. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 II**, 1385.
- KOCH, EB.: Antwort auf eine Anfrage. *Z. Kreislaufforsch.* **29**, 704 (1937).
- Zur Festlegung einer einheitlichen Bezeichnungsweise in der Elektrokardiographie. *Z. Kreislaufforsch.* **31**, 814 (1939).
- KOELSCH, F.: Kreislaufschädigungen durch gewerbliche Vergiftungen. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch., IX. Tag., Bad Nauheim 1936.*
- KORTH, C.: Über die Auslösung von Extrasystolen durch einen zentralnervösen Reiz. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 449.
- u. H. HECHT: Das Elektrokardiogramm bei Ostitis fibrosa cystica generalisata (Recklinghausen). *Klin. Wschr.* **1938 I**, 21.
- u. W. SCHRUMPF: Über Interferenzdissoziation im Elektrokardiogramm. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 321 (1936).
- KRAMÁR, E.: Zur Klinik des akuten Rheumatismus. *Jb. Kinderheilk.* **149**, 108 (1937).
- Osservazioni sulla miocardite a focolai di origine grippale. *Riv. Clin. pediatr.* **35**, 936 (1937).
- KRAMER, P. H.: Scharlach und Rheuma. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1937**, 355; Ref. *Kongreßzbl. inn. Med.* **89**, 329 (1937).
- KRAUS, FR., u. G. F. NICOLAI: Das Elektrokardiogramm des gesunden und kranken Menschen. Leipzig: Veit & Co. 1910.
- KRINSKI, L.: Beobachtungen über Elektrokardiographie bei Pneumonie. *Z. klin. Med.* **128**, 27 (1935).
- KRISZT, I.: Angeborener sinaurikulärer Block bei einem Neugeborenen. *Orv. Hetil.* **1937 II**, 967.
- KRUMBHAAR, E. B., and H. H. JENKS: Electrocardiographic studies in normal infants and children. *Heart* **6**, 189 (1917).
- KUHN, B. W.: Die Bedeutung der Ekg.-Veränderungen für die Diagnose der rheumatischen Herzaffektion. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **181**, 515 (1938).

- KÜHNE, K.: Die respiratorische Arrhythmie bei Herzerkrankungen im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk.* **66**, 7 (1936).
- KÜSTER, F.: Die Resorption kleiner Fettmengen durch den Säuglingsdarm. Eine Untersuchung über die Grundlagen der Vigantolstoßbehandlung.
- LAMBERT, J.: Les altérations d'origine coronarienne du complexe électrocardiographique auriculaire. *Arch. Mal. Cœur* **30**, 3 (1937).
- LANDAU, NELLY: Über die Verlängerung der Systole bei Tetanie und ihre Beeinflussung durch verschiedene Pharmaca. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 93.
- LANGENDORF, R.: Elektrokardiogramm bei Vorhofinfarkt. *Acta med. scand. (Stockh.)* **100**, 136 (1939).
- u. A. PICK: Elektrokardiogramm bei akuter Nephritis. I.—II. *Acta med. scand. (Stockh.)* **94**, 1, 36 (1938).
- LANGSTEIN, L.: *Aus Diagnostische und Therapeutische Irrtümer.* Leipzig: G. Thieme 1923.
- LAUBRY, CH., et J. LENÈGRE: La dissociation auriculo-ventriculaire iso-rythmique rhumatismale. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **54**, 1575 (1938).
- P. SOULIÉ et P. LAUBRY: Valeur diagnostique du triphasisme de l'onde rapide dans l'angine de poitrine et les syndroms coronariens. *Arch. Mal. Cœur* **32**, 337 (1939).
- LAUFER, S.: Untersuchungen über den Einfluß der Querlagerung des Herzens auf das Elektrokardiogramm. *Z. Kreislaufforsch.* **26**, 166 (1934).
- Dérivations électives des oreillettes dans le diagnostic des troubles de la fonction auriculaire. *Arch. Mal. Cœur* **28**, 98 (1935).
- LAURENTIUS, P.: Beitrag zur aktiven heterotopen Reizbildungsstörung des Herzens im Kindesalter (Paroxysmale Tachykardie). *M Schr. Kinderheilk.* **77**, 30 (1939).
- LEA, E.: Complete heart-block with higher ventricular than auricular rate. *Lancet* **I**, 1289 (1915).
- LEADER, S. D.: Nodal rhythm in an infant eighteen months of age. *Amer. J. Dis. Childr.* **50**, 1083 (1935).
- LEBEDEV, B.: Beobachtungen über die Herzfunktion der Kinder in der Rekonvaleszenz nach fieberhaften Zuständen. *Jb. Kinderheilk.* **100**, 295 (1923).
- LEDERER, R., u. K. STOLTE: Scharlachherz. *Jb. Kinderheilk.* **74**, 395 (1911).
- LEECH, CL. B.: Congenital heart-block. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 131 (1930).
- Congenital heart disease. *J. Pediatr.* **7**, 802 (1935).
- LEFF, M.: Fetal heart dilatation; pulmonary congestion and pulmonary edema neonatorum; „congenital pneumonia“; asphyxia. *Amer. J. Obstetr.* **32**, 286 (1936).
- LEFFKOWITZ, M.: Über Extrasystolen im Schulalter. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1577.
- LENÈGRE, I.: Troubles de rythme et des tracés électriques du cœur au cours de la poussée aigue de rhumatisme articulaire. *Paris méd.* **1939 I**, 376.
- LEPESCHKIN, E.: Über das normale Brustwand-Elektrokardiogramm im Kindesalter. *Arch. Kreislaufforsch.* **3**, 321 (1938).
- LESNÉ, E., A. CLERC, B. ZADIC-KAHN: La dissociation auriculo-ventriculaire au cours de la diphthérie. *Paris méd.* **1933 I**, 381.
- et B. ZADOC-KAHN: Valeur pratique de l'électrocardiographie au cours de la diphthérie. *Rev. franç. Pédiatr.* **9**, 454 (1933).
- LEVY, R. L., and H. G. BRUENN: The precordial lead of the electrocardiogram (lead IV.) as an aid in the recognition of active carditis in rheumatic fever. *Amer. Heart J.* **10**, 881 (1935).
- LEWIS, T., and M. D. GILDER: The human electrocardiogram and preliminary investigations of young male adults to form basis for pathologic study. *Phil. Tr. Roy. Soc. London* **202**, 351 (1912).
- LIAN, C., et B. CALCENA: Les troubles myocardiques révélés par l'électrocardiographie pendant et après le rhumatisme articulaire aigu. *Presse méd.* **1932 I**, 1.
- LIEBE, S.: Rückbildungsfähige Verbreiterung des Mittelschattens bei Neugeborenen. *M Schr. Kinderheilk.* **64**, 48 (1936).
- LIEBERSON, A., and F. LIBERSON: The value of the postero-anterior chest leads in cardiac diagnosis. *Ann. int. Med.* **6**, 1315 (1933).
- LIMPER, E.: Elektrokardiographische Untersuchungen bei Pylorospasmus. *M Schr. Kinderheilk.* **79**, 202 (1939).

- LINCOLN, E. M., and G. H. B. NICOLSON: The hearts of normal children. III. Electrocardiographic records. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 1001 (1928).
- LITZNER, ST., u. O. HARTLEB: Über Reizleitungsstörungen (Wenckebachsche Perioden) bei der Grippe. *Z. Kreislaufforsch.* **27**, 373 (1935).
- LOMBARDINI, V., et M. AVILÉS: Die Interferenz, das doppelte Kommando und die Partialrhythmen. *Rev. argent. Cardiol.* **5**, 6 (1939); Ref. *Z. Kreislaufforsch.* **32**, 106 (1940).
- LONDE, SOL: Some aspects of the circulation in the premature infant. *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 110 (1932).
- LUCKE, H.: Über zentral ausgelöste Herzrhythmusstörungen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **180**, 40 (1937).
- LUISADA, A.: Elektive Ableitung von den Vorhöfen im Elektrokardiogramm. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 160.
- e E. ANTONIAZZI: Rari disturbi di ritmo per lesione infiammatoria della regione sinusale in un caso di pancardite reumatica. *Cuore* **15**, 89 (1931).
- LUKÁCS, J., u. K. WALTNER: Postgrippale Herzdilatation im Kindesalter. *Mshr. Kinderheilk.* **31**, 72 (1926).
- LUKOMSKI, P.: Elektrokardiographische Beobachtungen bei akutem Rheumatismus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **174**, 268 (1932).
- Elektrokardiographische Beobachtungen bei Abdominaltyphus und Pneumonie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **174**, 587 (1933).
- LUTEMBACHER, R.: Rythme auriculaire inférieure. *Presse méd.* **1934 II**, 2096.
- LYON, R. A., and L. W. RAUH: Extrasystoles in children. *Amer. J. Dis. Childr.* **57**, 278 (1939).
- MACHOLD, K.: Herzmuskelschaden oder angeborene Anomalie? Beitrag zur Frage der tonsillo-genen Myokarditis. *Wien. klin. Wschr.* **1939 I**, 7.
- MAEKAWA, M.: A study on the interpretation of the U-wave. *Acta Scholae med. Kioto* **14**, 16 (1931).
- and J. TOYOSHIMA: Fetal electrocardiogram of the human subject. *Acta Scholae med. Kioto* **12**, 519 (1930).
- MAGARASEVIC, M.: Le rapport entre la durée de la systole ventriculaire et celle de la révolution cardiaque chez l'homme normal et au repos. *Asch. Mal. Cœur* **30**, 594 (1937).
- MAGLADERY, I. W., u. F. T. BILLINGS: Über die Unterschiede in der Stärke der Scharlachmyokarditis bei den einzelnen Epidemien. *Beitr. path. Anat.* **97**, 204 (1936).
- MAHAIM, I.: Les maladies organiques du faisceau de His-Tawara. Paris: Masson & Cie. 1931.
- MALOSI, C.: L'elettrocardiogramma nel bambino. *Riv. Radiol. e Fisica med.* **3**, 503 (1931).
- Sulla tachycardia parossistica nell'infanzia. *Pediatria Riv.* **39**, 801 (1931).
- MANDELSTAMM, M., u. S. REINBERG: Die Dextrokardie. *Erg. inn. Med.* **34**, 154 (1928).
- MANNHEIMER, E., and P. J. NORDENFELT: Four cases of congenital cardiac disease. *Acta paediatr. (Stockh.)* **23**, 200 (1938).
- MARWIN, H. M., and R. C. BUCKLEY: Complete heart block in diphtheria. *Heart* **11**, 309 (1924).
- MARZAHN, H.: Über eine Veränderung des ST-Intervalls im Ekg. bei einem Fall von postoperativer Tetanie. *Z. klin. Med.* **182**, 127 (1934).
- Über elektrokardiographische Veränderungen bei postoperativer Tetanie. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 507.
- MASELLI, D.: Die klinische Bedeutung des triphasischen Ventrikelkomplexes in III. Abl. *Cuore* **23**, 1 (1939); Ref. *Z. Kreislaufforsch.* **31**, 391 (1939).
- MASTER, A. M., S. DACK, H. L. JAFFE: The precordial lead of the electrocardiogram of normal children. *Amer. J. Dis. Childr.* **53**, 1000 (1937).
- H. L. JAFFE, S. DACK: The heart in acute nephritis. *Arch. int. Med.* **60**, 1016 (1937).
- A. ROMANOFF, H. L. JAFFE: Electrocardiographic changes in pneumonia. *Amer. Heart J.* **6**, 696 (1931).
- MATTIOLI, M.: Osservazioni elettrocardiografiche nella stenosi mitralica. (Ricerche su 72 casi.) *Riforma med.* **1938**, 1447.
- MAUTNER, H.: Bleibende Herzschädigung und Reizleitungsstörung nach Diphtherie. *Med. Klin.* **1934 I**, 669.
- Extrasystolen nach psychischem Trauma. *Med. Klin.* **1935 II**, 1367.
- Myokardschädigungen nach Scharlach. *Wien. med. Wschr.* **1936 II**, 795.

- MAYEDA, I.: On the time relation between the systolic duration of the heart and the pulse rate. *Acta Scholae med. Kioto* **17**, 53 (1934).
- MEESSEN, H.: Zur normalen Histologie des Reizleitungssystems und zu seinen Störungen. *Z. Kreislaufforsch.* **27**, 42 (1935).
- Experimentelle Untersuchungen zum Kollapsproblem. *Beitr. path. Anat.* **102**, 191 (1939).
- MEIXNER, K.: Die Erweiterung der linken Herzkammer bei Rachitis. *Wien. klin. Wschr.* **1928 II**, 1273.
- MENGOLI, V.: Ricerche elettrocardiografiche nel decorso della broncopolmonite del lattante. *Arch. ital. Pediatr.* **4**, 203 (1936).
- Studio della funzionalità cardiaca nell'aritmia sinusale da difterite mediante l'elettrocardiogramma. *Arch. ital. Pediatr.* **4**, 612 (1937).
- MERKELBACH, O.: Internistische Erkrankungen und Militärmedizin. *Schweiz. med. Wschr.* **1940 II**, 717.
- MESSELOFF, CH. R., and A. POMERANTZ: A study of lead IV in normal children and in ambulatory children with cardiac disease. *Amer. J. Dis. Childr.* **53**, 1485 (1937).
- MICHELAZZI, A. M.: Contributo allo studio dei ritmi doppi (da due osservazioni di dissociazione isoritmica). *Rass. Fisiopat.* **10**, 674 (1938).
- MIGLIORI, V.: Auricular fibrillation in children and adolescents. *Méd. inf.* **9**, 230 (1938).
- L'elettrocardiogramma nella tetania infantile. *Bull. Scienze Med.* **110**, 94 (1938).
- Ricerche elettrocardiografiche nel prematuro e nel neonate a termine. *Arch. ital. Pediatr.* **6**, 176 (1938).
- MIKI: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Dauer des Kammer-Elektrokardiogramms. *Z. exper. Med.* **27**, 323 (1922).
- McMILLAN, T. M., and A. COOK: Electrocardiographic changes occurring during rheumatic fever. *Atlantic M. J.* **31**, 806 (1927).
- MISSKE, BR.: Niereninsuffizienz und blasser Hochdruck im Aktionsstrombild des Herzens. *Arch. Kreislaufforsch.* **2**, 267 (1938).
- u. J. BRUGSCH: Die klinische Bedeutung der vergrößerten „Q<sub>III</sub>-Zacke“ im Ekg. *Z. Kreislaufforsch.* **26**, 833 (1934).
- MOBITZ, W.: Zur Frage der atrioventrikulären Automatie. Die Interferenzdissoziation. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **141**, 257 (1923).
- MOIA, B.: Die 4. oder Thoraxableitung bei 50 normalen Kindern. *Rev. argent. Cardiol.* **2**, 26 (1935); *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **31**, 91 (1936).
- u. L. INCHAUSPE: Über einen Fall von kurzem PR mit breitem und ausgezacktem QRS als Ausdruck eines ventrikulären Asynchronismus. *Rev. argent. Cardiol.* **5**, Nr 2 (1938); *Ref. Z. Kreislaufforsch.* **31**, 283 (1939).
- MOLTSCHANOW, V.: Scarlatine et rhumatisme. *Rev. franç. Pédiatr.* **8**, 675 (1932).
- MONDON, H.: Bradycardie par dissociation auriculoventriculaire complète. Retour à un rythme normal apres traitement salicylé. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **54**, 882 (1938).
- MOORE, N. S., and H. J. STEWART: The disappearance of intraventricular heart-block occurring in uremia following the intravenous injection of hypertonic glucose solution. *Amer. Heart J.* **5**, 469 (1930).
- MORALES, DIAZ J.: Das normale Elektrokardiogramm beim Kind. *Pediatr. españ.* **23**, 155 (1934); *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **29**, 534 (1934).
- MORGENSTERN, K.: Elektrokardiographische Untersuchungen über die Beziehungen des Herzmuskels zur Spasmophilie (Tetanie) im frühen Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **11**, 304 (1914).
- MOTTA, G.: Veränderungen des Ekg. bei Kaninchen nach Einspritzungen von Shiga-Kruse-Toxin und 4,7proz. Glucoselösung. *Riv. Pat. sper.* **8** (1937); *Ref. Z. Kreislaufforsch.* **30**, 584 (1938).
- MÖNCKEBERG: Zur Frage des Elektrokardiogramms bei angeborenen Herzfehlern. *Münch. med. Wschr.* **1914**, Nr 42.
- Erkrankungen des Myokards und des spezifischen Muskelsystems. *Handbuch d. spez. Anatomie* **2**. Berlin 1924.
- NAHUM, L. H., and H. E. HOFF: The interpretation of the U-wave of the electrocardiogram. *Amer. Heart J.* **17**, 585 (1939).

- NÁDRAI, A.: Über die Anwendung des Chloralhydrats. *Ausg. d. Univ.-Kinderklinik Pécs.* **1935.**
- Beiträge zur Differentialdiagnose der den Keuchhusten komplizierenden Eklampsien. *Arch. Kinderheilk.* **110**, 79 (1937).
  - Die respiratorische Arrhythmie bei Diphtherie. *Annal. paed.* **152**, 35 (1938).
  - Die Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems mittels Adrenalin-Elektrokardiogramms. *Jb. Kinderheilk.* **151**, 274 (1938).
  - Die Elektrokardiographie im Säuglingsalter. I.—IV. *Z. Kinderheilk.* **60**, 285 (1938); V.—VI. **61**, 63 (1939); VII.—VIII. **61**, 659 (1939).
  - u. Z. LELKES: Reihenfolge und Entstehung von Rhythmusstörungen nach intravenöser Adrenalineinspritzung. *Magy. orv. Arch.* **37**, 5 (1937).
- NICOLAI u. R. FUNARO: Das Elektrokardiogramm des Säuglings. *Zbl. Physiol.* **22**, 58 (1908).
- NIELSEN, A. L.: Zwei Fälle von angeborenem Herzblock. *Acta paediatr. (Stockh.)* **17**, 554 (1935).
- NOEGGERATH, C. T.: Elektrokardiogramme schwächerer Säuglinge. *Z. Kinderheilk.* **6**, 396 (1913).
- Zur Prognose und Behandlung tetanuskranker Kinder. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 814, 852.
- NORDENFELT, O.: Die Ekg.-Veränderungen bei orthostatischen Kreislaufstörungen und Ergotaminatartrat. *Z. Kreislaufforsch.* **31**, 761 (1939).
- NOTH, P. H., and A. R. BARNES: Electrocardiographic changes associated with pericarditis. *Arch. int. Med.* **65**, 291 (1940).
- OETTEL, H., u. H. SCHLOTMANN: Die Frühdiagnose der rheumatischen Karditis und ihre soziale Bedeutung. *Z. Rheumaforsch.* **3**, 41 (1940).
- OETTINGER, I.: Über die Diagnose der Mitralfehler. *Z. Kreislaufforsch.* **27**, 122 (1935).
- Zur pathologischen Physiologie und Klinik der atrioventrikulären Dissoziation. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 117 (1935).
  - u. W. NESSLIN: Über atrioventrikuläre Automatie bei rheumatischer Karditis. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **173**, 212 (1932).
- OHR, A.: Ist der Rechtstyp des Ekg. im Säuglingsalter eine Folge des anatomischen Überwiegens der rechten Kammer? *Mschr. Kinderheilk.* **84**, 281 (1940).
- Herzschildigung durch Fieber. Warum bekämpfen wir das Fieber? *Mschr. Kinderheilk.* **84**, 13 (1940).
  - u. W. PORSCHA: Beitrag zur QT- und PQ-Dauer im Ekg. des Kindesalters. *Z. Kreislaufforsch.* **32**, 809 (1940).
- OTTO, E.: Über elektrokardiographische Untersuchungen bei Diphtheriekranken und über Behandlungsergebnisse. *Hippocrates* **6**, 668 (1935).
- H. L.: The effect of a sudden increase in the intracardiac pressure upon the form of the T-wave of the electrocardiogram. *J. Labor. a. Clin. Med.* **14**, 643 (1929).
  - H.: Der Herzmuskelschaden bei Mandelentzündung. *Z. Kreislaufforsch.* **29**, 471 (1937).
- OTTOW, B.: Intrauterine Wahrscheinlichkeitsdiagnose eines Herzblocks bei der Frucht. *Zbl. Gynäk.* **1939**, 19.
- PARADE, G. W.: Herzkomplicationen bei Diphtherie. *Med. Klin.* **1936 I**, 441.
- Eigenartige Herzstörungen nach kalten Bädern. *Balneologie* **1936**, 406.
  - Herzstörungen bei akuten und chronischen Mandelentzündungen und anderen Infekten. *Münch. med. Wschr.* **1937 II**, 1971.
  - Herzstörungen bei der fokalen Infektion, insbesondere bei der akuten und chronischen Tonsillitis. *Z. klin. Med.* **133**, 395 (1938).
  - Banale Angina tonsillaris und Herzmuskelerkrankung. *Med. Klin.* **1939 I**, 269.
  - u. G. JÄGER: Herztätigkeit und vegetative Gifte. I. Die Wirkung intravenöser Atropin-injektion auf die Herzaktion. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1684.
  - u. H. R. FOERSTER: II. Die Wirkung intravenöser Injektion von Adrenalin und Pilocarpin auf die Herzaktion. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1709.
  - u. U. PETERSEN: Elektrokardiographische Beobachtungen bei Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **145**, 22 (1935).
- PARDEE, H. E. B.: Significance of electrocardiogram with large Q in lead III. *Arch. int. Med.* **46**, 470 (1930).
- PARSONNET, A. E.: Postinfluenzal sinus-nodal block. A rare disturbance of the heart following an infectious disease. *J. Labor. a. Clin. Med.* **16**, 136 (1930).

- PAUL, J. R., R. SALINGER, B. ZUGER: The relation of rheumatic fever to postscarlatinal arthritis and postscarlatinal heart disease. A familial study. *J. clin. Invest.* **13**, 503 (1934).
- PEEL, A. D. F.: The significance of electrocardiograms showing a „second positive wave of QRS“ in lead III. *Brit. Heart J.* **1**, 3 (1939).
- PEIPER, A.: Unregelmäßige Herzstätigkeit im Kindesalter. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 1079.
- PERRY, B. C.: The electrocardiogram of normal school-children. *Arch. Dis. Childhood.* **6**, 259 (1931).
- Persistent conduction defects following diphtheria. *Brit. Heart J.* **1**, 117 (1939).
- PERSCHMANN, G.: Das Elektrokardiogramm bei orthostatischer Kreislaufreaktion. *Z. Kreislaufforsch.* **31**, 385 (1939).
- PETZETAKIS: *Presse méd.* **1914**, 161.
- PEZZI, C.: Considérations pathogéniques sur quelques cas de rythme septal et paraseptal permanents. *Arch. Mal. Cœur* **24**, 1 (1931).
- Sur un accident particulier de l'électrocardiogramme. L'onde P négative après R sur les tracés à rythme normal. La théorie dualiste du stimulus cardiaque. *Arch. Mal. Cœur* **26**, 21 (1933).
- PINES, I.: Ein Fall von funktionellem Schenkelblock während der Schwangerschaft. *Wien. Arch. inn. Med.* **32**, 129 (1938).
- PINKE, I., u. G. V. KNOBBE: Zur Differentialdiagnose eines angeborenen Herzfehlers. *Z. Kreislaufforsch.* **30**, 462 (1938).
- PINTÉR, G.: Ungewöhnlich schwere Herz-Gefäßkomplikationen bei akuter Glomerulonephritis im Kindesalter. *Orvosképzés* **19** (1939), P. Heim-Sonderheft.
- PITFIELD, R. L.: Cardiac arrhythmia due to brain tumor. *J. nerv. Dis.* **71**, 33 (1930).
- PLÁ, J., u. A. FABREGAT: Syndrom, charakterisiert durch gleichzeitige Anfälle von Tetanie und paroxysmale Tachykardie. *Rev. argent. Cardiol.* **2**, Nr 4 (1935); *Ref. Z. Kreislaufforsch.* **28**, 791 (1936).
- POMERANCE, M., and S. FRUCHT: Heart block in rheumatic fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **47**, 1087 (1934).
- POPPI, A.: Segni elettrocardiografici e clinici di sofferenza cardiaca nel corso della glomerulonefrite acuta. *Arch. Pat. e Clin. med.* **18**, 271 (1938).
- PORTE, D., and H. E. B. PARDEE: The occurrence of the coronary T-wave in rheumatic pericarditis. *Amer. Heart J.* **4**, 584 (1929).
- PORTER, W. B., and N. BLOOM: The heart in typhoid fever. A clinical study of 30 patients. *Amer. Heart J.* **10**, 793 (1935).
- PRICE and MACKENSIE: zit. nach RESNIK-SCOTT.
- PUDDU, V.: Observations cliniques sur le triphasisme de l'oscillation rapide du complexe ventriculaire en D III. *Arch. Mal. Cœur* **29**, 643 (1936).
- PUGLISI, A.: Paroxysmatische Tachykardie bei einem Neugeborenen. (345 Pulsschläge in der Minute.) *Arch. argent. Pediatr.* **11**, 3 (1939); *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **37**, 200 (1940).
- PÜSCHEL, E.: Beitrag zur Kenntnis der Herzvergrößerungen im frühen Kindesalter. *Arch. Kinderheilk.* **99**, 193 (1933).
- Das Krankheitsbild der paroxysmalen Tachykardie beim Säugling. *Mshr. Kinderheilk.* **80**, 375 (1939).
- QUINCKE, H.: Elektrokardiographische Beobachtungen bei akuter Myokarditis. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 II**, 1629.
- Veränderungen im Ekg. bei Grippe. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1933**, 390.
- RADNAI, P.: Über die Bedeutung des bogenförmigen Überganges der R-Zacke. *Z. Kreislaufforsch.* **32**, 320 (1940).
- RASARIO, G.: Sull'alternanza elettrica. *Cuore* **23**, 7 (1939).
- RAYBAUD, A., et ED. GIRAUD-COSTA: Aspect électrocardiographique évolutif particulier chez le typhique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 315 (1933).
- RASKINA u. BRUDÉ: Elektrokardiographische Beobachtungen bei Ruhr der Kleinkinder. *Pediatr.* **3**, 52 (1937); *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **33**, 534 (1937).
- RÄIHÄ, C. E.: Das Elektrokardiogramm des Frühgeborenen. *Acta paediatr. (Stockh.)* **18**, 440 (1936).
- REICHENFELD, L., u. L. BRAUN: Beiträge zur Frage des Wilsonschen Schenkelblocks. *Orv. Hetil.* **1940**, 5 sz.

- REMÉ, H.: Über die T-Schwankung im Elektrokardiogramm des Kindes. *Z. exper. Med.* **101**, 729 (1937).
- RESNIK, W. H., and W. J. SCOTT: Auricular fibrillation: Report of case in a child aged four years. *Amer. J. Dis. Childr.* **31**, 357 (1926).
- REUSS, A.: Krankheiten der Neugeborenen. Berlin u. Wien: Julius Springer 1924.
- REYHER, P.: Zum Spasmophilieproblem. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 163.
- RIHL, J.: Analyse von fünf Fällen von Überleitungsstörungen. *Z. exper. Med.* **2**, 83 (1906).  
— Interpolierte supraventrikuläre Extrasystolen beim Neugeborenen. *Z. exper. Med.* **50**, 93 (1926).  
— A. HUTTMANN, E. SPIEGEL: Über das Arbeitselektrokardiogramm. *Z. Kreislaufforsch.* **27**, 659 (1935).
- RISSOTTO, A., u. J. NATIN, C. DA RIN: Die Interferenzdissoziation bei Diphtherie. *Prensa méd. argent.* **25**, 6 (1938); *Ref. Z. Kreislaufforsch.* **30**, 667 (1938).
- RITTER, H.: Zur Frage der vorzeitigen und zugleich abnormen Erregungsausbreitung im Herzen. *Z. Kreislaufforsch.* **31**, 206 (1939).
- RIVOALEN, GALLAIS-GUILLERMIN et RICHE: Cinq cas de dissociation auriculo-ventriculaire isorythmique au cours du rhumatisme articulaire aigu. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **54**, 1503 (1938).
- ROBERTS, G. H., and D. J. ABRAMSON: Ventricular complexes of the bundle branch-block type associated with short P-R intervals. *Ann. int. Med.* **9**, 983 (1936).
- ROBINOW, M., L. N. KATZ, A. BOHNING: The appearance of the T-wave in lead IV in normal children and in children with rheumatic heart disease. *Amer. Heart J.* **12**, 88 (1936).
- ROMBERG, Über die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach und Diphtherie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **48**, 369 (1891).  
— PÄSSLER, BRUHNS, MÜLLER: Untersuchungen über die allgemeine Pathologie der Kreislaufstörung bei akuten Infektionskrankheiten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **64**, 652 (1899).
- ROMINGER, E.: Ein Beitrag zur Diagnostik angeborener Herzanomalien. *Mscr. Kinderheilk.* **18**, 417 (1920).
- ROSENBLUM, H., and J. J. SAMPSON: A study of lead IV of the electrocardiogram in children with especial reference to the direction of excursion of the T-wave. *Amer. Heart J.* **11**, 49 (1936).
- ROSSELLO, G.: L'elettrocardiogramma nell'età prepubere. *Clin. Pediatr.* **13**, 617 (1931).
- ROTHBERGER, C. J.: Normale und pathologische Physiologie der Rhythmik und Koordination des Herzens. *Erg. Physiol.* **32**, 427 (1931).  
— u. D. SCHERF: Zur Kenntnis der Erregungsausbreitung vom Sinusknoten auf den Vorhof. *Wien. klin. Wschr.* **1925**, Nr 49.
- ROTTÖBL, HANSEN, BØRGE: Untersuchungen über das Elektrokardiogramm des normalen Kindes. *Ugeskr. Laeg.* **1931 II**, 832; *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **26**, 311 (1932).
- ROUTIER, D., et L. SAMAIN: Valeur sémiologique de l'onde Q de l'électrocardiogramme chez l'homme. *Rev. belge Sci. méd.* **6**, 457 (1934).
- RÖSLER, H., u. A. KISS: Beiträge zur Lehre von den angeborenen Herzfehlern. VII. Elektrokardiographische Untersuchungen an 100 Fällen. *Wien. Arch. inn. Med.* **21**, 271 (1931).
- RUBELL, I., and H. STRAUSS: Fatal paroxysmal ventricular tachycardia in a young child. *Amer. J. Dis. Childr.* **51**, 633 (1936).
- RUBIN, M. J., and M. RAPOPORT: Cardiac complications of acute hemorrhagic nephritis. *Amer. J. Dis. Childr.* **55**, 244 (1938).
- DE RUDDER, B.: Die Klinik und Therapie der kindlichen Rheumaerkrankungen. *Med. Welt* **1936**, 1730.
- RUPPERT, V.: Über Reizleitungsstörungen im Elektrokardiogramm bei Herdinfekt. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **184**, 200 (1939).
- RUSSEL, D. W.: Electrocardiographic changes in acute hemorrhagic nephritis. *Bull. Hopkins Hosp.* **65**, 434 (1939).
- RYWKIN, I. A.: Beitrag zur Frage der Vererbung des Herzjagens. *Z. klin. Med.* **129**, 1 (1935).
- SACHS, H.: Elektrokardiogrammstudien am Fetus in utero. *Pflügers Arch.* **197**, 536 (1923).
- SAITO, CH.: Über den Einfluß des Vagus auf das Elektrokardiogramm. *Acta Scholae med. Kioto* **16**, 117 (1933).
- SALVADEI: *Lattante* **1**, 665 (1930).

- SAPHIR, O.: Meningococcus myocarditis. *Amer. J. Path.* **12**, 677 (1936).
- SCHALLOCK, G.: Beitrag zur Frage der Organschädigungen durch die Vitamin D-Stoßbehandlung. *Klin. Wschr.* **1939 II**, 1618.
- SCHARF, R., u. E. WEISER: Über Interferenzerscheinungen am menschlichen Herzen. *Wien. Arch. inn. Med.* **7**, 177 (1924).
- SCHÄDRICH, E., u. G. W. PARADE: Über tachykardische Anfälle im Kindesalter und ihre Beeinflussbarkeit durch Zuckerzufuhr. *Jb. Kinderheilk.* **137**, 141 (1932).
- SCHERER, P., u. D. ALBERS: Über das P-Q-Intervall im menschlichen Elektrokardiogramm. *Z. Kreislaufforsch.* **32**, 87 (1940).
- SCHELLONG, F.: Die Allorhythmien des Herzens infolge Störung der Reizbildung und der Reizübertragung. *Erg. inn. Med.* **25**, 477 (1924).
- u. A. STETZER: Das Digitaliselektrokardiogramm; Grundsätzliches über die Bedeutung des menschlichen Elektrokardiogramms. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 1785.
- SCHERF, D.: Lehrbuch der Elektrokardiographie. Wien: Julius Springer 1937.
- Ein elektrokardiographisches Zeichen bei Erguß im Herzbeutel. *Wien. klin. Wschr.* **1930 I**, 298.
- u. ST. GOLDHAMMER: Zur Frühdiagnose der Angina pectoris mit Hilfe des Elektrokardiogramms. *Z. klin. Med.* **124**, 111 (1933).
- u. E. SCHÖNBRUNNER: Beiträge zum Problem der verkürzten Vorhof-Kammerleitung. *Z. klin. Med.* **128**, 750 (1935).
- u. H. SIEDEK: Über Block zwischen beiden Vorhöfen. *Z. klin. Med.* **127**, 77 (1934).
- SCHIFF, E.: Das Spasmophilieherz. *Acta paediatr. (Stockh.)* **3**, 57 (1923).
- SCHLOMKA, G.: Zur Bewertung der sog. „Überwiegens“-Kurven des Elektrokardiogramms. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 564.
- u. Mitarbeiter: Untersuchungen über die physiologische Unregelmäßigkeit des Herzschlages. *Z. Kreislaufforsch.* **28**, 473 (1936); **29**, 193, 510, 834 (1937); **30**, 41, 82, 453, 594 (1938); **31**, 355, 557, 787 (1939).
- u. Mitarbeiter: Zur Bewertung der relativen Systolendauer. *Z. Kreislaufforsch.* **28**, 673 (1936); **29**, 385, 834 (1937); **30**, 281, 487, 825 (1938); **31**, 142, 861 (1939).
- SCHLUTZ, F., and M. SEHAM: Electrocardiography in children. *Arch. of Pediatr.* **37**, 417 (1920).
- SCHMITZ, H. W.: Auricular fibrillation in childhood. *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 310 (1932).
- SCHOEN, R., u. H. W. WÜNSCHE: Über anfallsweise auftretenden Rhythmenwechsel bei Jugendlichen. *Dtsch. Med. Wschr.* **2**, 459 (1937).
- SCHOTT, A.: Die klinische Bedeutung der Herzvergrößerung. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 653.
- SCHUPPLER, H.: Zur Frage der dauernden Herzschädigung nach Diphtherie **145**, 134 (1935).
- SCHÜTZ, E.: Experimentelle Erzeugung und elektrophysiologische Deutung des gesenkten ST-Stückes im Elektrokardiogramm. (Nebst Bemerkungen zur Entstehung monophasisch deformierter Kammerkomplexe.) *Luftf. med.* **3**, 132 (1939).
- Der monophasische Aktionsstrom. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch., XII. Tag., Bad Nauheim 1939*.
- SCHWARTZ, S. P., and M. M. WEISS: Auricular fibrillation in children: Its relation to rheumatic heart disease. *Amer. J. Dis. Childr.* **36**, 22 (1928).
- SCHWARZ, W.: Sull'importanza della scarlattina nella genesi dei vizi valvolari. *Rinasc. med.* **11**, 651 (1934).
- SCHWENKE, J.: Eigenartige Herzphänomene bei einem spasmophilen Kinde. *Mshr. Kinderheilk.* **14**, 191 (1918).
- SCHWENTKER, F. F., and W. W. NOEL: The circulatory failure of diphtheria. I. The clinical manifestations of early and late failure. *Bull. Hopkins Hosp.* **45**, 276 (1929).
- SCHWINGEL, E.: Zur Diagnose postdiphtherischer Myokardschädigung. (Die QRS-Schwankung bei Belastung.) *Klin. Wschr.* **1939 I**, 369.
- Das Elektrokardiogramm bei Vergrößerung des Schlagvolumens und bei Erhöhung der Herzfrequenz. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 434.
- SCOTT, R. W., H. S. FEIL, L. N. KATZ: The electrocardiogram in pericardial effusion. *Amer. Heart J.* **5**, 68 (1929).
- SEBASTIANI, A.: Alterazioni elettrocardiografiche nel reumatismo articolare acuto. *Cuore* **15**, 1 (1931).

- SEBASTIANI, A.: Une nouvelle formule pour prévoir la durée normale de la systole ventriculaire. *Arch. Mal. Cœur* **31**, 973 (1938).
- SECKEL, H.: Herz- und Kreislaufreflexe bei kindlicher Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **143**, 269 (1934).
- SEGURA, ANGEL S.: Registrierung und Erklärung der Herz-Gefäß-Tätigkeit beim normalen Säugling. *Rev. argent. Cardiol.* **3**, 3, 85, 168 (1936); *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **33**, 358 (1937).
- SEHAM, M.: The electrocardiogram in normal children. *Amer. J. Dis. Childr.* **21**, 247 (1921).
- SEMERAU-SIEMIANOWSKI u. FR. X. CIESZYNSKI: Zur Extrasystolie des Kindesalters. *Mshr. Kinderheilk.* **26**, 175 (1923).
- SHOOKHOFF, CH., A. M. LITVAK, I. MATUSOFF: Paroxysmal tachycardia in children. Report of four cases and one postmortem examination. *Amer. J. Dis. Childr.* **43**, 93 (1932).
- and L. R. TARAN: Electrocardiographic studies in infectious diseases. I. Normal children. *Amer. J. Dis. Childr.* **42**, 342 (1931) — II. Scarlet fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **42**, 554 (1931) — III. Diphtheria. *Amer. J. Dis. Childr.* **42**, 811 (1931).
- SILVA, A. GARRETTON, L. HERVÉ, F. NOUGUÈS, L. G. FORERO: Les troubles de l'électrocardiogramme au cours de la néphrite aiguë. *Arch. Mal. Cœur* **31**, 217 (1938).
- SKOUGE, E.: Elektrokardiographische Beobachtungen an einem Fall von postoperativer Tetanie. *Acta med. scand. (Stockh.)* **90**, 305 (1936).
- SKROP, F.: Die graphische Diagnostik des Herzens (ung.). Budapest: M. Dick 1929.
- SMITH, A. L.: Clinical study of one hundred patients with extrasystoles as seen in office practice. *Ann. clin. Med.* **3**, 385 (1924).
- S. C.: Observations on the heart in mothers and the new-born. *J. amer. med. Assoc.* **79**, 3 (1922).
- SODEMANN, W. A.: A study of the QRS-complex of lead III. in left axis deviation. *Amer. Heart J.* **12**, 573 (1936).
- SOLÉ, A.: Über den Schlafpuls bei Diphtherie. *Mshr. Kinderheilk.* **63**, 380 (1935).
- SORIANI, I.: L'elettrocardiogramma nelle malattie congenite del cuore nei bambini (con 19 osservazioni cliniche). *Atti 13. Congr. pediatr. ital.* **1930**, 345.
- SPANG, K., u. C. KORTH: Alternierende Erscheinungen im Kammerkomplex des Elektrokardiogramms des Menschen. *Arch. Kreislaufforsch.* **2**, 47 (1937).
- SPANGENBERG, I., R. VEDOYA, I. GONZALEZ VIDELA: Betrachtungen über einen Fall von breitem und gezacktem QRS auf funktioneller Grundlage. *Rev. argent. Cardiol.* **5**, 3 (1938); *Ref. Z. Kreislaufforsch.* **31**, 511 (1939).
- SPEHR, G.: Die klinische Bedeutung der gespaltenen Vorhofszacke im Elektrokardiogramm. *Z. klin. Med.* **123**, 85 (1933).
- STANCANELLI, G.: Contributo statistico clinico alla conoscenza delle malattie di cuore con particolare riferimento alle congenite. *Riv. Pediatr.* **43**, 1105 (1935).
- STECHER, R. M.: Electrocardiographic changes in diphtheria. I. Complete auriculoventricular dissociation. *Amer. Heart J.* **4**, 545 (1929) — II. Intraventricular Block. *Amer. Heart J.* **4**, 715 (1929).
- STEFANUTTI, P., e S. BONOMO: Osservazioni elettrocardiografiche nel tifo adominale. *Osp. magg.* **1935**, 439.
- STEFFAN, H.: Das Herz bei inneren Erkrankungen des Pferdes. *Arch. Tierheilk.* **69**, 175 (1935).
- u. E. STRASSMANN: Das fetale Ekg. *Zbl. Gynäk.* **57**, 610 (1933).
- STEJFA, M.: L'électro-cardiogramme dans les maladies congénitales du cœur. *Arch. Mal. Cœur.* **24**, 478 (1931).
- v. STENITZER, aus KRAUS-BRUGSCH: *Spez. Path. u. Ther. inn. Krankh.* **2**: Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1919.
- STEPHAN, E.: Erhebliche Reizleitungsstörungen des Herzens bei einem Kinde als Ausdruck einer Dauerschädigung durch Diphtherie. *Z. Kinderheilk.* **61**, 297 (1939).
- STERIOPULO: Das Elektrokardiogramm bei Herzfehlern. *Z. exper. Path. u. Ther.* **1909**, VIII.
- STOEBER, E.: Über Myokarditis bei Jugendlichen, besonders Scharlachmyokarditis. *Arch. Kinderheilk.* **105**, 193 (1935).
- STRASSMANN, E. O.: Fetale Elektrokardiographie, eine graphische Methode zur Bestimmung des kindlichen Lebens vor der Geburt. *Schweiz. med. Wschr.* **1939 I**, 217.
- STRAUCH, W.: Tonsillärer Infekt und Herzmuskelschaden. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 440.

- SUTHERLAND, G. A.: The heart in early life. London: H. Frowde 1914.
- TANNE, B.: Zum Problem des negativen T<sub>3</sub>. Polska Gaz. Lek. **1938**, Nr 18; Ref. Z. Kreislaufforsch. **30**, 852 (1938).
- TARAN, L.: Rheumatic cardiac disease in childhood. A statistical study. Amer. J. Dis. Childr. **50**, 840 (1935).
- and K. G. JENNINGS: Paroxysmal atrioventricular nodal tachycardia in a new-born infant. Amer. J. Dis. Childr. **54**, 557 (1937).
- TARNOWER, H., and J. O. WOODRUFF: Widely patent foramen ovale: a case report with discussion of diagnosis. Amer. J. Dis. Childr. **12**, 358 (1936).
- TAUSSIG, H. B.: The clinical and pathological findings in congenital malformations of the heart due to defective development of the right ventricle associated with tricuspid atresia or hypoplasia. Bull. Hopkins Hosp. **59**, 435 (1936).
- TELLGMANN: Adams-Stokesscher Symptomenkomplex als Folge schwerer toxischer Herzmuskelschwäche. Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1923.
- TEZNER, O.: Über die Tachykardie der Schulkinder. Med. Klin. **1928 II**, 1117.
- THOENES, F.: Die Prognose der diphtherischen Herz- und Kreislaufstörungen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **53**, 381 (1932).
- THOMPSON, W. P., E. SHERMAN GOLDEN, P. D. WHITE: The heart fifteen to twenty years after severe diphtheria. Amer. Heart J. **13**, 534 (1937).
- TRENDELENBURG, W.: Untersuchungen über die Aktionsströme des menschlichen Herzens. I.—V. Z. exper. Med. **92**, 1 (1933).
- Neuere Methoden in der Elektrokardiographie am Menschen. Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 201.
- Einige klinisch wichtige Fragen der Elektrokardiographie. Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1541.
- TUNG, CHEN-LANG: Functional bundle-branch block. Amer. Heart J. **11**, 89 (1936).
- UHLENBRUCK, P.: Die Herzkrankheiten im Röntgenbild und Elektrokardiogramm. Leipzig: J. Ambr. Barth 1936.
- UHSE, W.: Der Einfluß der antirachitischen Therapie auf das Elektrokardiogramm des Kindes. Jb. Kinderheilk. **144**, 63 (1935).
- UNGHVÁRY, L. v.: Über die elektrischen Partialachsen des Herzens. Klin. Wschr. **1937 II**, 1431.
- Die Bedeutung der Achsenstellung der T-Zacke bei der diagnostischen Bewertung und Deutung der pathologischen T-Zacke. Klin. Wschr. **1938 I**, 566.
- Über räumlichen Verlauf der elektrischen Partialachsen der einzelnen Ekg.-Zacken und dessen Bedeutung. Klin. Wschr. **1938 I**, 275.
- u. F. OBÁL: Über die aktive Gefäßsystole auf Grund der monophasischen Arterio- und Venoelektrogramme. Z. Kreislaufforsch. **32**, 667 (1940).
- VAQUEZ: Arch. Mal. Cœur **3**, 262 (1911).
- VESA, A.: Untersuchungen über die Einwirkungen des Adrenalins auf das Elektrokardiogramm. Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim Helsinki **26**, 3 (1938).
- Studien über die U-Welle im Elektrokardiogramm. Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim Helsinki **26**, 3 (1939).
- VIALE: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **5**, 137 (1930).
- VIDELA, G. J.: Tiefes Q<sub>III</sub>. Bedeutung seiner Schwankungen bei tiefer Einatmung. Rev. argent. Cardiol. **6**, 146 (1939); Ref. Z. Kreislaufforsch. **32**, 373 (1940).
- VISCO, F.: L'estrasistole nell'infanzia. Pediatria **19**, 369 (1911).
- VIZER, T.: Zum klinischen Bild der Reizleitung durch das Kentsche Bündel. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 134.
- WALLGREN, A., and S. WINBLAD: Congenital heart-block. Acta paediatr. (Stockh.) **20**, 175 (1937).
- WARNECKE, B.: Elektrokardiographische Untersuchungen anscheinend Herzgesunder, die das 65. Lebensjahr überschritten haben. Z. Kreislaufforsch. **31**, 391 (1939).
- WEBER, A.: Die Elektrokardiographie. Berlin: Julius Springer 1935.
- Die klinische Bedeutung der Veränderungen vom ST und T im Extremitätenelektrokardiogramm. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 430.
- Elektrokardiogramm und Myokardschädigung. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch., XII. Tag., Bad Nauheim **1939**.

- WEBER, A.: Ekg. und Myokardschädigung. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 946.
- WEICKER, BR.: Infektiös-toxische Myokardschädigung im Elektrokardiogramm. Klin. Wschr. **1937 I**, 516.
- u. O. NEHRKORN: Myokard und Tonsillitis. Z. Kreislaufforsch. **28**, 633 (1936).
- u. L. RETZLAFF: Myokarderkrankungen infolge Tonsilleninfektion. Dtsch. Arch. klin. Med. **184**, 316 (1939).
- WENCKEBACH, K. F.: Herz- und Kreislaufinsuffizienz. Dresden u. Leipzig: Th. Steinkopff 1932.
- u. H. WINTERBERG: Die unregelmäßige Herztätigkeit. Leipzig: W. Engelmann 1927.
- WETZEL, L.: Herzblock bei Ventrikelseptumdefekt. Klin. Wschr. **1939 I**, 683.
- WHITE, P. D.: Ventricular escape with observations on cases showing a ventricular rate greater than that of the auricles. Arch. int. Med. **18**, 244 (1916).
- and C. S. BURWELL: The effect of mitral stenosis, pulmonic stenosis and hypertension on the electrocardiogram. Arch. int. Med. **34**, 529 (1924).
- R. S. EUSTIS, W. J. KERR: Congenital heart block. Amer. J. Dis. Childr. **22**, 299 (1921).
- and MUDD: J. clin. Invest. **7**, 387 (1929).
- WICKSTRÖM, J.: Ett fall av postoperativ tetani med förändringar i elektrokardiogrammet. Finska Läk.sällsk. Hdl. **77**, 89 (1935).
- Wenckebach-arytmi vid scarlatina. Finska Läk.sällsk. Hdl. **77**, 151 (1935).
- Eine elektrokardiographische Untersuchung über das Herz beim Scharlach. Acta paediatr. (Stockh.) **14**, Suppl. IV (1933).
- WIGGERS, C. J.: Principles and practice of electrocardiography. St. Louis: C. V. Mosby. Co. 1929.
- WILKEN, W.: Beitrag zur Erkennung angeborener Herzmißbildungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 204 (1938).
- WILLI, H.: Die Neugeborenenespmophilie. Mschr. Kinderheilk. **80**, 309 (1939).
- WILSON, F. N., F. D. JOHNSTON, A. G. MACLEOD, P. S. BARKER: Electrocardiograms that represent the potential variations of a single electrode. Amer. Heart J. **9**, 447 (1934).
- — P. S. BARKER: Electrocardiograms of an unusual type in right bundle-branch block. Amer. Heart J. **9**, 472 (1934).
- I. G. W. HILL, A. G. MACLEOD, P. S. BARKER: The significance of electrocardiograms characterised by an abnormally long QRS interval and by broad S-deflections. Amer. Heart. J. **9**, 459 (1934).
- WINTERNITZ, M.: Herzblock bei bakterieller Endokarditis. Med. Klin. **1937 I**, 725.
- Der Einfluß der Digitalisdroge auf den Kammerkomplex des insuffizienten menschlichen Herzens. Z. klin. Med. **119**, 632 (1932).
- Zur Pathologie des menschlichen Vorhofelektrokardiogramms. Med. Klin. **1935 II**, 1575.
- u. R. LANGENDORF: Das Elektrokardiogramm bei Perikarditis. Acta med. scand. (Stockh.) **94**, 141 (1938).
- WISSLER, H.: Ein Fall von angeborenem totalem Herzblock mit Schmerzen in den Schienbeinen. Annal. paed. **155**, 53 (1940).
- WITT, D. B.: Congenital complete auriculoventricular heart block. Amer. J. Dis. Childr. **47**, 380 (1934).
- WOLF, J., u. D. J. ATHANASIOU: Über die Myokarditis rheumatica unter besonderer Berücksichtigung des Elektrokardiogramms. Z. klin. Med. **136**, 753 (1939).
- WOLFERTH, C. C., and F. C. WOOD: The electrocardiographic diagnosis of coronary occlusion by the use of chest-leads. Amer. J. Dis. Childr. **183**, 30 (1932).
- — The mechanism of production of short P-R intervals and prolonged QRS complexes in patients with presumably undamaged hearts: Hypothesis of an accessory pathway of auriculo-ventricular conduction (bundle of Kent). Amer. Heart J. **8**, 297 (1933).
- WOLFF, S.: Seltene Beobachtungen aus der Praxis. Jb. Kinderheilk. **108**, 55 (1925).
- WOLFF, L., J. PARKINSON, P. D. WHITE: Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. Amer. Heart J. **5**, 685 (1930).
- WOOD, F. C.: Electrocardiographic changes of a T<sub>2</sub> pattern in pericardial lesions and in stab wounds of the heart. Lancet **1937 II**, 796.

- WOODRUFF, L. W.: A clinical study of respiratory variations in the form of the electrocardiogram. *Amer. Heart J.* **8**, 412 (1933).
- WÜNSCHE, H. W.: Die Deformierung des Elektrokardiogramms durch den Aktionsstrom abnormer Überleitungsfasern bei bi- und unipolarer Ableitung. *Z. klin. Med.* **136**, 639 (1939).
- ZÁRDAY, I. v.: Elektrokardiographische Vorhofstudien. *Z. exper. Med.* **98**, 662 (1936).
- Unusual features of two cases of sino-auricular block. *Amer. Heart J.* **12**, 339 (1936).
- Ungewöhnliche Vorhofkammerleitung. *Z. Kreislaufforsch.* **29**, 208 (1937).
- Verkürzte Vorhofkammerleitung und vorzeitige Aktivierung der rechten Kammer. *Z. Kreislaufforsch.* **30**, 569 (1938).
- Klinische Erfahrungen mit elektrokardiographischen Brustwandableitungen. *Arch. Kreislaufforsch.* **2**, 157 (1938).
- Neues Verfahren zur Untersuchung der Vorhofaktion. *Orv. Hetil.* **1938 I**, 417.
- Zur einheitlichen Nomenklatur in der Elektrokardiographie. *Z. Kreislaufforsch.* **31**, 533 (1939).
- Die trigonometrische Betrachtung in der Elektrokardiographie. *Orv. Hetil.* **1940**, Nr 8.
- Über die klinische Bedeutung des Wilson-Blockes. *Klin. Wschr.* **1940 I**, 226.
- ZIEGLER, K.: Die respiratorische Arrhythmie im Alter. *Z. Kreislaufforsch.* **26**, 1 (1934).
- ZISCHINSKY, H.: Scharlach und Endokarditis. *Jb. Kinderheilk.* **127**, 337 (1930).
- Die Wiener Diphtherie-Endemie der letzten Jahre. *Jb. Kinderheilk.* **1934**, Beiheft Nr 36.
- ZOTHE, H.: Untersuchungen über die klinische Wertung der negativen Nachschwankung der III. Abl. im Ekg. aus ihrem Verhalten bei tiefer Inspiration. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **184**, 85 (1939).
- ZWILLINGER, L.: Aktiv-passives Seitenüberwiegen und partial low voltage. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1013.
- Das Elektrokardiogramm bei rheumatischer Perikarditis. *Z. klin. Med.* **132**, 264 (1937).
- YATER, W. M.: Congenital heart block. *Amer. J. Dis. Childr.* **38**, 112 (1929).
- W. G. LEAMAN, H. v. CORNELL: Congenital heart block. Report of the third case of complete heart block studied by serial sections through the conduction system. *J. amer. med. Assoc.* **102**, 1160 (1934).

### Einleitung.

Es ist allgemein bekannt, daß in den letzten Zeiten überall in ganz Europa über eine gewaltige Vermehrung der Herzkrankheiten berichtet wurde. Es ist daher gut verständlich, daß die Herzkrankheiten immer intensiver untersucht wurden und den diagnostischen Hilfsmethoden, hauptsächlich der Elektrokardiographie, großes Interesse gewidmet wurde. Die Elektrokardiographie ist noch eine junge Wissenschaft, entwickelt sich aber noch immer weiter und erfüllte auch schon bisher mehrmals die in sie gesetzten Hoffnungen.

Der größte Teil der Ekg.-Literatur beschäftigt sich mit der Erwachsenenpathologie, derer Daten aufgearbeitet, derer Symptomatologie erforscht wurden. Unsere Kenntnisse betreffs des Kindes, besonders des Säuglingsalter, sind aber noch ziemlich lückenhaft. Man braucht es jedoch nicht besonders hervorzuheben, welche große Verschiedenheit die Normalia, aber noch ausgesprochener die Pathologie betreffend in den verschiedenen Lebensaltern bestehen. Nicht nur die Normalverhältnisse sind wegen der andersartigen Körperbeschaffenheit, Lebensweise, Arbeitsleistung usw. sehr verschieden, sondern auch die charakteristischen Bilder der Pathologie sind andere. Die vorherrschenden Herzkrankheiten im Erwachsenenalter: die Hypertonie, Coronarsklerose, Myokardinfarkt sind im Säuglings- und Kindesalter fast vollkommen unbekannt. Genauere Angaben über das frühere Alter zu besitzen, wäre aber auch deshalb wünschenswert, weil die Prophylaxe der Herzkrankheiten nur dann erfolgreich sein kann, wenn

wir die Normalverhältnisse, die geringfügigeren Veränderungen des Herzens in der Periode des raschen Wachstums sowie die Einwirkungen, die Dauer, die zurückbleibenden Spuren der einzelnen Neugeborenen-, Säuglings- und Kinderkrankheiten von dem frühesten Alter her kennen.

In der Literatur der letzteren Jahre kann man schon ein lebhaftes Interesse auch für die Elektrokardiographie im Säuglings- und Kindesalter beobachten. Die weiteren Forschungen und Fortschritte will die Zusammenfassung der bisherigen Angaben und Ergebnisse fördern. In vorliegender Abhandlung sind wir bestrebt, nach der nötigen, kurzen Beschreibung der Verhältnisse beim Erwachsenen die Resultate der bisherigen elektrokardiographischen Literatur des Säuglings- und Kindesalters zusammenzufassen und mit Hilfe unseres Ekg.-Materials die speziellen Verhältnisse dieser Lebensperiode hervorzuheben.

*Die Ekg.-Literatur* vom Säuglings- und Kindesalter reicht auf mehr als 3 Jahrzehnte zurück. NICOLAI und FUNARO sowie HEUBNER waren es, die das Säuglings-Ekg. im Jahre 1908 zuerst bekanntgaben. Im Jahre 1913 berichtete NOEGGERATH über die verschiedenen, bei Säuglingen beobachtbaren Ekg.-Veränderungen, HECHT in seiner wertvollen Monographie über das normale und pathologische Ekg. im Säuglings- und Kindesalter.

Von den die Normalverhältnisse behandelnden Arbeiten ist die Arbeit von KRUMBHAAR und JENKS (1916) in der Reihe zu erwähnen. Später erschienen die Arbeiten von SCHLUTZ und SEHAM (1920) und von SEHAM (1921), die des letzteren mit Durchschnittswerten. Von SMITH (1922) wurde das Ekg. der Neugeborenen, von DOXIADIS (1926) das Ekg. der Neugeborenen, aber auch das des späteren Kindesalters gründlich, mit reichen Ergebnissen bearbeitet. LINCOLN und NICOLSON (1928) fixierten die Eigentümlichkeiten des Kindes-Ekg. mit tabellarischen Zusammenstellungen. BURGHARD und WUNNERLICH (1928) berichteten über die charakteristischen Kurven der Neugeborenen und Säuglinge. Im Jahre 1930 beschäftigte sich HALFER, VIALE, im Jahre 1931 MALOSSI mit dem Ekg. des normalen Säuglings und Kindes. PERRY, SCHOOKHOFF und TARAN behandelte das Ekg. des Schulalters. ROSSELLO das der Präpubertät, JUNDELL und STENSTRÖM, BUHRMANN, RØTTBØL-BØRGE, LONDE das Ekg. der Säuglinge und Frühgeborenen. MORALES DIAZ berichtete (1934) über das kindliche Ekg., HORI-IMAI-SATO (1935) über das Ekg. der Früh- und Neugeborenen, BURNETT und TAYLOR im Jahre 1936 über ein großes Kindermaterial, SEGURA über Säuglings-Ekg., RÄIHÄ über das Ekg. der Frühgeborenen. Im Jahre 1937 erschienen die Arbeiten von HAFKESBRING-DRAWE-ASHMAN über das Ekg. des Kindes, die von BAILA-GIRALDES, MIGLIORI, ENGEL über das Ekg. der Früh-, Neugeborenen und Säuglinge, im Jahre 1938 erschien unsere Arbeit über die Elektrokardiographie im Säuglings- und Kindesalter, im Jahre 1939 die von GRENET-JOLY-RICHARD über das Ekg. des Kindes, endlich im Jahre 1940 die Arbeit von CAMMANN.

Die erwähnten Abhandlungen repräsentieren eine große Arbeit, eine Fülle von Angaben, mit deren Hilfe schon die Haupteigenschaften der Säuglings- und Kindes-Ekg., der annähernde Mittelwert der Größe und Dauer der einzelnen Zacken festgestellt wurden. Die verschiedenen Gesichtspunkte und Ziele der einzelnen Arbeiten, die Verschiedenheit der Methodik und der angewandten Apparate erklären die manchmal abweichenden Resultate. Von den zahlreichen

Einzeldata aber kommt doch im großen und ganzen ein ziemlich einheitliches Bild zum Vorschein. Wir müssen aber noch einige Daten, welche früher kaum beachtet wurden, deren Bedeutung aber in neuerer Zeit immer größer wurde, weiter sammeln.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß wir mittels der Elektrokardiographie auch schon die Herztätigkeit des Fetus in utero registrieren können. Der erste, der die *fetale Elektrokardiographie* beschrieben hat, war KREMER (1906), der die Aufnahmen mit vaginoabdominalen bzw. rectoabdominalen Elektroden verfertigt hat. Zwei abdominale Elektroden benützte FOÀ, später auch HAYNAL und KELLNER, SACHS, MAEKAWA und TOYOSHIMA. STEFFAN und STRASSMANN machten die Aufnahmen bei liegenden Graviden mit den Extremitätenelektroden. Sie verfertigten aber außer den üblichen Extremitätenableitungen noch zwei weitere (linker Arm — rechtes Bein, rechter Arm — rechtes Bein), insgesamt also 5 Ableitungen. Die Kurve des Fetus ist auf dem mütterlichen Ekg. als ziemlich gut wahrnehmbare kleine Ausschläge zu sehen. In dieser Kurve kann man nur den Rhythmus und die Frequenz bestimmen; die einzelnen Zacken, deren Amplitude und Dauer sind aber nicht meßbar. Nach STRASSMANN kann man sich mit der fetalen Elektrokardiographie — bis zu gewissem Maße — auch über die Situs des Fetus orientieren. Die Hauptschwankungen des mütterlichen und fetalen Ekg. sind nämlich bei Kopflage entgegengerichtet. Die Methodik ist aber hauptsächlich nur zur Feststellung des Lebendigseins des Fetus brauchbar. BELL empfiehlt die Ableitung von Abdomen- (über das Fundus uteri) Symphyse. Nur in den letzten 2 Monaten der Gravidität gelang es ihm, aber auch in dieser Zeit nicht jedesmal, den fetalen Aktionsstrom nachzuweisen; deshalb hält er es noch für kein klinisch brauchbares Verfahren.

Eine wesentlich größere Bedeutung als die obige mehr die Gynäkologen interessierende Methodik haben für uns die Beobachtungen von EASBY und HEARD-BURKLEY-SCHAEFER. Ersterer verfertigte Ekg.-Aufnahmen von einem  $4\frac{1}{2}$  Monate alten, die letzteren machten Aufnahmen teils durch Hysterotomie auf die Welt gebrachten, teils von spontan geborenen 11 Feten im Alter von  $9\frac{1}{2}$ —25 Wochen. Nach den Ergebnissen ist das Ekg. des Embryos und Fetus auch in der frühesten Lebenszeit dem des Erwachsenen sehr ähnlich. Das fetale Ekg. zeigte bezüglich der zeitlichen Dauer kaum größere Unterschiede, Formdifferenz gab es gar keine. HEARD-BURKLEY-SCHAEFER fanden Linkstyp in keinem Falle; Rechtstyp in 5 Fällen. Das menschliche Ekg. besitzt deshalb schon vom embryonalen Alter her seine charakteristische Form.

### Methodisches.

Durch den Fortschritt der Technik wurden zahlreiche bequeme, tragbare Ekg.-Apparate von verschiedenem Typ erzeugt, mit jedweden können wir unsere Untersuchungen anstellen. Wir haben unser Krankengut früher mit dem kleinen EDELMANNSchen Saitenapparat, neuerlich mit dem SIEMENSSchen Verstärkerapparat untersucht.

Als Elektroden können wir bei älteren Kindern die bei den Erwachsenen gebräuchlichen Elektroden gut benützen. Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen aber sind — wenn man mit Verstärkerapparat arbeitet — die kleineren,  $9 \times 4$  cm großen Neusilberelektroden zu empfehlen. Diese kleineren

Elektroden bewährten sich gut bei unseren Untersuchungen. Die Elektroden wurden mit in NaCl getränkten Binden an die Extremitäten befestigt.

CAMMANN benützte nach dem Verfahren von W. TRENDELENBURG  $1 \times 2$  cm große, leicht gebogene Messingplättchen, die mit in NaCl getränkten Flanellläppchen unterlegt und an der Ulnarseite der Unterarme und auf der Knie-scheibe mit Leukoplaststreifen befestigt wurden.

Nach GOLDSCHIEDERS Methodik wurden die üblichen Elektroden nicht mit Tüchern fixiert, sondern sie wurden in ein Futteral aus feuchtem Flanellstoff gesteckt und einfach mit in BILLROTH-Batist eingenähten, locker gefüllten Sandsäcken in der Größe von etwa  $18 \times 22$  cm beschwert. Diese Methode hat nach der Autorin den Vorteil einer großen Arbeitsvereinfachung. Die langwierige Umwicklung wird dadurch überflüssig, die locker gefüllten Sandsäcke fixieren fest die Elektrode.

Die Ekg.-Aufnahmen, hauptsächlich die Serienaufnahmen, sollen immer in derselben Körperlage (am besten liegend) und wenn möglich zur selben Zeit gefertigt werden. Die Ekg.-Aufnahme gelingt leicht bei den psychisch beruhigten Kindern, bei Säuglingen aber ist häufig große Geduld nötig. Es ist deshalb zweckmäßig, auf die in den Ekg.-Raum gebrachten Säuglinge sofort die Elektroden und das ableitende Kabel zu binden; die wieder eingepackten Säuglinge werden meistens durch Kopfzudecken oder Raumverdunkelung einschlafen, wenigstens dösen, und so kann man ruhig die Aufnahmen machen. Ein anderes Mal werden uns die Teeflasche oder die Rassel zum Ziele bringen.

Manchmal ist das Chloralhydrat doch unvermeidlich. Gegen die Anwendung dessen ist nichts einzuwenden, da das Chloralhydrat nach ASCHENBRENNER-BAMBERGER und eigenen Untersuchungen keine Veränderung in der Form des Ekg. hervorruft. Gleiche Resultate bekommt auch CAMMANN, der in tiefem Chloralschlaf nur eine Frequenzverminderung beobachtet hat. Wir können mit Hilfe des Chloralhydrats bei den unruhigsten, ja auch bei sensoriumgetrübten Kranken eine ruhige, gut brauchbare Kurve fertigen.

Die Ekg.-Aufnahmen sollen mit einer Eichung  $1 \text{ mV} = 10 \text{ mm}$  gefertigt werden. Alle unsere Aufnahmen sind so gemacht.

In dem Folgenden sind wir bestrebt, uns immer an die von KOCH festgesetzten Richtlinien zu halten.

Bei der Verwertung der Ekg.-Symptome ist immer eine große Vorsicht zu empfehlen, besonders dann, wenn wir nur eine einzige Aufnahme haben. Finden wir auf dieser Abweichungen, so ist es zweckmäßig, die Aufnahme — nach dem Wesen der Krankheit in kürzerer oder längerer Zeit — zu wiederholen. Die so gewonnene Ekg.-Serie gibt schon ein klares Bild über die Natur der einzelnen Veränderungen. Bei häufigeren, serienweise gemachten Ekg.-Aufnahmen können wir schon feinere, sonst kaum beachtbare Symptome recht gut verwerten. Auch die Progression oder die Heilungstendenz kann man nur durch Serienaufnahmen beurteilen.

Die Elektrokardiographie leistet ebenso wie das Röntgenverfahren, das Blutbild, die Senkungsreaktion, die Allergometrie usw. durch wiederholte Serienuntersuchungen eine wertvolle Hilfe. Zu den allgemeinen laufenden Krankenuntersuchungen gehört auch schon die Elektrokardiographie ebenso wie die obigen Verfahren.

### Die Brustwandableitung.

Obwohl der Ekg.-Befund fast immer treu die pathologischen Vorgänge deckt, kommen manchmal Fälle vor, in denen die Obduktion trotz negativem Ekg. schwere Herzmuskelveränderungen nachweist. Zur genauen Erkennung und Aufklärung dieser „Ekg.-stummen“ Fälle versuchte man außer den üblichen Extremitätenableitungen noch andere Methoden anzuwenden.

WOLFERTH und WOOD (1932) haben als erste bewiesen, daß man mit Brustwandableitungen auch in gewissen Fällen Coronarerkrankungen auffinden kann, wenn die Extremitätenableitungen negative Resultate ergeben.

Bei gründlicherem Studium der Frage wurde bekannt, daß schon WALLER im Jahre 1887 das mit Hilfe der auf der Brustwand und Rücken aufgelegten Elektroden gefertigte Ekg. beschrieben hat. Aber auch EINTHOVEN erwähnte, daß die potentiellen Differenzen in der Nähe des Herzens am größten sind. LEWIS (1909) hat die Anwendung der Brustwand- und Rückenelektroden wieder eingeführt. Die Ausarbeitung der Methodik mit den üblichen Extremitätenelektroden aber lenkte die Aufmerksamkeit von dieser Frage ab. Diese kam nur dann wieder zum Vorschein, als die Verwendung der Extremitätenableitungen sich nicht immer als befriedigend erwies.

Die Einführung der Brustwandableitungen vertiefte und steigerte die Ausnützbarkeit der Elektrokardiographie. Außer den Erkrankungen der Coronarien gibt sie uns auch über die Verhältnisse der Vorhöfe und der Kammern weitere Aufschlüsse.

Die Verbreitung des Verfahrens wurde zuerst dadurch stark behindert, daß fast jeder Autor seine Untersuchungen mit auf andere Weise angebrachten Elektroden ausführte. So leiteten WOLFERTH und WOOD den Aktionsstrom von der Brustwand und dem Rücken, WILSON von der Brustwand und mit Hilfe einer — unter Zuschaltung hochohmiger Widerstände — von den Extremitätenelektroden verknüpften Sammelelektrode, DRESSLER von der linken parasternalen Linie in dem IV. Intercostalraum, SCHERF von der Herzspitze und von dem linken Fuß ab (Literaturangaben s. bei HOLZMANN).

Die späteren Untersuchungen haben dann die Rolle und die zweckmäßigste Anwendungsmöglichkeit der differenten Brustwand- und der anderen indifferenten Elektroden geklärt. Die Übersichtlichkeit der Frage wurde durch TRENDELENBURGS Untersuchungen stark gefördert. Er hat nachgewiesen, wie große Unterschiede in den einzelnen Zacken hervortreten können, wenn die herznahe Elektrode in einem Kreis um das Herz bewegt wird. Dadurch wurde es klar, daß schon eine geringfügige Veränderung des Ableitungsortes große Abweichungen in der Größe und Richtung der einzelnen Zacken hervorruft.

Auf dem von der Brustwand (Brustwand—Rücken) abgeleiteten Ekg. kann man folgende Zacken unterscheiden: negatives P, tiefes Q, hohes R, negatives T. Da die umgekehrte Richtung der P- und T-Zacke ziemlich störend war, schien es zweckmäßiger, die Elektroden umzutauschen. So wurde die Elektrode von dem linken Arm auf die Brustwand, die von dem rechten Arm auf den Rücken bzw. auf die Extremitäten (auf das linke Bein) gelegt. Die Stromrichtung wurde dadurch umgekehrt, und P wurde positiv, R positiv, S negativ, T positiv.

Zur Vereinheitlichung der einzelnen Verfahren brachte die American Heart Association im Jahre 1938 den Vorschlag, daß die präkordiale Elektrode bei

Brustwandableitungen immer an der äußersten Grenze des Herzspitzenstoßes, und wenn dieser nicht tastbar sei, auf dem linken Rand der Herzdämpfung in dem V. Intercostalraum aufgelegt werden soll. Die indifferente Elektrode wird am zweckmäßigsten auf dem linken Bein aufgelegt; Stromrichtung also ist: linkes Bein—Praecordium. Auf der so gemachten Brustwandableitung ist P meistens negativ, R hoch, S tief, die ST-Strecke verläuft ein wenig über der Nulllinie, T positiv, ziemlich hoch.

Da die Mitteilungen über die IV. oder Brustwandableitung in dem Kindesalter hauptsächlich vor 1938, also vor der Vereinheitlichung der Methodik, erschienen, wurden die einzelnen Untersuchungen mit verschiedenem Verfahren ausgeführt, und so sind auch die Resultate stark abweichend. LEVY und BRUENN, MASTER-DACK-JAFFE, MOIA, ROSENBLUM und SAMPSON, ROBINOW-KATZ-BOHNING, MESSELOFF und POMERANTZ sowie DWAN und SHAPIRO haben die Brustwandableitung mit Brustwand-Rücken-Elektroden, HERGLOZ, DWAN und SHAPIRO mit Brustwand—linkes Bein studiert (Stromrichtung: Brustwand—Rücken bzw. linkes Bein, T also negativ). Man fand, abweichend von den Erwachsenen, die T-Zacken häufig positiv (einige Autoren in 20—70%), und deshalb hielt man die Methodik im Kindesalter für nicht so geeignet als für Erwachsene. Ihre Anwendung bedeutet aber doch einen Vorteil, besonders bei serienweise durchgeführten Untersuchungen. Nach ROBINOW-KATZ-BOHNING kann man die fortschreitenden T-Veränderungen gut verfolgen. DWAN und SHAPIRO konnten bei rheumatischen Kranken mit Hilfe der Brustwandableitung Myokardschädigungen in 36% nachweisen; es gelang ihnen diese mittels Extremitätenableitung nur in 29%.

In der letzten Zeit führte LEPESCHKIN seine Untersuchungen mit auf verschiedenen Stellen der Brustwand aufgelegten Elektroden aus (umgekehrte Stromrichtung). Obwohl die T-Zacke auf den von der Herzspitzengegend abgeleiteten Kurven bei Erwachsenen und älteren Kindern fast immer positiv ist, kann sie bei jüngeren Kindern häufig negativ sein, da die Intraventrikulärgrenze in diesem Alter mehr links liegt als beim Erwachsenen.

Zuletzt beschäftigte sich CAMMANN mit der Frage des Brustwand-Ekg. und meinte, daß es anstatt eines Standardverfahrens für jeden einzelnen Fall als viel zweckmäßiger scheint, die zur besten Ausprägung der einzelnen Zacken geeignetste Thoraxableitungsstelle auszusuchen.

Der Wert der Brustwandableitung wird in neuerer Zeit von mehreren Autoren (v. ZÁRDAY usw.) bezweifelt. Ein großer Fehler der Methodik ist nämlich, daß schon eine geringe Änderung des Ableitungsortes deutliche Veränderungen in der Größe und Form der Zacken bewirkt; und so kann man nur die gröberen Formabweichungen bewerten, diese aber sind schon meistens im Extremitäten-Ekg. gut auffindbar; zur Ablesung der zeitlichen Verhältnisse bietet das Brustwand-Ekg. auch keinen Vorteil dem Extremitäten-Ekg. gegenüber.

Die Methodik bedeutet aber zweifellos eine Bereicherung der Ekg.-Technik. Ihre Brauchbarkeit wird wahrscheinlich dann mehr zum Vorschein kommen, wenn sie nicht im allgemeinen, sondern nur in auserwählten Fällen (z. B. Coronar-erkrankungen usw.) benützt wird. Die große Bedeutung der thorakalen Ableitung liegt im weiteren darin, daß sie uns die beste Ausprägung der einzelnen Zacken mittels verschiedenartig aufgelegten Elektroden bekannt macht. Außer

diesem letzteren, mehr in den Kliniken anzuwendenden Verfahren kann aber in der Praxis die leicht ausführbare thorakale Ableitung in Zweifelsfällen manchmal zur Hilfe kommen.

Bei unserem Krankengut verfertigten wir seit 2 Jahren beinahe regelmäßig das Brustwand-Ekg. mit der Standardmethode, linkes Bein—Herzspitze. Wegen der anatomischen Verhältnisse konnten wir bei Säuglingen und Kleinkindern keinen immer zufriedenstellenden Erfolg erreichen; unsere Angaben beschränken sich deshalb meistens auf Kinder über 3—4 Jahren. Obwohl unser Material noch nicht systematisch aufgearbeitet ist, konnten wir so viel dennoch ohne Zweifel feststellen, daß die Anwendung der thorakalen Ableitung in vielen Fällen einen Vorteil bedeutet. Bei serienweise ausgeführten Untersuchungen zeigte das Thorax-Ekg. die pathologische Veränderung früher an, in den Extremitäten-Ekg. erschien sie später; verschwand aber früher. Ein anderes Mal begann die Besserung wieder im Brustwand-Ekg.

Im Besitze entsprechenderer Erfahrung werden wir vielleicht mittels des Thorax-Ekg. feinere prognostische Folgerungen erzielen können.

Ohne genauere Kenntnis eines größeren Materials, aber angesichts der Fehler in der Methodik, können wir natürlich nur die gröberen Formveränderungen verwerten. Als pathologisch zu betrachten sind: das stark vergrößerte, verdoppelte, ausgebreitete P, die ausgeprägtere Senkung oder Erhebung der ST-Strecke (über 2 mm), das hochpositive, oder zu tiefe, oder spitznegative T. Gut sichtbar sind auf dem Thorax-Ekg. die atrioventrikulären und intraventrikulären Leitungsstörungen. Am wertvollsten ist aber das Brustwand-Ekg. auch im Kindesalter bei Coronarkreislaufstörungen bzw. bei den dessen Bild nachahmenden Ekg.-Kurven, so im Falle von Perikarditis, Nephritis usw.

Die Nützlichkeit der Brustwand-Ekg.s geht aus Abb. 21, 26, 33, 36, 48 hervor.

## I. Das regelrechte Ekg. und seine häufigeren Veränderungen.

### 1. Der supraventrikuläre Abschnitt des Ekg.

Der Vorhofteil des Ekg. besteht aus der P-Zacke und der PQ-Strecke.

Die normale Erregung gerät von dem Sinusknoten in die Vorhöfe, wo sie deren Systole erzeugt. Da die Masse des Sinusknotens nur klein ist, ist die sich dort bildende Potentialdifferenz mit unseren heutigen Instrumenten nicht registrierbar. So entspricht die erste Zacke des Ekg. dem Resultate der Potentialdifferenz der bei Vorhofsystole sich zusammenziehenden Muskeln. Während der Erhebung der P-Zacke vollzieht sich die Kontraktion der Vorhöfe, nach der Vorhofsystole kehrt die P-Zacke zur Nullinie zurück. Die Erregung erreicht von dem Sinusknoten den näher liegenden rechten Vorhof in kürzerer Zeit als den linken. Die Erregungsausbreitung vom Sinusknoten auf den Vorhof und von da auf die Kammer vollzieht sich nach den Untersuchungen von ROTHBERGER und SCHERF, ferner von CONDORELLI auf den verschiedenen, vom Sinus ausgehenden, als Leitungsbahnen in Betracht kommenden Muskelbündeln.

#### a) Die P-Zacke.

Die normale P-Zacke ist nach LEWIS und GILDER bei Erwachsenen eine bis 0,1 Sekunde dauernde einfache Erhebung, die in der Abl. I bis 1, in der

Abl. II bis 1,7, in der Abl. III 1,5 mm hoch sein kann. Sie kann kleine Kerbungen aufweisen, manchmal diphasisch sein und in der Abl. III auch völlig negativ erscheinen. Nach WEBER zeigt der abgerundete Gipfel der Zacke nicht selten eine oder mehrere kleine sattelförmige Einsenkungen, wahrscheinlich durch nicht genau gleichzeitige Erregung beider Vorhöfe bedingt.

Tabelle 1. Die Größe der P-Zacke (in mm).

Autor	Abl.	Neugeborenes		Frühgeborenes		Säugling		Kleinkind		Schulkind	
		Grenz- werte	Mittel								
HECHT . . .	I	0—1,5	—	0,1—1,2	—	0,1—1,2	—	0,3—1,8	—	0,1—1,5	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
KRUMBHAAR	I	—	—	—	—	1—1,5	—	1,5—2,0	—	1,5—2,0	—
	II	—	—	—	—	1—2,0	—	2,0—3,0	—	2,0—3,0	—
	III	—	—	—	—	0,5—1,0	—	0,5—1,0	—	0,5—1,0	—
SEHAM . . .	I	—	—	—	—	0,5—1,5	—	0,4—1,5	—	0,5—2,0	—
	II	—	—	—	—	0,5—2,0	—	2,0—3,0	—	0,5—3,0	—
	III	—	—	—	—	0,0—2,0	—	0,5—2,0	—	0,5—2,0	—
LINCOLN, NICOLSON .	I	—	—	—	—	—	—	0,5—3,0	1,5	0,5—3,0	1,2
	II	—	—	—	—	—	—	1,0—3,5	2,1	1,0—3,5	1,6
	III	—	—	—	—	—	—	0,0—3,0	1,2	0,0—3,0	1,5
SHOOKHOFF .	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	1,0—2,5	1,8	1,0—3,5	1,6
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BURNETT . .	I	—	—	—	—	0,5—2,0	0,96	0,5—2,0	1,0	0,5—2,0	1,0
	II	—	—	—	—	0,5—3,0	1,40	0,5—3,0	1,2	0,2—3,0	1,1
	III	—	—	—	—	0,0—2,0	0,77	0,2—2,0	0,7	0,2—1,0	0,7
HAFKESBRING	I	—	—	—	—	—	—	—	—	0,2—1,5	0,7
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	0,2—2,7	1,3
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	0,5—1,5	0,6
ENGEL . . .	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	0,5—2,0	1,3	—	1,0	1,0—2,0	1,2	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CAMMANN . .	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Unsere An- gaben . . .	I	0,5—2,5	1,0	0,5—1,5	1,0	0,5—2,0	1,0	—	—	—	—
	II	1,0—3,0	2,0	1,0—3,0	1,8	1,0—3,0	1,4	—	—	—	—
	III	0,5—2,5	0,9	0,0—2,0	0,8	0,5—2,0	0,8	—	—	—	—

Wie auf der Tabelle gut ersichtlich ist, weist die Größe der P-Zacke im Säuglings- und Kindesalter auch normalerweise ziemlich große Abweichungen auf. Als pathologisch können wir nur die ausgesprochen abweichenden Zahlen betrachten, die Werte unter 0,1 mV oder über 0,3—0,35 mV sind nicht mehr normal, aber auch die Zahlen um diese Werte sind immer verdächtig, ob nicht etwas Pathologisches vorliege. Es ist auffallend, daß die P-Zacke bei Früh- und Neugeborenen in den ersten Lebenstagen relativ hoch und breit ist. Im Säuglingsalter kann man im allgemeinen niedrigere P-Zacken beobachten als im späteren Kindesalter.

Über die Dauer der P-Zacke verfügen wir in bezug auf das Säuglings- und Kindesalter über noch ziemlich spärliche Angaben. Die Ursache dessen sind die Messungsschwierigkeiten, das häufig verwischte Ende der P-Zacke. Als Höchstwert der Breite der P nimmt man im allgemeinen 0,10 Sekunden.

Die Formänderungen der P-Zacke werden in dem Kapitel der intraurikulären Reizleitungsstörungen behandelt.

### b) Die PQ-Zeit (Überleitungszeit).

Diese dauert von Anfang P bis Anfang Q, es ist die Zeit vom Beginn der Vorhoferregung bis zum Beginn der Kammererregung. Man nahm schon seit längerer Zeit wahr, daß je höher die Herzfrequenz liegt, desto kürzer die Überleitungszeit ist. Deshalb betrachtet man eine PQ-Zeit an der oberen Grenze des Normalen bei höherer Frequenz immer als verdächtig auf eine Überleitungsstörung.

Tabelle 2. Die Dauer der PQ-Zeit (in Sek.).

Autor	Neugeborenes		Frühgeborenes		Säugling		Kleinkind		Schulkind	
	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel
HECHT . . .	0,09—0,12	0,10	0,08—0,10	0,09	0,07—0,12	0,10	0,11—0,15	0,13	0,10—0,17	0,14
KRUMBHAAR.	—	—	—	—	0,08—0,12	—	—	—	0,12—0,18	—
SEHAM . . .	0,09—0,15	0,11	—	—	0,10—0,18	0,125	0,10—0,16	0,123	0,11—0,18	0,13
LINCOLN . .	—	—	—	—	—	—	—	0,136	—	0,13
SHOOKHOFF .	—	—	—	—	—	—	—	—	0,08—0,17	0,12
BURNETT . .	—	—	—	—	0,08—0,16	0,12	0,10—0,17	0,13	0,10—0,17	0,14
HAFKESBRING	—	—	—	—	—	—	—	0,124	0,10—0,165	0,13
ENGEL . . .	0,10—0,11	—	0,10—0,11	—	—	0,11	—	—	—	—
CAMMANN . .	—	—	—	—	—	0,13	—	0,15	—	0,18
Uns. Angaben	0,08—0,13	0,107	0,08—0,14	0,103	0,08—0,16	0,11	—	—	—	—

Die Tabelle zeigt gut, daß die Überleitungszeit sich mit dem Alter und mit der Frequenzverminderung parallel vergrößert. Der Mindestwert ist 0,08 Sekunden, der Höchstwert 0,18 Sekunden im Kindesalter. Werte über 0,18 Sekunden betrachtet man immer als pathologisch; es ist aber zweckmäßig, bei höheren Werten immer auf die Frequenz Bezug zu nehmen.

Den Zusammenhang zwischen der Frequenz und Überleitungszeit bildet jüngst ein immer intensiveres Studium. Nach CAMMANN hängt die Überleitungszeit nicht nur von der Frequenz, sondern noch mehr von dem Alter ab. ALBERS und URBAN haben nach Auswertung von 360 kindlichen Ekg.s gefolgert, daß die Überleitungszeit auch im Kindesalter ebenso wie bei Erwachsenen von der Frequenz abhängt. Nach ihren Berechnungen zeigt die PQ-Zeit eine nach oben konvexe, die PQ-Strecke eine lineare Kurve; aber in beiden Fällen ist eine Altersabhängigkeit nachweisbar. Nach der Formel der Autoren können wir die dem Alter und der Frequenz entsprechende Überleitungszeit bestimmen. Die Untersuchungen obiger Autoren haben auch darum Interesse, da sie uns über das Verhältnis zwischen den beiden Teilen der Überleitungszeit, der P-Zacke und PQ-Strecke nähere Aufklärung geben. Mit der Veränderung der Frequenz ändern sich nämlich die beiden Teile nicht parallel; so z. B. bei Frequenzerhöhung vermindert sich die PQ-Strecke stärker als die P-Zacke.

In der letzten Zeit beschäftigte sich **BENEDETTI** eingehend mit der Frage des Zusammenhanges zwischen PQ-Zeit und Frequenz. Er hat auf den Ekg.s von 446 gesunden Soldaten im Alter von 20—21 Jahren die Überleitungszeit ausgemessen, konnte aber keine deutliche Korrelation zwischen PQ-Zeit und Herzfrequenz finden. Dagegen bestätigten **OHR** und **PORSCHA** die Angaben von **CAMMANN**, **URBAN** und **ALBERS**, daß die PQ-Zeit frequenz- und altersabhängig ist.

Die Überleitungszeit ist nicht in jeder Ableitung gleich (diese Frage wird in dem Kapitel der intraaurikulären Reizleitungsstörungen noch ausführlicher behandelt); deshalb müssen wir bei der Ausmessung immer den längsten Wert nehmen.

### e) Die PQ-Strecke.

Die Strecke vom Ende P bis Anfang Q bewegt sich stets nahe der Nulllinie, für gewöhnlich etwas unter ihr (**WEBER**) oder verläuft leicht nach oben ansteigend (**DRESSLER**) als Zeichen dessen, daß auch zu dieser Zeit noch geringe Spannungsdifferenzen im Herzen vorhanden sind. Der P-Zacke folgt nämlich ebenso eine Nachschwankung ( $T_a$ ) wie der QRS-Gruppe. Die Nachschwankung des P ist aber sehr niedrig und wird von der QRS-Gruppe verdeckt. Wenn die P-Zacke sehr groß ist oder im Falle eines atrioventrikulären Blockes, wo das P als isolierte Zacke gut sichtbar vorhanden ist, kann man das „T des P“, die „ $T_a$ -Zacke“, gut erkennen, sie verläuft gegenseitig mit der P-Zacke.

Die Werte der PQ-Strecke sind im Erwachsenenalter höchstens 0,10 Sekunden (**WEBER**, **UHLENBRUCK**). Nach den Untersuchungen von **DOXIADES** beträgt sie im Säuglingsalter 0,06 Sekunden, ist aber bei Spasmophilie verkürzt. **ALBERS** und **SCHAEER** haben für ihre Bestimmungen eine Formel aufgestellt.

Unsere genaueren Kenntnisse über die PQ-Strecke sind noch ziemlich mangelhaft; erst in der letzten Zeit beginnt man dem Verlauf der PQ-Strecke Aufmerksamkeit zu schenken. Nach **RIHL-HUTTMANN-SPIEGEL** erfährt die PQ-Strecke nach Arbeit eine Senkung. Nach **SCHERF** und **GOLDHAMMER** tritt auch im Arbeitsversuch und Angina pectoris-Anfällen die Senkung der PQ-Strecke auf. Nach anderen Autoren weist abnormaler Verlauf der PQ-Strecke auf Vorhofmyokardschaden hin. **LANGENDORF**, **HAHN** und **LANGENDORF** beobachteten bei Vorhofinfarkt eine Abweichung der PQ-Strecke von der Nulllinie, **LAMBERT** eine Senkung hauptsächlich in Abl. II und III bei der Abklemmung einer oder beider Vorhofarterien. Nach **CAPANI** spricht die Abschwenkung der PQ-Strecke von der Nulllinie für eine Ernährungsstörung des Vorhofmyokards. Die Bewegungen der PQ-Strecke sind wahrscheinlich auf sich im Herzmuskel abspielende pathologische Vorgänge, Stoffwechselstörungen, mangelhafte Blutversorgung zurückzuführen, ebenso wie es bei der Kammerendschwankung bzw. ST-Strecke schon bekannt ist. Die Abweichungen der PQ-Strecke sind allerdings ziemlich selten; aber sie dürfen unserer Aufmerksamkeit nicht entgehen, denn sie haben bestimmt eine pathologische Bedeutung. Unsere diesbezüglichen Kenntnisse werden sich noch vermehren.

## 2. Der Kammerteil des Ekg.

Das Kammer-Ekg. setzt sich aus 3 Teilen zusammen; aus der Anfangsgruppe (QRS-Gruppe), der ST-Strecke oder dem Mittelstück und der T-Zacke oder Endzacke.

Die Anfangsgruppe wird von der Summe der bei der Erregung der Kammern entstandenen Einzelspannungen gebildet. Man spricht von einem Bikardiogramm, entstanden aus einem Dextro- und Lävokardiogramm. Wenn beide Kammern schon in Erregung gerieten, verläuft das Ekg. wieder in der Nulllinie und bildet das Mittelstück. Sobald aber die Erholung, Desaktivierung eingetreten ist, erscheinen wieder Spannungsunterschiede, welche langsam abklingen, und auf dem Ekg. wird die T-Zacke sichtbar. Während der Erregungsvorgang schnell verläuft und steile Zacken zur Folge hat, dauert die Erholung von der Erregung länger, deshalb ist die T-Zacke niedriger, breiter.

### a) Die QRS-Gruppe.

Den Beginn der Zusammenziehung der Kammermuskulatur zeigen die schmalen spitzen Zacken der Anfangsgruppe an. Die Q-Zacke ist ein kleiner, von der Nulllinie abwärts verlaufender, negativ gerichteter Ausschlag, welcher auf der Kurve meistens kaum sichtbar ist. Nach EINTHOVEN ist sie besonders dann ausgeprägt, wenn die Erregung in die Nähe der Spitze oder der linken Kammer gelangt, dagegen kann sie abwesend sein, wenn die Erregung zuerst auf der gegenseitigen Herzpartie auftritt.

Die R-Zacke erhöht sich und senkt sich rasch. In ihrer Entstehung nimmt vorwiegend die Erregung der rechten Kammer und der basisnahen Muskulatur teil, während die ebenfalls unter der Nulllinie verlaufende, nach abwärts gerichtete S-Zacke durch die Erregung der linken Kammer bzw. des Spitzenteiles bedingt ist.

Die Dauer der QRS-Gruppe liegt bei Erwachsenen zwischen 0,06—0,10 Sekunden.

Tabelle 3. Die Dauer des QRS (in Sek.).

Autor	Neugeborenes		Frühgeborenes		Säugling		Kleinkind		Schulkind	
	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel
HECHT . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
KRUMBHAAR	—	—	—	—	—	—	—	0,09	—	0,09
SEHAM . . .	—	—	—	—	0,02—0,05	0,36	0,03—0,07	0,049	0,04—0,08	0,06:
LINCOLN . .	—	—	—	—	—	—	0,06—0,09	—	0,06—0,09	—
SHOOKHOFF .	—	—	—	—	—	—	—	—	0,03—0,08	0,05:
BURNETT . .	—	—	—	—	0,04—0,08	0,052	0,04—0,09	0,054	0,04—0,09	0,06:
HAFKESBRING	—	—	—	—	—	—	—	0,06	0,05—0,09	0,06:
ENGEL . . .	—	0,04	—	0,04	—	0,04	—	—	—	—
CAMMANN . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Uns. Angaben	0,04—0,06	0,042	0,04—0,06	0,042	0,04—0,07	0,044	—	—	—	—

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, sind die Werte der QRS ausgesprochener im Säuglingsalter (0,04—0,08 Sekunden), aber auch im Kindesalter (0,05—0,09) im allgemeinen niedriger als bei Erwachsenen. Werte über 0,08—0,09 Sekunden sind pathologisch.

Die Amplitudines der einzelnen Zacken der QRS-Gruppe wurden in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4. Die Größe der Q-Zacke (in mm).

Autor	Abl.	Neugeborenes		Frühgeborenes		Säugling		Kleinkind		Schulkind	
		Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel
HECHT . . .	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
KRUMBHAAR	I	—	—	—	—	0,0—3,0	—	—	—	0,0—2,0	—
	II	—	—	—	—	0,0—6,0	—	—	—	0,5—2,0	—
	III	—	—	—	—	2,0—4,0	—	—	—	0,0—3,0	—
SEHAM . . .	I	—	—	—	—	0,0—2,0	—	0,0—1,0	—	0,0—1,0	—
	II	—	—	—	—	0,0—3,0	—	0,5—2,0	—	0,0—2,0	—
	III	—	—	—	—	0,0—4,0	—	1,0—2,0	—	0,0—3,0	—
LINCOLN . . .	I	—	—	—	—	—	—	0,0—3,0	1,3	0,0—3,5	0,7
	II	—	—	—	—	—	—	0,0—3,0	1,3	0,0—3,0	0,6
	III	—	—	—	—	—	—	0,0—6,0	2,2	0,0—4,0	0,9
SHOOKHOFF	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BURNETT . . .	I	—	—	—	—	0,0—3,0	0,3	0,0—4,0	0,5	0,0—1,8	0,3
	II	—	—	—	—	0,0—6,0	1,4	0,0—4,0	1,0	0,0—2,0	0,6
	III	—	—	—	—	0,0—9,0	3,8	0,0—4,5	1,9	0,0—3,0	1,0
HAFKESBRING	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,3
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,3
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,5
ENGEL . . .	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	1,0—6,0	2,3	—	—	0,5—6,0	2,3	—	—	—	—
	III	1,0—7,0	3,8	—	—	0,5—13,0	4,5	—	—	—	—
CAMMANN . . .	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Unsere Angaben . . .	I	0,0—2,0	0,1	0,0—0,5	0,1	0,0—2,0	0,3	—	—	—	—
	II	0,0—3,0	1,1	0,0—2,0	0,8	0,0—4,0	1,7	—	—	—	—
	III	1,0—6,0	2,6	0,0—3,0	1,5	0,0—10,0	3,6	—	—	—	—

Die Q-Zacke ist also im allgemeinen am kleinsten in der Abl. I, größer in der Abl. II, am größten pflegt sie auch unter physiologischen Verhältnissen in der Abl. III zu erscheinen, wo sie auch 0,3—0,6 mV erreichen kann.

Die Größe der R-Zacke kann außerordentlich schwanken. Mit Recht spricht man auch bei Säuglings- und Kindes-Ekg. (ausgenommen das Neugeborenen-Ekg.) in solchen Fällen, wo die höchsten Ausschläge nicht 0,5 mV übersteigen, von einer Spannungsschwäche, von einem Ekg. mit Niederspannung; in jeden Fällen aber, wo die Amplitude über 1,6 mV reicht, von übergroßen Ausschlägen.

Wie ersichtlich, kann auch die Größe des S sehr schwanken. Ein ziemlich beständiges Kennzeichen des Säuglings- und Kindes-Ekg. ist das tiefe  $S_I$ , welches auch 0,8—1,1 mV Größe erreichen kann. Weit kleiner ist schon das  $S_{II}$ , noch kleiner das S in der Abl. III.

Tabelle 5. Die Größe der R-Zacke (in mm).

Autor	Abl.	Neugeborenes		Frühgeborenes		Säugling		Kleinkind		Schulkind	
		Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel
HECHT.	I	0,3—4,0	—	2,2—5,0	—	1,5—9,0	—	4,0—15,0	—	2,0—11,5	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
KRUMB-HAAR.	I	—	—	—	—	3,0—18,0	—	1,0—9,0	—	9,0—16,0	—
	II	—	—	—	—	7,0—18,0	—	10,0—13,0	—	12,0—14,0	—
	III	—	—	—	—	5,0—14,0	—	6,0—8,0	—	3,0—5,0	—
SEHAM.	I	—	—	—	—	2,0—6,0	—	3,0—10,0	—	2,0—9,0	—
	II	—	—	—	—	1,0—10,0	—	5,0—12,0	—	7,0—22,0	—
	III	—	—	—	—	0,0—7,0	—	2,0—6,0	—	0,0—21,0	—
LINCOLN.	I	—	—	—	—	—	—	5,5—15,0	9,9	5,0—18,0	9,7
	II	—	—	—	—	—	—	8,0—32,0	15,9	7,0—24,0	12,3
	III	—	—	—	—	—	—	5,0—31,0	10,9	3,0—26,0	10,5
SHOOK-HOFF.	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BURNETT	I	—	—	—	—	1,0—15,0	7,7	2,0—17,0	6,4	2,0—13,0	5,5
	II	—	—	—	—	2,0—23,0	11,6	3,0—23,0	11,8	4,0—24,0	12,5
	III	—	—	—	—	1,0—22,0	9,2	2,0—17,0	8,5	1,0—19,0	9,4
HAFKES-BRING.	I	—	—	—	—	—	—	—	—	0,5—22,0	6,2
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11,5
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6,4
ENGEL.	I	1,5—6,0	3,4	—	—	4,4—12,5	8,2	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	7,1—15,9	11,5	—	—	6,2—15,5	10,5	—	—	—	—
CAMMANN	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Unsere Angaben	I	0,0—8,0	2,2	0,0—4,0	1,8	2,0—16,0	7,2	—	—	—	—
	II	1,0—13,0	6,6	0,1—9,1	4,1	3,0—18,0	9,6	—	—	—	—
	III	4,0—15,0	9,0	0,0—12,0	5,3	1,0—15,0	5,9	—	—	—	—

## b) Der Ekg.-Typ.

Während bei Erwachsenen das  $R_{II} > R_I > R_{III}$ , weicht die elektrische Achse im Säuglings-, aber auch im Kindesalter sehr häufig nach rechts ab; wir haben es mit rechtstypischem Ekg. zu tun. Zur Typenbestimmung besitzen wir einige Formeln, mit deren Hilfe wir wesentlich genauere Resultate erreichen können, als wenn wir den Ekg.-Typ nur durch Anschauung erfassen. Zu diesem Zweck benützt man neuerdings allgemein die wohlbekannte Formel von SCHLOMKA. In letzterer Zeit hat v. ZÁRDAY einen handlichen kleinen Apparat, „das Axonometre“, konstruiert, mittels dessen man die Achse der einzelnen Ekg.-Zacken in einigen Minuten bestimmen kann.

Der Rechtstyp ist im Neugeborenenalter am ausgeprägtesten, vermindert sich aber mit dem wachsenden Alter. Wir betrachten das relative Überwiegen der rechten Kammer als die Ursache des im Säuglingsalter physiologischen rechtstypischen Ekg., OHR aber wirft die Frage auf, ob anstatt der anatomischen

Tabelle 6. Die Größe der S-Zacke (in mm).

Autor	Abl.	Neugeborenes		Frühgeborenes		Säugling		Kleinkind		Schulkind	
		Grenz- werte	Mittel								
HECHT . . .	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
KRUMBHAAR	I	—	—	—	—	2,0—11,0	—	3,0—7,0	—	0,0—2,5	—
	II	—	—	—	—	1,0— 5,0	—	0,0—5,0	—	0,0—1,0	—
	III	—	—	—	—	0,0—16,0	—	0,0—3,0	—	0,0—3,0	—
SEHAM . . .	I	—	—	—	—	0,0— 3,5	—	0,5—1,0	—	0,0—4,0	—
	II	—	—	—	—	0,0— 3,0	—	0,2—3,0	—	1,8—4,0	—
	III	—	—	—	—	0,0— 2,5	—	0,5—1,0	—	0,0—1,5	—
LINCOLN . . .	I	—	—	—	—	—	—	0,0—6,5	2,9	0,0—5,0	1,7
	II	—	—	—	—	—	—	1,0—7,0	3,0	0,0—5,0	2,0
	III	—	—	—	—	—	—	0,0—7,0	1,7	0,0—7,5	1,4
SHOOKHOFF	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BURNETT . . .	I	—	—	—	—	0,0—15,0	4,2	0,0—6,0	2,3	0,0—9,0	1,8
	II	—	—	—	—	0,0— 6,0	2,0	0,0—5,0	1,6	0,0—6,0	1,6
	III	—	—	—	—	0,0— 5,0	1,2	0,0—8,0	1,0	0,0—7,0	0,9
HAFKES- BRING . . .	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,7
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,7
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,9
ENGEL . . .	I	5,5—11,5	7,3	—	—	3,5—11,9	7,2	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	1,0— 4,9	2,6	—	—	1,4— 3,4	2,4	—	—	—	—
CAMMANN . . .	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Unsere An- gaben . . .	I	1,0—17,0	6,2	1,0—7,0	4,8	0,0— 8,0	3,1	—	—	—	—
	II	0,0— 8,0	2,5	0,0—6,0	2,6	0,0— 5,0	1,3	—	—	—	—
	III	0,0— 5,0	0,4	0,0—4,0	0,7	0,0— 1,0	0,3	—	—	—	—

Ursachen nicht eher in dem Herzmuskel sich abspielende funktionelle Veränderungen eine größere Rolle spielen. Dafür spricht die Beobachtung, daß der Rechtstyp manchmal in einigen Tagen sich in einen Erwachsenentyp verwandeln kann. Die Tatsache ferner, daß im Säuglingsalter der Rechtstyp, im Alters-Ekg. der Linkstyp gewöhnlich ist, weist auch auf altersbedingte Funktionsänderung des Herzens hin. Wie sich die Dauer der Ekg.-Zacken im Gang der Entwicklung immer mehr und mehr vergrößert, so rufen wahrscheinlich die mit der Entwicklung im Zusammenhang stehenden funktionellen Veränderungen die Umwandlung des Ekg.-Typs hervor.

Aus unseren früheren Untersuchungen geht hervor, daß die Verminderung des Typenindex nicht in gleichmäßigem Tempo, sondern in den ersten 3 Monaten wesentlich schneller, später langsamer vor sich geht und am Ende des 2. Jahres der Rechtstyp gewöhnlich verschwindet. Man kann aber kaum eine Regel aufstellen, denn es gibt große individuelle Unterschiede. Eben deshalb kann man die im Säuglingsalter sichtbaren linkstypischen Ekg.-Kurven nicht verwerten,

sie können nämlich wenn auch in kleinerem Prozentsatz, aber doch schon im Neugeborenenalter vorkommen, im Säuglingsalter gehören sie gar nicht mehr zu den Seltenheiten. Der Linkstyp ist also allein, ohne andere Ekg.-Veränderungen, natürlich auch in diesem Alter bedeutungslos.

Bei der Durchsicht zahlreicher Säuglings-Ekg.s fällt es auf, daß außer den gut ausgeprägten, leicht bestimmbaren Ekg.-Typen in ziemlich großer Zahl auch solche Ekg.s vorkommen können, in welchen die Bestimmung des Ekg.-Typs wegen der tiefen negativen Zacken (Q oder S) schwer durchführbar ist. Diese Formen nannten wir, im Gegenteil zu den gut differenzierbaren *festen Formen*, *Übergangsformen*, weil sie sich in späterem Alter zu typischen festen Formen verwandeln. Wesentlich seltener und hauptsächlich nur im jüngeren Säuglingsalter zu beobachten ist die durch die in allen 3 Ableitungen vorkommenden tiefen S-Zacken gekennzeichnete *minderwertige Ekg.-Form*.

Wir besitzen über das Verhalten des Ekg.-Typs im Kindesalter nur spärliche Angaben. Nach HAFKESBRING-DRAWE-ASHMAN kann man vom 5. Lebensjahre an wieder eine stärkere Ausprägung und Anhäufung des Rechtstyps beobachten, was man in der Wachstumsperiode mit der Vergrößerung der Brustlänge in Zusammenhang gebracht hat. Bei älteren Kindern fand SHOOKHOFF ungefähr mit den Erwachsenen übereinstimmende Verhältnisse. Rechts- und Linkstyp hat er nur ausnahmsweise wahrgenommen.

Die Abweichungen der elektrischen Achse wurden immer auf die R-Zacke als Hauptzacke bezogen. Neuere Untersuchungen (TRENDELENBURG, v. UNGHVÁRY) haben aber bewiesen, daß nicht nur der R-Zacke, „sondern jeder einzelnen Zacke eine eigene, selbständige, von den anderen vollkommen unabhängige elektrische Achse zukommt“. UNGHVÁRY empfiehlt deshalb für die verschiedenen elektrischen Achsen eine spezielle Bezeichnungsweise, denn er hält die genauere Bewertung der einzelnen Zacken nur dann für möglich, wenn die elektrische Achse für jede einzelne Zacke bestimmt wird, da es nicht nötig ist, daß diese sich in jedem Falle gleichsinnig verändern. Das neue Verfahren ist noch nicht allgemein gebräuchlich und liefert vorläufig nur einen theoretischen Beweis zu den schon seit lange aufgestellten empirischen Regeln, wahrscheinlich wird es aber in der nächsten Zukunft eine größere praktische Bedeutung erlangen.

Der Rechts- und Linkstyp kann einesteils dadurch zustande kommen, daß unter physiologischen Umständen die Muskulatur der einen Kammer stärker als die der anderen ist (Neugeborenenalter), anderenteils aber auch dadurch, daß der Aktionsstrom der einen Kammer zufolge der Herzlage (hoher Zwerchfellstand, Querlage) mehr zur Geltung kommt, endlich aber auch durch Hypertrophie und Dilatation der einen Herzhälfte.

Gegenüber dem durch Hypertrophie bzw. Mehrarbeit entstandenen „aktiven“ Überwiegen müssen wir auch ein sog. „passives Überwiegen“ (SKROPP, ZWILLINGER) unterscheiden, wenn die eine Herzhälfte durch diffuse Schädigung oder durch Versagen der anderen zum Übergewicht kommt. Vorwiegend ist es bei Prozessen mit weit ausgedehnten Schädigungen beobachtbar, so bei Diphtherie oder bei Myokardinfarkt, z. B. wenn bei Infarkt der linken Kammer die R-Zacke in der Abl. I verschwindet und so Rechtstyp erscheint. Als Zeichen dafür, daß eigentlich nur ein passives Überwiegen vorhanden ist, erscheint, wenn Digitalis die Kraft der linken Herzhälfte wiederherstellt, das Linksüberwiegen wieder.

Bei serienweise ausgeführten Ekg.-Untersuchungen gilt das Vorkommen oder der rasche Wechsel der passiven Überwiegungskurven als Progression.

Bei vergrößerten, dilatierten Herzen ist die Kontraktion, aber auch die Erschlaffung verzögert (WEBER: Verspätungskurve); demzufolge verändert sich die Erregungsform und auch das Ekg.-Bild.

H. HECHT unterscheidet die verschiedenen Ekg.-Typen mit Hilfe des Verhaltens der T- und P-Zacken. Bei Linkspositionstyp oder Verlagerungstyp, wo also Myokardschaden gar nicht vorhanden ist, ist das QRS schmal, das T der QRS-Gruppe gleichgerichtet, bei Rechtspositionstyp ist das QRS schmal, P ist unverändert. Bei linksseitiger Verspätungskurve bzw. überwiegender Hypertrophiekurve, wo also Achsendeviation und Myokardschaden gemeinsam vorkommen, ist das QRS stark verbreitert, das T dem QRS entgegengesetzt; bei rechtsseitiger Verspätungskurve sind, obwohl das QRS schmal zu bleiben pflegt, immer ausgesprochene P-Veränderungen sichtbar.

### c) Tiefes $Q_{III}$ .

Da die Q-Zacke in der Abl. I und II meistens nur einen kleinen Ausschlag — in der Größe von einigen Millimetern — bildet und bei Erwachsenen auch in der Abl. III sich so verhält, fiel es schon früh auf, daß die Q-Zacke bei Coronarkreislaufstörungen, besonders bei Infarkten, manchmal in der Abl. I, manchmal in der Abl. III auffallend tief ist. In diesen Fällen kann man natürlich meistens gleichzeitig auch schwere Veränderungen der T-Zacke beobachten. Die Bedeutung des tiefen  $Q_{III}$  liegt eben darin, daß es diese überdauert, und auch dann noch zu sehen ist, wenn jene schon verschwunden sind. Der erste, der über die Bedeutung des tiefen  $Q_{III}$  berichtet hat, PARDEE, postulierte die Kennzeichen eines pathologischen  $Q_{III}$  im folgenden:

1. Die Q-Zacke ist deutlich die erste nach unten gerichtete Zacke der QRS, die von einem R gefolgt ist, ohne daß S folgt. 2. Die Höhe von  $Q_{III}$  beträgt mindestens ein Viertel der Höhe der größten R-Zacke einer der drei Extremitätenableitungen. 3. Es liegt kein Rechtstyp vor. Bei pathologischen  $Q_{III}$  pflegt auch  $Q_{II}$  tiefer zu sein.

Da das tiefe  $Q_{III}$  vorwiegend bei Coronarerkrankungen vorzukommen pflegt, wird es im Kindesalter nur selten beobachtet.

Bei der Bewertung des  $Q_{III}$  müssen wir im Kindes-, besonders aber im Säuglingsalter sehr vorsichtig vorgehen, denn in diesem Alter pflegt auch normalerweise ein sehr tiefes  $Q_{III}$  vorzukommen. Bei entsprechendem klinischem Bilde und Beachtung obiger Kautelen ist es dennoch verwertbar.

Das mit negativem  $P_{III}$  und negativem  $T_{III}$  vorkommende tiefe  $Q_{III}$  ist nicht pathologisch, da es durch hohen Zwechfellstand und hohe Herzquerlage bedingt ist.

MISSKE und BRUGSCH haben ziemlich häufig tiefes  $Q_{III}$  bei Angina lacunaris und Diphtherie gefunden, und nach ihnen ist dieses Symptom ein direktes Zeichen einer Myokardschädigung. Nach ROUTIER-SAMAIN kann man das tiefe  $Q_{III}$  stets als verdächtig betrachten; es ist nach ihrer Analogie dem systolischen Geräusch ähnlich, welches — obwohl es auch funktionell sein kann — doch immer verdächtig ist. Nach VIDELA vermindert sich das tiefe  $Q_{III}$  stets bei tiefem In-

spirium. Wenn das tiefe  $Q_{III}$  nur durch Achsenverschiebung zustande gekommen ist, dann kann die inspiratorische Verminderung auch 100% ausmachen, bei pathologischem  $Q_{III}$  aber wird die Verkleinerung höchstens 50% betragen. SCHLOMKA und DRESSEN berichteten über im allgemeinen ähnliche Beobachtungen und ergänzen diese durch die Feststellung, daß bei pathologischen Fällen auch eine inspiratorische Vertiefung des  $Q_{III}$  zu sehen ist. Es ist immer ein schwer pathologisches und prognostisch ungünstiges Zeichen.

Bei Vorderwandinfarkten vorkommendes tiefes  $Q_I$  konnten wir im Säuglings- und Kindesalter nie beobachten.

#### d) Die Aufspaltung des QRS.

Spaltung, Knotung in der QRS-Gruppe kann auch bei normalem Ekg. vorkommen, aber meistens nur in einer Ableitung, am häufigsten in Abl. III, seltener in Abl. I. Die Verknotungen, Aufspaltungen, welche sich nahe der Nulllinie befinden, sind bedeutungslos, im Spitzenteil können sie pathologisch sein. Auf alle Fälle müssen wir bei der Bewertung der QRS-Aufspaltung behutsam vorgehen, weil — worauf GOLDBERG hingewiesen hat — schon bei einer tiefen Einatmung Verknotungen vorkommen können und auch durch Verschiebung der Ableitungsstelle zur Spitze wandern kann. Demgegenüber kommen laut HADORN Knotungen und Verdickungen bei jungen Personen nur sehr selten vor, diese weisen also beinahe in jedem Fall auf beginnende krankhafte Veränderungen des Myokards hin. Die QRS-Aufspaltung kann man auch schon bei Früh-, Neugeborenen und Säuglingen in hohem Prozentsatz finden. In unserem Material haben wir diese in der Abl. II in 10—12%, in der Abl. III in 25—30% gefunden. Ungefähr dieselben Zahlen geben auch die anderen Autoren bezüglich des Kindesalters an. Ein aufgesplittertes und verbreitertes QRS ist stets pathologisch.

Es ist auffallend, daß man das Vorschreiten der QRS-Aufspaltung häufig bei progredientem, schwerem Rheumatismus wahrnehmen kann, auf das später allerdings auch die Verbreiterung des QRS folgt. Die Aufspaltung des QRS muß ebenso wie die anderen verdächtigen Zeichen unsere Aufmerksamkeit erwecken; vorwiegend bei serienweise ausgeführten Untersuchungen kann man dies gut verwerten.

#### e) Die Größenveränderungen des QRS.

Die Größe des QRS kann unter pathologischen Umständen unter 0,5 mV sinken bzw. über 1,6 mV steigen. Im ersteren Fall sprechen wir vom „Ekg. mit Niederspannung“ (Spannungsschwäche). CASSIDY und RUSSEL nehmen schon unter 0,6 mV Spannungsschwäche an. Diese kann, abgesehen vom Fehler des Apparates, aus mehreren Ursachen entstehen; so durch Zunahme der Polarisationskapazität des Hautwiderstandes, durch eine aus irgendeiner Ursache entstandene Leitungsstörung zwischen dem Herzen und der Ableitungsstelle des Aktionsstromes (Flüssigkeitserguß im Perikard, in der Brusthöhle), in den meisten Fällen aber durch verringertes Aktionspotential. Man kann es bei schwerer Dekompensation, bei diffuser Myokarditis beobachten, und eben deshalb ist es verständlich, daß ein solches Symptom eine große pathologische Bedeutung hat. Man kann es in typischen Fällen auch bei Myxödem immer beobachten.

Das Ekg. mit Niederspannung kommt im Neugeborenenalter auch unter normalen Umständen nicht selten vor, und da es nicht nur in den ersten Lebenstagen, sondern auch in den ersten Lebenswochen beobachtet werden kann, kann es nicht als pathologisch betrachtet werden. Das Ekg. mit Niederspannung kommt im Säuglingsalter immer seltener vor, in unserem Material haben wir es von dem IV. Trimenon ab in keinem Falle beobachtet. Auch im Kindesalter ist es beinahe immer als pathologisch anzusehen.

Wenn die Hauptschwankung größer als 1,6 mV ist, dann spricht man von übergroßen Ausschlägen (*high Voltage*, PARDEE). Unsere Kenntnisse sind bezüglich dieses Symptoms ziemlich mangelhaft. In unserem Material haben wir es hauptsächlich bei kongenitalen Vitien, manchmal bei schweren Herzdilatationen angetroffen.

### f) Der diphasische und triphasische Initialkomplex.

Der di- und triphasische Initialkomplex ist auch zu den Formveränderungen des QRS zu rechnen. Man kann es nicht nur im Säuglings-, sondern auch im Kindesalter sehr oft sehen, daß das QRS in der Abl. I und II bzw. in allen drei Ableitungen wegen der tiefen negativen Zacken einen diphasischen Charakter hat. In unserem Säuglingsmaterial — wie wir es bereits schon erwähnt haben — konnten wir beobachten, daß nach einiger Zeit, im späteren Alter, die Diphase aufhört, diese also als eine Übergangsform aufzufassen ist. In bestimmten Fällen aber wird sie beständig, so haben KATZ und WACHTEL bei kongenitalen Vitien außergewöhnlich oft ausgesprochene Diphase gefunden.

Die QRS-Gruppe kann in der Abl. III sehr verschiedene Formen haben. SODEMANN gelang es, 7 verschiedene, gut gekennzeichnete Formen abzusondern. Von diesen sind die bekanntesten die W- und M-Formen bzw. der triphasische Initialkomplex, welch letzterer in der neuesten Zeit eine viel behandelte Frage bildet.

Über den triphasischen Initialkomplex haben zu allererst KATZ und SLATER geschrieben. Dieses Symptom kommt nicht sehr häufig vor, die einzelnen Autoren haben es in ihrem Material in 1—3% beobachtet. In solchen Fällen kann man in der QRS-Gruppe der Abl. III des linkstypischen Ekg. von der Norm abweichend mehrere Zacken sehen. Außer dem mehr oder weniger niedrigen R und dem gut ausgebildeten tiefen S ist noch eine zweite kleinere positive Zacke sichtbar, und erst nachher folgt die ST-Strecke und die T-Zacke. KATZ und SLATER haben obiges Symptom bei organischen Herzkrankheiten in hohem Prozentsatz gefunden. Zu dem gleichen Ergebnis ist auch PUDDU gekommen, der diese Erscheinung hauptsächlich bei Coronarkreislaufstörungen und bei Myokardschädigungen angetroffen hat. GOSSE und LOWE fanden Myokardläsion in der Hälfte solcher Fälle. Nach den Untersuchungen von BUDELMANN und TAO YUAN CHIN über die triphasische Aufsplitterung des Initialkomplexes waren in solchen Fällen in 72,1% organische Herzkrankheiten zu finden, und zwar zur Hälfte mit stenokardischen Beschwerden. Zu den gleichen Resultaten kamen auch MASELLI, GROSS, CH. LAUBRY-SOULIÉ-P. LAUBRY. PEEL hat in 70% der Fälle organische Herzveränderungen angetroffen. Wenn die Aufsplitterung bei serienweise aufgenommenen Ekg.-Untersuchungen erscheint, dann bedeutet sie immer einen aktiven Myokardprozeß. PEEL betrachtet auch die Form des QRS

für wichtig. Wenn die Größe des ersten positiven Ausschlages mehr als 2 mm beträgt, so bedeutet dies immer einen organischen Herzbefund.

Der triphasische Initialkomplex bedeutet also in drei Viertel der Fälle Myokardschaden, aber da dieser auch bei gesunden Personen vorkommen kann, muß man, wie bei anderen Ekg.-Abweichungen, hauptsächlich bei Verdachts-symptomen, den klinischen Befund in Betracht ziehen.

Der triphasische Initialkomplex hat außer pathologischer Bedeutung auch ein theoretisches Interesse, da diese Fälle bei der Benennung der einzelnen Zacken eine Schwierigkeit in der Nomenklatur hervorrufen. Früher wurde die zweite negative Zacke als „innominata“ „Nachzacke“ usw. genannt. BOHNENKAMP und DELIUS schlagen vor, daß anstatt der obigen unsicheren Benennungen alle nach aufwärts gerichteten Zacken als R ( $R_{III,1}$ ,  $R_{III,2}$  usw.), die sich voran befindenden nach abwärts gerichteten Zacken als Q ( $Q_{III,1}$ ,  $Q_{III,2}$  usw.), die auf das R folgenden nach abwärts gerichteten Zacken als S ( $S_{III,1}$ ,  $S_{III,2}$  usw.) genannt werden sollen. SCHLOMKA war gegen diese Proposition, denn es entspricht keineswegs dem allgemeinen Gebrauch, daß wir von mehreren R sprechen. Dieser Vorschlag widerspricht dem EINTHOVENschen Gesetz — lautete ZÁRDAYS Einwendung —, denn wenn z. B.  $R_I$  größer als  $R_{II}$  ist, so muß das  $R_{III}$  nach unten gerichtet sein. KOCH formulierte deshalb die allgemeine Auffassung so: „Bei

der Buchstabenbezeichnung der einzelnen Zacken ist das bei einwandfreier Methodik stets gültige Gesetz: Abl. III — Abl. II — Abl. I zur Hilfe zu nehmen.“ Wenn die Buchstabenbezeichnung trotzdem nicht gelingt, dann soll man lieber die Wortbeschreibung wählen.

Das M- und W-Format bzw. der triphasische Initialkomplex ist im Säuglings- und Kindesalter im allgemeinen seltener als bei Erwachsenen; schon auch deshalb, weil das linkstypische Ekg. nur spärlich vorzukommen pflegt. Diese Formen können aber dennoch vorkommen, wie wir in unserem Material mehrmals gesehen haben, und auch BURNETT und TAYLOR erwähnen sie. Der triphasische Initialkomplex wurde ebenso, wie bei Erwachsenen, vorwiegend in pathologischen Fällen beobachtet; er muß also mindestens als ein Verdachtszeichen betrachtet werden.

#### g) Fehlendes S, abgerundetes R.

Obwohl das S ziemlich häufig fehlen kann, ist es doch auffallend, wie oft man den gerundeten Übergang des R in eine Endschwankung (also S-Zacke fehlt) bei an rheumatischem Fieber und Vitien leidenden Kindern auffinden kann. Laut KOCH ist es nicht sicher, daß man

ihm eine pathologische Bedeutung beimessen muß, nachdem man Ähnliches auch bei völlig gesunden Personen antreffen kann (in der Abl. II in 9%, in der Abl. III

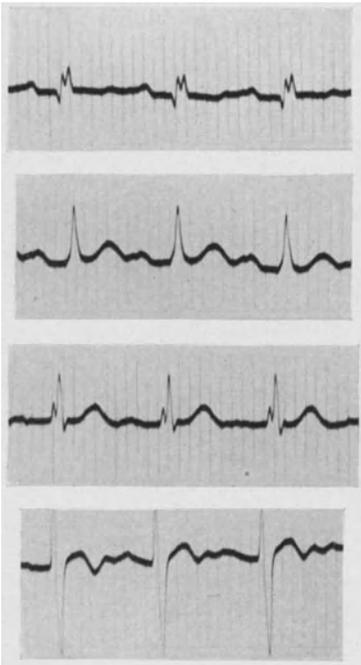


Abb. 1. Irma V., 8 Jahre alt. *Diagnose:* Endocarditis recidivans. Mitralfehler. S fehlt in Abl. I—II.  $R_{II}$  abgerundet. P in Abl. I—II verbreitert, verdoppelt.

in 22%). Die ausführlichere Untersuchung dieser Frage wäre erwünscht. Es kommt hauptsächlich bei rechtstypischem Ekg. vor.

Der bogenförmige Übergang des absteigenden Schenkels des R bei fehlendem S gesellt sich oft zur Coronarsklerose (BORGARD, UHLENBRUCK). RADNAI fand in seinem größeren Material, daß der bogenförmige Übergang des R, das von ihm „Coronar-R“ genannte Bild, sehr oft mit schwereren Veränderungen der Coronarien zusammenhängt.

Nach Durchsicht der Ekg.-Kurven bei unserem ziemlich zahlreichen rheumatischen Krankengut — obwohl dieses Material in dieser Richtung noch nicht aufgearbeitet wurde — scheint es, daß man das fehlende S im Falle des abgerundeten Überganges des R (Abb. 1) wenigstens als Verdachtszeichen einer Myokardschädigung betrachten muß.

#### h) Die ST-Strecke und die T-Zacke.

Nachdem das Zustandekommen der beiden auf denselben Vorgang zurückzuführen ist, behandeln wir beide zusammen. Den Kurventeil vom Ende S bis zum Anfang T nennt man die *ST-Strecke*. Da man den Anfang des T meistens nicht genau bestimmen kann, ist die Dauer der ST-Strecke nur selten meßbar, deshalb wurde die Dauer eher mit den QT-Werten ausgedrückt. Eine weit größere Bedeutung ist aber dem Verlauf der Strecke beizumessen. Bei physiologischen Verhältnissen verläuft die ST-Strecke in der Nulllinie, oder 0,1—0,2 mV über diese. Laut SCHERF „sind beim Spannungs-Ekg. Verlagerungen bis zu 1 mm oberhalb der Nulllinie normalerweise möglich“. HADORN beobachtete diese vorwiegend in der Abl. II in 3%, in der Abl. III nur in 1%, und sie kommt in der Abl. I gar nicht vor. Die Erhebungstendenz wurde hauptsächlich in jenen Fällen sichtbar, wo die S-Zacke fehlt, und so nimmt die ganze ST-Strecke die Form eines nach unten konvexen Bogens auf. Laut SCHERF kann auch eine 1 mm tiefe Senkung der ST-Strecke vorkommen. Nur Werte über 0,1 mV sind pathologisch.

Die T-Zacke ist ein meistens 0,2—0,4 mV großer, fast immer positiv gerichteter Ausschlag. Unter normalen Umständen ist das T in der Abl. I und II stets positiv, in der Abl. III aber kann es ziemlich oft diphasisch oder negativ sein. Bei diphasischem T ist die erste Phase nach abwärts, die zweite nach aufwärts gerichtet, wird eine positive Erhebung von einem negativen Ausschlag gefolgt, so ist dies fast immer auf Polarisationsströme zurückzuführen und so kaum zu bewerten.

Das T bildet im Säuglings- und Kindesalter — mit Ausnahme der ersten Lebenswochen — eine gut sichtbare Zacke; ihre Werte zeigen große Schwankungen.

Es ist bekannt, daß die Z-Zacke, hauptsächlich das  $T_{III}$ , der labilste Teil des Ekg. ist. Es wirken nämlich mehrere extrakardiale Faktoren auf das T, so: Lageveränderungen des Herzens, Tonusänderungen der extrakardialen Nerven sowie Frequenzveränderungen.

TRENDELENBURG hat durch mit REMÉ ausgeführte Untersuchungen bewiesen, daß mit der Hebung der Schulter auch die T-Form sich verändert, weil dadurch das Verhältnis der Herzlängsachse zu dem Armsatz verändert wird. Mit ihren Reihenuntersuchungen haben sie auch bewiesen, daß bei ein und demselben gesunden Kind das vorher negative  $T_{III}$  später positiv werden kann.

Tabelle 7. Die Größe der T-Zacke (in mm).

Autor	Abl.	Neugeborenes		Frühgeborenes		Säugling		Kleinkind		Schulkind	
		Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel	Grenzwerte	Mittel
HECHT . . .	I	0,0—1,0	—	0,8—2,0	—	0,8—4,0	—	1,0—3,5	—	0,5—3,0	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
KRUMBHAAR	I	—	—	—	—	1,0—6,0	—	2,0—7,0	—	1,5—4,0	—
	II	—	—	—	—	1,0—5,0	—	2,0—4,0	—	2,0—4,0	—
	III	—	—	—	—	0,0—5,0	—	1,0—1,5	—	0,0—2,0	—
SEHAM . . .	I	—	—	—	—	0,0—3,0	—	3,0—5,0	—	2,0—7,0	—
	II	—	—	—	—	0,0—6,0	—	3,0—5,0	—	2,0—9,0	—
	III	—	—	—	—	0,0—5,0	—	1,0—1,5	—	2,0—4,0	—
LINCOLN . .	I	—	—	—	—	—	—	2,0—5,0	3,6	1,0—6,0	3,2
	II	—	—	—	—	—	—	2,0—7,0	3,4	1,0—6,0	3,4
	III	—	—	—	—	—	—	1,0—4,0	2,1	0,0—4,5	1,4
SHOOKHOFF .	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	1,5—8,0	3,8	2,0—8,0	4,2
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BURNETT . .	I	—	—	—	—	0,5—6,0	2,8	1,5—5,0	2,9	1,0—6,0	3,0
	II	—	—	—	—	0,5—7,0	3,2	1,5—6,0	3,2	1,0—8,0	3,9
	III	—	—	—	—	0,0—3,0	1,1	0,2—3,0	0,9	0,2—1,0	1,3
HAFKES- BRING . .	I	—	—	—	—	—	—	—	—	0,8—5,0	2,2
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	0,5—9,0	2,4
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,2
ENGEL . . .	I	1,0—2,0	1,4	—	—	1,6—3,4	2,2	—	—	—	—
	II	0,9—2,0	1,5	—	—	1,7—3,2	2,4	—	—	—	—
	III	0,8—1,1	0,9	—	—	0,6—1,1	0,8	—	—	—	—
CAMMANN . .	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Unsere An- gaben . .	I	0,0—5,0	1,5	0,5—4,0	1,2	1,0—5,0	3,3	—	—	—	—
	II	0,0—4,0	1,7	0,5—4,0	1,5	1,0—5,0	3,7	—	—	—	—
	III	0,0—2,0	0,4	0,0—2,0	0,4	0,0—3,0	1,1	—	—	—	—

Die Erklärung ist dieselbe. Bei jüngeren Kindern ist der Verlauf der Herzlängsachse schräger, das T wird also negativ. Bei älteren Kindern aber verläuft die Herzlängsachse mehr senkrecht, der Schnittpunkt fällt unter den Armsatz.

Bei Herzquerlage findet man das  $T_{III}$  negativ, Zwerchfellhochstand verursacht ein niedriges  $T_I$ . Bei tiefem Inspirium verändert die T-Zacke manchmal aus obigen Gründen ihre Form.

Die Wirkung der extrakardialen Nerven auf die T-Zacke ist schon lange bekannt. Allgemeiner Ansicht nach erscheint bei Vaguserregung ein abgeflachtes, bei Sympathicuserregung ein höheres T. Diese Feststellung gilt natürlich nur im allgemeinen, denn SAITO hat z. B. bei mit schwächerem faradischem Strom hervorgerufener milderer Vaguserregung eine vorübergehende Erhöhung des  $T_I$ ; HROM nach Durchschneidung des Sympathicus ebenfalls ein ausgeprägteres T festgestellt. Zweifellos kann man bei vegetativ-labilen Individuen Größenschwankungen des T beobachten. „Alle Zwischenstufen von einem abnorm hohen ‚Neurastheniker-T‘ bis zur abgeflachten, ja isoelektrischen T-Welle können beim

gleichen Individuum unter Umständen am gleichen Tage registriert werden“ (W. BORGARD).

Es kann aber auf die T-Form auch die Frequenzveränderung einen Einfluß ausüben. Laut SCHWINGEL ist auch die Vergrößerung des Schlagvolumens bei gesunden Herzen, außer der Senkung der ST-Strecke, mit einer steileren Erhebung des T verbunden.

Bei gesunden Säuglingen und Kindern findet man ziemlich oft Veränderungen des  $T_{III}$ . Bei unseren Untersuchungen war  $T_{III}$  im Neugeborenen- und Säuglingsalter in 36 Fällen bzw. 18% negativ; ENGEL fand es von 75 Säuglingen in 23; bei Kindern BURNETT-TAYLOR in 18,9%, HAFKESBRING-DRAWE-ASHMAN in 38%, LINCOLN und NICOLSON in 35,5%. Ungefähr in gleichem Prozentsatz kann man auch ein biphasisches  $T_{III}$  beobachten, beide sind also gar nicht selten.

Die Bewertung des negativen  $T_{III}$  war in früheren Zeiten eine viel umstrittene Frage. Man kann nämlich bei akuten Infektionskrankheiten die vorübergehende Negativität des  $T_{III}$  ziemlich oft beobachten, was hauptsächlich bei Reihenuntersuchungen zu sehen ist. Um zu entscheiden, ob in einem gegebenen Fall das negative  $T_{III}$  pathologisch ist oder nicht, empfiehlt TANNE die Wiederholung der Ekg.-Aufnahme während tiefen Inspiriums. Bei gesundem Herzen verschiebt sich nämlich das  $T_{III}$  in positiver Richtung, verläuft in der Nulllinie oder erhebt sich darüber, während das einen organischen Myokardschaden bedeutende  $T_{III}$  seinen Charakter behält.

Die Literatur der letzten Zeit beschäftigte sich sehr eingehend mit den Abweichungen der ST-Strecke und T-Zacken; denn eben mit Hilfe dieser Symptome gelang es, Myokardschädigungen und Coronarkreislaufstörungen zu erkennen.

In pathologischen Fällen kann sich die ST-Strecke über die Nulllinie erheben oder kann unter diese sinken. Laut WEBER sind die Abweichungen der ST-Strecke von der Nulllinie mit dem Symptom der Dyspnoe zu vergleichen.

*Erhebung über die Nulllinie.* Eine ausgesprochene Erhebung der ST-Strecke ist immer ein pathologisches Zeichen, mit Ausnahme der ersten Lebensstage im Neugeborenenalter, in welchen es nach unseren Untersuchungen beobachtet wird. Die Erhebungen sind vorwiegend bei Infarkt-Ekg. bzw. bei stärkeren Coronarkreislaufstörungen zu finden. In diesen Fällen beginnt das Mittelstück immer vom absteigenden Schenkel der R-Zacke ober der Nulllinie oder vom aufsteigenden Schenkel der S-Zacke abgehend.

SCHERF unterscheidet von dem obigen Typ die Erhebungen, welche auf der Nulllinie beginnen und eher bei den verschiedenartigen Myokardschädigungen vorkommen.

*ST-Senkung.* DUNIS und KORTH haben mehrere charakteristische Formen der ST-Senkung unterschieden. Typisch ist der auf Digitalis-Ekg.s sichtbare muldenförmige Verlauf der ST-Strecke (WINTERNITZ), welcher immer der Initialschwankung entgegengerichtet ist (SCHELLONG). Einen muldenförmigen Verlauf kann man auch bei Coronarinsuffizienz beobachten, welcher von dem durch Digitalis bedingten nicht zu unterscheiden ist.

Die Verlagerung ist auch hier der Hauptschwankung entgegengesetzt.

Einen wesentlichen Unterschied zeigt schon die bei überwiegender Hypertrophie der Herzkammer vorkommende ST-Senkung, denn hier „hängt sie nicht durch“, sondern ist nach oben konvex gebogen, was zuerst SCHELLONG betonte.

Endlich unterscheidet man eine Infarktform, welche durch gegensinnige Verlagerung der ST-Strecke in Abl. I und III gekennzeichnet ist und in welcher später ein coronares T erscheint.

Bei diffusen Myokardschädigungen hat die ST-Verlagerung eine mehr muldenförmige Gestalt.

In früheren Zeiten versuchte man die Erhebung und Senkung auf topographischer Grundlage zu differenzieren. So fand DE CHÂTEL in seinen Untersuchungen, daß die Elektronegativitätsverminderung der auf der vorderen Basiswand liegenden Teile zu einer Senkung, die Schädigung der Herzspitze zu einer Erhebung führt. Heute betrachtet man aber beide Abweichungen praktisch als

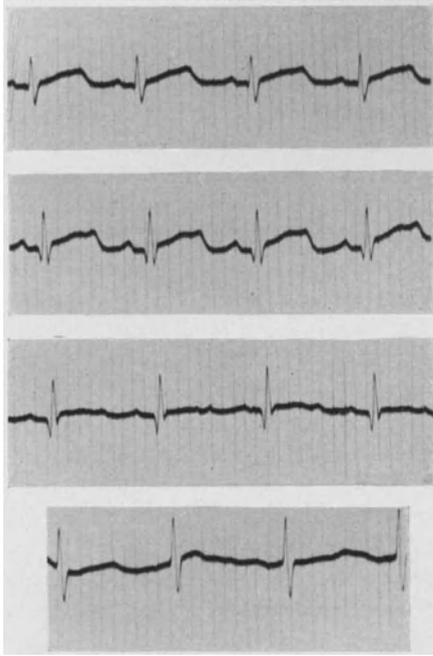


Abb. 2. Franz B., 2 Monate alt. *Diagnose:* Pneumonierekonvaleszenz. ST-Erhebungen in Abl. I—II (in diesem Alter ziemlich häufig). Doppelgipfliges T.

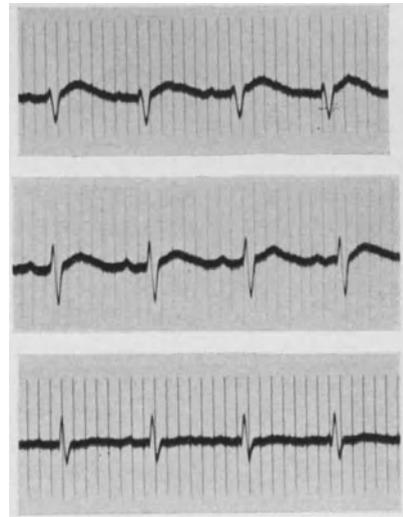


Abb. 3. Ludwig I., 3 Monate alt. *Diagnose:* Atrophie, Status post grippem. Schwerer Allgemeinzustand.

gleichwertig, vorwiegend in jenen Fällen, wo sie sich in der Abl. I und III gegensinnig verhalten.

Es sind mehrere *abnorme Formen der T-Zacke* bekannt. Das abnorm niedrige T hat fast dieselbe Bedeutung wie das negative T, wenn dieses in 2 oder in allen 3 Ableitungen aufzufinden ist. Es ist eigentlich eine Übergangsform; bei Verbesserung geht es in ein positives, bei Verschlechterung in ein negatives T über. Mehrere Autoren sprechen in diesem Fall von einer Spannungsschwäche des T. Die gleiche Bedeutung hat auch das vollkommen fehlende T, ferner das biphasische T, welches ebenfalls als Übergangsform zu betrachten ist. *Doppelgipflige* T-Zacken konnten wir in unserem Säuglingsmaterial im Falle eines Myokardschadens ziemlich oft beobachten (Abb. 2), es ist aber auch für das Nephritis-Ekg. kennzeichnend.

Eine besondere T-Form haben wir manchmal bei schweren Allgemeinzuständen oder moribunden Kindern beobachtet. Das T rückt dem QRS näher

oder beginnt sofort nach S ziemlich steil ansteigend; der absteigende Schenkel aber sinkt nur langgezogen zur Nulllinie (Abb. 3). Manchmal kann es sich auch zu ST-Veränderungen gesellen, welche in Abl. I und III einen gegensinnigen Verlauf zeigen.

Bei der Bewertung der T-Zacke ist vorherige Digitalisierung stets auszuschließen.

In neuerer Zeit tritt die Wichtigkeit des hochpositiven T immer stärker in den Vordergrund. BREU und ZOLLNER haben von 9000 Ekg.-Kurven bei 264 ein hochpositives T gefunden. In 60% dieser Fälle kamen stenokardische Beschwerden vor. Auf den Ekg.-Kurven waren außer dem hochpositiven T in 26% noch andere auf Myokardschaden hinweisende Abweichungen zu beobachten. In der Hälfte der Fälle kamen die hochpositiven T in Abl. I und II, seltener ausschließlich in Abl. III vor. Das hochpositive T wurde früher meist als Ausdruck eines

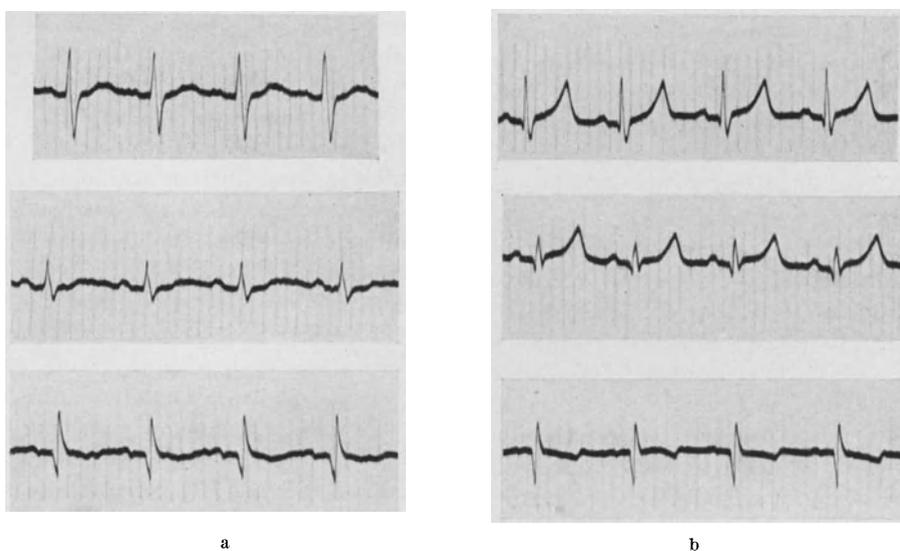


Abb. 4. Olga Cs., 4 Monate alt. *Diagnose:* Colitis, a) 2. 8. 38. Myokardschädigung. b) 19. 8. 38. T<sub>I-II</sub> hochpositiv, zugespitzt.

gesteigerten Acceleranstonus angesehen, kommt aber bei Hyperthyreose nicht häufig vor; es bedeutet eher — wie die Autoren es konstatiert haben — einen Myokardschaden. Zahlreiche Experimente obiger Autoren, aber auch klinische Untersuchungen sprechen für die Richtigkeit dieser Anschauung. Die hochpositive T-Zacke wird also unter anderem auch als Ausdruck einer Schädigung des Myokards angesehen. Ein hochpositives T konnten wir in unserem Material ziemlich häufig finden; hauptsächlich bei ekzemkranken Säuglingen, deren vegetatives Nervensystem — wie bekannt — labil ist. Es kommt aber auch bei verschiedenen Infektionskrankheiten, vorwiegend in der Rekonvaleszenz, vor (Abb. 4), nachdem die anderen auf Myokardschädigung hinweisenden Zeichen schon verschwunden sind. Das hochpositive T ist daher als ein Verdachts-symptom zu betrachten.

Das Zustandekommen der ST- und T-Veränderungen wird durch verschiedene Theorien erklärt. Da das Ekg. das Resultat der in der linken und rechten Herz-

hälfte gleichzeitig entstandenen elektrischen Spannungen ist, ist es verständlich, daß, wenn die Erregung in der einen Herzhälfte sich verspätet, oder wenn die Erregungsform sich verändert, oder wenn durch eine Verletzung der einen Herzhälfte entstandene monophasische Aktionsströme dem Normal-Ekg. beigemischt werden, sich die Form der T-Zacke und der Verlauf der ST-Strecke so verändert, daß letztere von der Nulllinie nach abwärts oder nach aufwärts abweicht.

Die Theorie der Erregungsverspätung von WEBER, oder die der Erregungsformveränderung von SCHELLONG, oder die neueste Theorie der monophasischen Deformierung des Ekg. von SCHÜTZ veranschaulichen alle gut die ST-T-Abweichungen.

Nach den Beobachtungen der letzten Zeit stellte man fest, daß wenn die ST-T-Abweichungen, die ST-Senkungen in der Abl. I und II bemerkbar sind, vorwiegend die linke Herzhälfte, wenn aber die Veränderungen in der Abl. II und III vorkommen, die rechte Herzhälfte geschädigt ist. Wenn in diesen Fällen die Anamnese und auch das klinische Bild übereinstimmen, kann man von einer Links- oder Rechtscoronarinsuffizienz sprechen.

Im Kindesalter kann man die ST- und T-Veränderungen — abgesehen von den als Seltenheit zu betrachtenden Coronarerkrankungen — hauptsächlich bei Myokardschädigungen im Verlauf akuter Infektionskrankheiten antreffen. Uns selbst ist es in unserem Material, aber auch DIETERLE auf seinen von Kindern und jüngeren Personen gefertigten Ekg.-Aufnahmen aufgefallen, daß bei Myokarditiden ST-T-Veränderungen vorwiegend in der Abl. II und III vorzukommen pflegen. Zu Beginn der Krankheit befinden sich die Veränderungen nur in Abl. III, später mit dem Fortschreiten des Prozesses werden die Abweichungen die Abl. II, in schwereren Fällen auch die Abl. I erreichen. Bei Genesung wird zuerst die Abl. I, später die Abl. II, am spätesten die Abl. III normal. In der letzteren kann man die Abweichungen am längsten, manchmal monatelang erkennen. Deshalb sind die Anomalien der Abl. III nicht in jedem Fall ohne Bedeutung. Weit seltener kommen die nur in der Abl. I und II sich manifestierenden Linksschädigungen vor, welche man bei Nephritis, seltener bei rheumatischem Fieber beobachten kann.

Zur Lösung der Frage, warum die Ekg.-Abweichungen bei Infektionskrankheiten in Abl. II und III, oder ausschließlich in Abl. III beobachtbar sind, scheint die Erklärung WENCKEBACHS die geeignetste, nach welcher jede das ganze Herz betreffende Schädigung schon früh zur Funktionsverminderung des rechten Herzens führt. Für das jüngere Alter ist auch WEBERS Beobachtung verwendbar. WEBER hat nämlich festgestellt, daß fast immer ein negatives T in Abl. I erscheint, wenn das Herz diffus anoxämisch wird. Die Ursache ist der größere Muskelreichtum der linken Herzhälfte, weswegen ihr Ernährungsbedarf, aber auch ihre Störungsempfindlichkeit größer wird. Es ist zweifellos, daß im jüngeren Kindes- und Säuglingsalter die rechte Herzhälfte die relativ kräftigere und so auch störepfindlichere ist.

#### i) Die QT-Dauer.

Die Verlängerung der QT-Dauer wurde am meisten bei der Tetaniediagnose bewertet, jetzt ist aber das Vorkommen dieses wichtigen Symptoms auch bei anderen Krankheitsbildern bekannt, und seine Bedeutung steigert sich.

Mit der Länge (Dauer) des Kammer-Ekg. haben sich WHITE und MUDD zuerst beschäftigt, die auch bei der Tetanie beobachtbare Verlängerung bekanntgaben. In der deutschsprachigen Literatur wurde die Aufmerksamkeit durch die Untersuchungen von FRIDERICIA auf diese wichtige Frage gelenkt. Die QT-Dauer wird nach FRIDERICIA durch Fieber, kurzdauernde Arbeit verkürzt, durch Adrenalin in der tachykardischen Periode verlängert, ebenso pflegt sie auch bei Hypertonie verlängert zu sein. MIKI hat nachgewiesen, daß die QT-Dauer sich auf Vaguserregung verlängert; gleichfalls kommt eine Verlängerung durch die Wirkung von myokardschädigenden Mitteln (Oxalsäure,  $MgSO_4$ , Chloroform, Chinin usw.) vor.

In der ersten Zeit studierte man das Verhalten der QT-Dauer vorwiegend bei Herzkrankheiten; indem beobachtet wurde, daß die QT-Dauer bei schwereren pathologischen Vorgängen des Myokards sehr oft verlängert sein kann (KRAUS u. a.). Die große Verschiedenheit der angewandten Ausmessungsverfahren, das Fehlen der genaueren Kenntnisse der normalen Durchschnittswerte führten aber dazu, daß die Frage wegen der stark widersprechenden Meinungen allmählich auf einen toten Punkt gelangte.

Einen Umschwung bedeutete und zur weiteren Klärung der Frage führte die Mitteilung MARZAHNS, der über die bei der postoperativen Tetanie stets bemerkbare QT-Verlängerung berichtete. Von dieser Zeit an begannen die systematischen Untersuchungen, und durch diese wurde bewiesen, daß das Erkennen der QT-Verlängerung unsere Ekg.-Diagnostik mit einem wichtigen Symptom bereichert.

MARZAHNS Beobachtungen wurden durch HECHT und KORTH, LANDAU, WICKSTRÖM u. a. bestätigt. Über gleiche Befunde berichteten bei rachitogener Spasmodie der Säuglinge ASCHENBRENNER-BAMBERGER, CAMMANN, MIGLIORI u. a. Es wurde bekannt, daß die QT-Dauer durch Digitalis- (SCHELLONG) Strophantin verkürzt, durch Thyroxin, Chinidin (ASCHENBRENNER, LANDAU) verlängert wird. HECHT und KORTH haben bewiesen, daß zwischen der QT-Dauer und dem Blutserumkalkspiegel ein direktes Verhältnis besteht; die QT-Dauer wird nämlich bei Tetanie länger, bei Ostitis fibrosa aber, wo der Serumkalkspiegel immer erhöht ist, kürzer. GÜNZEL sagte, daß das Ekg. bei Tetanie Serumkalkspiegelschwankungen so fein zeigt, daß Serumkalkbestimmungen beinahe überflüssig sind. BABILOTTE und andere haben aber nicht immer eine Parallelität zwischen der Länge der QT und dem Blutkalkspiegel gefunden.

Wenn die QT-Verlängerung allein nur zur Diagnose der hypocalcämischen Zustände brauchbar wäre, hätte sie ihre große Bedeutung nie erreicht. HEGGLIN und HOLZMANN aber haben nachgewiesen, daß die QT-Verlängerung außer bei den hypocalcämischen Krankheitsbildern (Tetanie, Urämie, hepatisches Koma, Sprue, Pylorusstenose) sehr oft auch bei anderen pathologischen Vorgängen vorkommt; so bei Hypertonie, Myokardinfarkt, toxischem Myokardschaden, Stoffwechsel- und innersekretorischen Störungen, Lungenembolie, intrakranieller Druckerhöhung usw. QT-Verlängerungen verschiedenen Ursprungs lassen sich unterscheiden; denn während sich der hypocalcämische Typ vorwiegend auf die Verlängerung der ST-Strecke beschränkt und die T-Zacke selbst unverändert kurz bleibt und eher eine spitze Form annimmt (CAMMANN) (Abb. 5), wird bei Myokardschädigungen das T länger und abgeflacht; dagegen bleibt das ST unverändert (Abb. 6).

In neueren Mitteilungen berichtet v. DUNGERN über Verkürzung des QT nach Belastung bei Kindern, BOCK über eine bei Diphtherie erstaunlich häufige Verlängerung, LIMPER über eine beim Pylorospasmus der Säuglinge beobachtbare Verlängerung, welche nach der Heilung zurückzugehen pflegt. Diese letztere kann von den anderen auch morphologisch in bestimmter Weise durch charakteristische Veränderungen im aufsteigenden Schenkel der T-Zacke abgegrenzt werden. Eben deshalb sind diese und die hypocalcämische Verlängerung im Sinne einer Herzmuskelschädigung nicht unbedingt pathologisch (OHR).

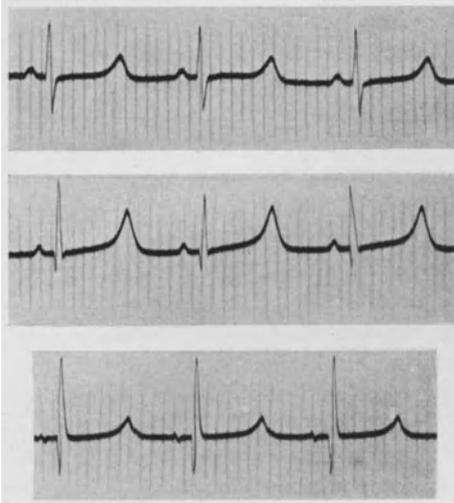


Abb. 5. Alexander P., 2 Monate alt. *Diagnose:* Rachitis, Tetanie. QT stark verlängert (+0,09 Sekunden), T kurz, zugespitzt.

Zwischen der mechanischen und elektrischen Systole des Herzens existiert kein genauer zeitlicher Zusammenhang (BRUGSCH und BLUMENFELDT, GROSSE-BROCKHOFF und STROTMANN, BASSO, HERKEL und NÜRMBERGER), doch kann man aus dem Verhalten des QT einige Folgerungen ziehen.

Das Symptom der QT-Verlängerung hat eine große diagnostische Bedeutung; so kann es bei Erkennung der Säuglingsspasmophilie oder postoperativen Tetanie gute Hilfe leisten. Wir haben schon früher die differentialdiagnostische Möglichkeit zwischen tetanischen und Pertussisepilepsien durch das Ekg. bekanntgegeben. Später machten sich das Symptom FERNBACH und SZADÁNYI in der Diagnose zwischen Epilepsie und postoperativer Tetanie zunutze. Es kann aber auch von prognostischen Gesichtspunkten aus wertvolle Hinweise geben, denn obwohl seine Anwesenheit nicht immer ein ungünstiges Zeichen ist, deutet es doch auf eine Funktionsverminderung des Herzens und steht oft mit Herzdilatation im Zusammenhang.

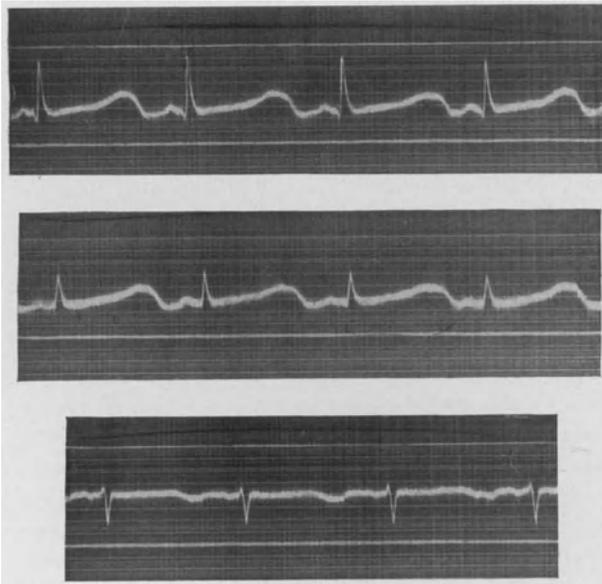


Abb. 6. Anton P., 2 Monate alt. *Diagnose:* Dysenterie. Schwerer Allgemeinzustand. QT stark verlängert (+0,12 Sekunden).

Es kann aber auch von prognostischen Gesichtspunkten aus wertvolle Hinweise geben, denn obwohl seine Anwesenheit nicht immer ein ungünstiges Zeichen ist, deutet es doch auf eine Funktionsverminderung des Herzens und steht oft mit Herzdilatation im Zusammenhang.

Der Mechanismus der QT-Verlängerung ist noch nicht völlig klargelegt. Nach HEGGLIN und HOLZMANN ist bei Hypocalcämien die totale Erregung, bei den anderen Formen die Erregungsrückbildung ausschließlich oder vorwiegend abnorm verlängert.

Die QT-Verlängerung kommt, wie ersichtlich, bei zahlreichen Krankheitsbildern vor, deshalb ist ihr in jeder Ekg.-Aufnahme Aufmerksamkeit zu schenken.

Zur genauen Bewertung des QT muß man die Normalwerte kennen. Da das QT von der Frequenz abhängig ist, wurden für Errechnung der QT-Werte schon zahlreiche Formeln empfohlen (Näheres bei HECHT und KORTH). In neuerer Zeit wird noch über andere Formeln berichtet (MAGARASEVIČ, SEBASTIANI, ADAMS, MAYEDA u. a.).

Zu den bekanntesten und brauchbarsten gehört die Formel von FRIDERICIA

$$QT = 8,22 \sqrt[3]{p} \quad (p = Q-Q),$$

und die von BAZETT

$$QT = 0,37 \sqrt{p} \text{ bei Männern,}$$

$$QT = 0,40 \sqrt{p} \text{ bei Frauen und Kindern.}$$

$$(p = R-R.)$$

Nach unseren an einem ziemlich großen Material durchgeführten Untersuchungen sind die nach der Formel von FRIDERICIA errechneten Werte im Säuglingsalter meistens höher als die gemessenen. Die nach der BAZETTSCHE Formel gewonnenen Werte entsprechen schon eher; aber am besten stimmen die nach der BAZETT-ASHMANSCHEN Formel errechneten Werte überein.

Tabelle 8. Die QT-Werte (in Sek.). Nach der Bazett-Ashmanschen Formel errechnet.

P—P	Frequenz	QT	P—P	Frequenz	QT	P—P	Frequenz	QT
0,30	200	0,213	0,50	120	0,283	0,70	85	0,332
0,31	193	0,217	0,51	117	0,286	0,71	83	0,334
0,32	187	0,221	0,52	115	0,288	0,72	82	0,336
0,33	181	0,225	0,53	113	0,291	0,73	81	0,338
0,34	176	0,229	0,54	111	0,294	0,74	80	0,340
0,35	171	0,233	0,55	109	0,297	0,75	78	0,342
0,36	166	0,237	0,56	107	0,299	0,76	77	0,344
0,37	162	0,240	0,57	105	0,302	0,77	76	0,346
0,38	157	0,244	0,58	103	0,304	0,78	75	0,348
0,39	153	0,248	0,59	101	0,307	0,79	75	0,350
0,40	150	0,252	0,60	100	0,309	0,80	74	0,352
0,41	146	0,255	0,61	98	0,312	0,81	73	0,354
0,42	142	0,258	0,62	96	0,314	0,82	72	0,355
0,43	139	0,261	0,63	95	0,316	0,83	71	0,357
0,44	136	0,265	0,64	93	0,319	0,84	70	0,359
0,45	133	0,268	0,65	92	0,321	0,85	69	0,361
0,46	130	0,271	0,66	90	0,323	0,86	68	0,363
0,47	127	0,274	0,67	89	0,325	0,87	68	0,364
0,48	125	0,277	0,68	88	0,328	0,88	67	0,366
0,49	122	0,280	0,69	86	0,330	0,89	67	0,368
0,50	120	0,283	0,70	85	0,332	0,90	66	0,369

Die von ASHMAN modifizierte BAZETTSche Formel lautet bei Kindern:  $QT = 0,375 \cdot \log [10(p - 0,07)] \pm 0,02$ .

Obwohl die QT-Dauer außer der Frequenzabhängigkeit auch altersbedingt ist, wie es SCHLOMKA und RAAB bei Erwachsenen, OHR bei Kindern nachgewiesen haben, kann man von der Anwendung eines Altersfaktors im Kindesalter dennoch absehen; es genügt — wie es OHR empfiehlt —, die Grenzen der normalen Streubreite im Säuglingsalter auf  $\pm 0,02$  Sekunden bei den Kindern, besonders bei niedrigerer Frequenz auf  $\pm 0,04$  Sekunden zu erhöhen.

Die durch die BAZETT-ASHMANSche Formel errechneten Werte zeigt vorstehende Tabelle 8.

Die QT-Strecke zeigt in den ersten Lebenstagen des Neugeborenen, auch bei rechtzeitig geborenen, besonders aber bei frühgeborenen Säuglingen eine ausgesprochene Verlängerung. Die Ursache ist wahrscheinlich die vorübergehende Kreislaufschwäche der Neugeborenen, welche auf eine während und nach der Geburt entstandene Schädigung des fetalen Herzens zurückzuführen ist. Später zeigt die QT-Strecke unter physiologischen Umständen keine Abweichung mehr.

Eine ausgesprochene Verlängerung kommt im Säuglingsalter bei Pylorospasmus, rachitogener Tetanie und Ernährungsstörungen vor; im Kindesalter hauptsächlich bei Myokardschädigungen im Verlauf akuter Infektionskrankheiten (Diphtherie, Scharlach, Typhus, Dysenterie usw.) und bei einigen selteneren Krankheitsbildern (Coma diabeticum, Urämie usw.).

#### j) Die U-Zacke.

Man kann auf dem Ekg. nach der T-Zacke manchmal noch eine trägere, niedrigere Zacke sehen, am besten ausgeprägt in der Abl. II. Sie beginnt nach dem vollkommenen Ablauf der T-Zacke am Anfang der Diastole und steht deshalb mit der Kammererregung bzw. Kammererholung nicht im Zusammenhang.

Ihre Entstehungsweise ist noch nicht bekannt. Laut HERING kann man sie mit der Erregung der im Anfangsteil der Aorta liegenden glatten Muskulatur in Beziehung bringen.

In der Bewertung der U-Zacke sind noch ziemlich große Gegensätze vorhanden. Einige Autoren behaupten, daß die U-Zacke in jedem technisch einwandfreien Ekg. nachweisbar ist, andere verneinen dies, ohne ihr eine pathologische Bedeutung beizumessen (SCHERF, TRENDELENBURG). Laut TRENDELENBURG ist sie bei passend gewählter Ableitungsweise bei jedem gesunden Herzen vorhanden. Nach ihm kommt die U-Zacke am häufigsten vor, wenn das T außergewöhnlich langdauernd und hoch ist.

In der neuesten Literatur beschäftigen sich mehrere Autoren mit der U-Zacke. Laut HINDEN kommt sie bei gesunden Personen ebenso wie bei pathologischen Fällen ungefähr in 2—3% vor. Er unterscheidet zwei verschiedene Formen: entweder bildet sie eine kurzdauernde, spitze, scharf abgesetzte Erhebung unmittelbar hinter dem T, oder sie zeigt einen trägeren Verlauf, ist niedrig, breit und füllt oft die ganze TP-Strecke aus. Nach MAEKAWA soll eine abnorme Erhebung der U-Zacke eine myokardiale Ermüdung darstellen. BLUMBERGER fand die U-Zacke in 5%; nach ihm hat sie Beziehungen zum hohen Blutdruck. Nach den Untersuchungen von VESA wird das Erscheinen der U-Zacke durch Hypo-

glykämie und Adrenalininjektion, ebenso auch durch Arbeitsversuch gefördert. Auch eine große Blutdruckamplitude begünstigt ihre Entstehung. Interessant sind die Untersuchungen von NAHUM und HOFF; nach ihnen fällt die U-Zacke immer in die supernormale Phase. Wie bekannt, tritt nach Ende der relativen Refraktärphase die sog. supernormale Phase auf, wo die Herzmuskelzelle äußeren Reizen gegenüber eine gesteigerte Erregbarkeit zeigt. Im Zustandekommen der U-Zacke spielen die zufolge der gesteigerten Erregbarkeit der Herzmuskelzelle wirksam werdenden inneren latenten Reize, welche mit der Kammeraktion in Zusammenhang stehen und Aktionsstrom erzeugen, eine Rolle. Nach der Meinung obiger Autoren bildet auch die U-Zacke eine Teilerscheinung der Kammeraktion.

Im Sinne des oben Gesagten ist es leicht verständlich, warum man im Falle der Schädigung der Kamtermuskulatur auffallend großen und ungewöhnlich gestalteten U-Zacken begegnen kann, und so wäre auch die ihr in bestimmten Fällen zugesprochene pathologische Bedeutung erklärt.

In der letzten Zeit hielten es v. UNGHVÁRY und OBÁL auf Grund ihrer Untersuchungen für wahrscheinlich, daß im Zustandekommen der U-Zacke die bei Zusammenziehung der großen Gefäße entstandenen Aktionsströme eine Rolle spielen. Unter pathologischen Umständen sind diese noch ausgesprochener und können noch stärker in Erscheinung treten.

Die Frage der U-Zacke ist, wie ersichtlich, noch nicht endgültig gelöst; sie benötigt noch weiterer Untersuchungen. Im Säuglings- und Kindesalter hat man es mit der U-Zacke auch wegen der relativ hohen Frequenz und der kurzen oder fehlenden diastolischen Pause nur selten zu tun. Die U-Zacke ist nämlich nur bei bradykardischer Herzaktion gut beobachtbar.

ENGEL hatte sie im Neugeborenenalter öfter als im Säuglingsalter gesehen. Wir konnten sie in unserem Material nur in einigen Fällen beobachten, auch da eher im Neugeborenenalter.

### 3. Die TP-Strecke.

Die diastolische Pause, die Zwischenstrecke, pflegt im Säuglings- und Kindesalter wegen der relativ hohen Frequenz meistens kurz zu sein. Die Ekg.-Kurve verläuft während dieser Zeit in der Nulllinie, und nur selten stört die anwesende U-Zacke den horizontalen Verlauf.

In der neueren Zeit hat man eine Erhebung oder Senkung der TP-Strecke unter pathologischen Umständen beobachtet. So berichtet EGEDY, daß nach experimentellem Verschuß der Arteria pulmonalis manchmal eine Verschiebung der Zwischenstrecke sichtbar wird. v. UNGHVÁRY und OBÁL hielten es für wahrscheinlich, daß die Hebung der TP-Strecke durch die bei der Zusammenziehung der großen Gefäße entstandenen und zur Geltung kommenden Aktionsströme bedingt sind. Letztere sind nur in pathologischen Umständen stärker und erscheinen daher vorwiegend in diesem Falle.

### 4. Die Frequenz.

Die im Säuglingsalter ziemlich hohe Frequenz vermindert sich allmählich mit dem fortschreitenden Alter. Nach den Angaben der Hand- und Lehrbücher bewegt sich die Frequenz bei Feten um 135—140, in den ersten Lebenstagen

um 120, später im Säuglingsalter wird sie wieder höher, um 130—140, von da ab sinkt sie stufenweise; ungefähr im 4. Jahr erreicht sie einen Wert von 100, dann sinkt sie weiter bis zum Erwachsenenalter.

Tabelle 9. Die Herzfrequenz.

Autor	Neugeborenes		Frühgeborenes		Säugling		Kleinkind		Schulkind	
	Grenz- werte	Mittel	Grenz- werte	Mittel	Grenz- werte	Mittel	Grenz- werte	Mittel	Grenz- werte	Mitte
HECHT. . . . .	—	120	—	146	—	144	—	118	—	88
KRUMBHAAR . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
SEHAM. . . . .	—	—	—	—	—	—	—	133	—	94
LINCOLN . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	100	—	93
SHOOKHOFF. . . .	—	—	—	—	—	—	75—150	98,5	75—135	95,4
BURNETT. . . . .	—	—	—	—	92—190	141	80—145	101	64—118	83,7
HAFKESBRING . .	—	—	—	—	—	—	—	—	52—164	92,7
ENGEL. . . . .	—	119	—	—	—	140	—	—	—	—
CAMMANN . . . . .	—	—	—	—	132—147	—	—	111	—	92
Unsere Angaben.	92—162	125	100—162	136	74—171	130	—	—	—	—

Es ist auffallend, daß die Pulsfrequenz des Säuglings in den ersten Lebenstagen am niedrigsten ist. Im Zustandekommen dieser Tatsache spielt außer der Körpertemperatursenkung vorwiegend die durch den Geburtsvorgang entstandene Vagustonussteigerung die Hauptrolle. Während der Geburt ist nämlich eine Hirndruckerhöhung unvermeidbar; aber auch die Mehrbelastung des Herzens während und nach der Geburt wirkt bei dem Entstehen der relativ niedrigen Frequenz mit.

Die Pulsfrequenz ist bei Mädchen von dem 2. Jahr ab etwas höher, laut BURNETT und TAYLOR aber nur bis zum 5. Jahr; von da an liegen die Durchschnittswerte wieder bei den Knaben höher. Eine größere praktische Bedeutung hat allerdings diese Frage nicht, denn kleinere Schwankungen der Herzfrequenz sind kaum zu bewerten in einem Alter, in dem psychische Wirkungen durch die Untersuchung unvermeidbar hervorgerufene Erregtheit und Furcht stark zur Geltung kommen. CAMMANN erklärte die relativ hohen Werte der einzelnen Autoren mit diesen psychischen Faktoren.

### 5. Die respiratorische Arrhythmie.

Auch das Herz gesunder Individuen arbeitet nicht vollkommen regelmäßig, die einzelnen Herzperioden sind nicht völlig gleich. Die Einzelzacken des Ekg. sind ganz ähnlich, nur die verschiedene Länge der Diastole zeigt die Sinusarrhythmie an. Von den Sinusarrhythmien kommt die respiratorische Arrhythmie, eine Beschleunigung des Herzens im Inspirium und eine Verlangsamung im Expirium am häufigsten vor.

Der Mechanismus der respiratorischen Arrhythmie wird dadurch erklärt, daß das rechte Herz durch Saugwirkung während der Einatmung eine stärkere Wanddehnung erfährt. Bei der Ausatmung ist der Blutzustrom behindert, das rechte Herz ist weniger gefüllt. Der wechselnde Füllungszustand des rechten Vorhofes und die in diesem so hervorgerufenen Druckschwankungen üben über

die in dem rechten Vorhof und in den Venenostien gelegenen Receptoren unter Vermittlung des BAINBRIDGE-Reflexes einen Einfluß auf die Frequenz aus. Vermehrte Wandspannung führt zur Erhöhung, herabgesetzte Füllung zur Erniedrigung der Schlagfrequenz.

Die respiratorische Arrhythmie wurde als eine physiologische Erscheinung betrachtet. Sie kommt im stärksten Grad bei Kindern und Jugendlichen vor; deshalb wurde sie von MACKENZIE juvenile Arrhythmie genannt. Bei Erwachsenen ist sie viel seltener. Die respiratorische Arrhythmie nimmt mit steigender Schlagfrequenz ab.

Die Bewertung der respiratorischen Arrhythmie erfährt in letzter Zeit eine Wandlung. MACKENZIE hat die respiratorische Arrhythmie als Zeichen eines gesunden Herzens angesehen, aber man kann ihr auch bei Vitien und Coronar-erkrankungen begegnen. KÜHNE fand sie stets auch bei an Vitien leidenden Kindern, wenn die Herzfrequenz unter 135—140 liegt. Ihre Anwesenheit hängt also nicht von dem Herzzustand, sondern vielmehr von der Schlagfrequenz ab. Nach SCHERF verschwindet sie bei Vitien nur im Falle beginnender Dekompensation, sobald die Reservekraft des Herzens verbraucht ist. Die Anwesenheit der respiratorischen Arrhythmie bedeutet nach ihm, daß das Herz gut funktionsfähig ist.

Es ist aber zweifellos, daß die respiratorische Arrhythmie auch solche Formen hat, welche nicht mehr als physiologisch zu betrachten sind. Als solche bezeichnen wir die *Rekonvaleszentenarrhythmie* und die *Altersarrhythmie*, die wegen ihres charakteristischen Verhaltens einen eigenen Namen verdienen.

Die Rekonvaleszentenarrhythmie pflegt hauptsächlich bei solchen Infektionskrankheiten aufzutreten, die häufig mit schwereren Myokardschädigungen einhergehen (Diphtherie, Scharlach, Typhus, Pneumonie usw.). PETZETAKIS, LUKOMSKI betrachten sie als Zeichen einer Schädigung des Myokardiums bzw. des Sinusknotens.

Unsere bei diphtherierekonvaleszenten Kindern ausgeführten Untersuchungen haben gezeigt, daß die Rekonvaleszentenarrhythmie nicht als physiologisch zu betrachten ist; sie beruht wahrscheinlich auf der Läsion des neuromuskulären Apparates des Herzens; eben deshalb muß man sie von der physiologischen respiratorischen Arrhythmie scharf trennen.

Gleichfalls stellt auch die Altersarrhythmie, welche sehr oft bei Coronar-erkrankungen vorzukommen pflegt (ZIEGLER, FAULKNER, CONDORELLI, LAUFER, WOODRUFF) keinen physiologischen Vorgang dar.

In der Beurteilung der respiratorischen Arrhythmie bringen die Untersuchungen von SCHLOMKA einen ganz neuen Gesichtspunkt. SCHLOMKA erkannte nämlich den physiologischen Sinn der respiratorischen Arrhythmie. „Die respiratorische Arrhythmie stellt ihrem Sinn nach einen reflektorisch gesteuerten Vorgang dar, welcher die Tätigkeit des zentralen Kreislaufmotors dem zeitlichen anderen Arbeitsgang der ihm vorgeschalteten Hilfspumpe des Atemapparates anpaßt, und zwar in doppelter Richtung: Einmal begünstigt die inspiratorische Erhöhung der Schlagzahl die Bewältigung des während der Einatmung gesteigerten Blutangebots an das Herz, sodann aber dient die Atmungsarrhythmie im Sinne eines Schonungsmechanismus für das Herz selbst, welcher trotz des ständigen Wechsels im zu bewältigenden Blutzufuß die Arbeitsbedingungen

des Herzens hinsichtlich des Schlagvolumens und der Anfangsspannung verhältnismäßig stetig erhält.“

SCHLOMKA und seine Mitarbeiter haben diese Frage in mehreren Mitteilungen ausführlich behandelt. Die Atmungsarrhythmie kann sich unter pathologischen Umständen vermindern, aber auch steigern (so z. B. bei Kreislauf labilen, bei Fettleibigen, Emphysemkranken, im hohen Alter usw.). Die Steigerung, aber auch die Verminderung sind gleichfalls, vom Gesichtspunkte der hämodynamischen Entlastungsfunktion der respiratorischen Arrhythmie aus betrachtet, ungünstig.

Die respiratorische Arrhythmie kommt auch schon im Neugeborenenalter vor, im allgemeinen in 30%; bei Frühgeborenen tritt sie wegen der höheren Schlagzahl seltener auf. Im Säuglingsalter ist sie schon wieder häufig (40%), im Alter von 1—2 Jahren kann man sie in etwa 50% finden. Einzelne Autoren haben sie jedoch in ziemlich niedrigem Prozentsatz angetroffen, so BURNETT und TAYLOR in 21,8%. Dies können wir dadurch erklären, daß die Atmungsarrhythmie bei Frequenzerhöhung sich vermindert oder gar verschwindet; Frequenzsteigerungen können durch psychische Ursachen bedingt sein und sehr leicht bei Untersuchungen vorkommen. Die meisten Autoren geben aber viel höhere Werte an. Nach FRIBERGER kommt die Atmungsarrhythmie bei gesunden 5—14jährigen Kindern zu 100% vor. Bei 88% ist sie von mäßigem Grad, bei 12% sehr stark ausgeprägt. Nach SHOOKHOFF und TARAN trifft man sie bei gesunden Kindern in 73% an. MENGOLI beobachtete sie in 87% usw.

Der Rhythmusindex (RI.) von SCHLOMKA schwankt bei Erwachsenen zwischen 12—15. Laut SCHLOMKA bewegt sich der RI. im Säuglings- und Kindesalter zwischen 3—5, in den ersten 5 Jahren erreicht er 6—8, und von da steigt er ziemlich schnell auf 12—15.

### 6. Die respiratorischen Typenveränderungen.

Es ist schon seit langem bekannt, daß in den einzelnen Atmungsphasen Formveränderungen der einzelnen Ekg.-Zacken auftreten können. Die P- und T-Zacken können mit der Atmung höher oder niedriger erscheinen, aber die größten Veränderungen zeigt die QRS-Gruppe bzw. die Anfangsschwankung vorwiegend in Abl. III. Beim Inspirium wird die R-Zacke in der Abl. I verkürzt, in III vergrößert; es erfolgt also eine rechtsseitige Typusverschiebung, während im Expirium die Verschiebungen umgekehrt sind; die Verschiebungen nehmen also einen Linkstypus an. Die respiratorischen Formveränderungen sind aber meistens wenig ausgeprägt.

CONDORELLI, LAUFER, WOODRUFF haben nachgewiesen, daß bei Erkrankungen des Myokards im Ekg. weit über das physiologische Maß hinaus Form- und Größenveränderungen auftreten. Die atmungsbedingten Größenveränderungen der Kammeranfangsschwankung wurden im allgemeinen als Folgen von Änderungen der Herzlage durch die Bewegung des Zwerchfelles bewertet. Das Herz wird bei der Atmung verlagert und erfährt auch eine leichte Rotation um seine Achse.

Nach SCHLOMKA und seinen Mitarbeitern spielen aber die obigen Faktoren im Zustandekommen der Formveränderungen nur eine untergeordnete Rolle, „vielmehr sind die respiratorischen Veränderungen der Aktionsstromkurve ebenso wie die respiratorische Arrhythmie vorwiegend hämodynamisch bedingt“.

SCHLOMKA hat in seinen weiteren Untersuchungen nachgewiesen, daß die inspiratorische Rechtsverschiebung des Ekg.-Typs unter pathologischen Umständen stark gesteigert, aber auch in eine inspiratorische Linksverschiebung des Ekg.-Typs umgewandelt werden kann. Dies kann nicht mit der Achsendrehung des Herzens erklärt werden, sondern spricht für die entscheidende Rolle pathologisch veränderter hämodynamischer Faktoren.

Obwohl respiratorische Typenveränderungen (R.TV.) im Säuglings-, hauptsächlich aber im Kindesalter, ziemlich ausgeprägt sein können, besitzen wir über die pathologische Natur der stark gesteigerten resp. Typenveränderungen, ferner über ihr Verhalten bei den einzelnen Krankheiten keine genauen und erschöpfenden Beobachtungen.

Es ist schon HECHT aufgefallen, daß bei moribunden Kindern häufig stark erhöhte Atmungsverschiebungen im Ekg. bemerkbar sind. Unsere eigenen, bei diphtheriekranken Kindern ausgeführten Untersuchungen wiesen darauf hin, daß stark gesteigerte respiratorische Typenveränderungen vorwiegend bei schwereren Fällen vorkommen. Uns ist auch oft aufgefallen, daß bei moribunden Kindern in terminalem Zustand die respiratorische Typenveränderung auch in der Abl. II sehr stark ausgeprägt sein kann.

Die respiratorische Typenveränderung ist ebenso wie die respiratorische Arrhythmie ein physiologischer Vorgang; ihre stärkere Zunahme oder ihr abweichendes Verhalten (inspiratorische Linksverschiebung des Ekg.-Typs) ist als Verdachtszeichen für Myokardschaden zu betrachten.

### 7. Ekg. und Körperlage.

Wenn bei einem Patienten in der Rückenlage und auch in rechter und linker Seitenlage Ekg.-Aufnahmen gefertigt werden, kann man auf den einzelnen Aufnahmen Veränderungen beobachten, welche manchmal in der Abl. I, aber meistens in der Abl. III ausgeprägt sind. Außer der starken Vertiefung des S fällt in der Abl. I hauptsächlich die Verkleinerung des R und in der Abl. III seine Formveränderung auf.

Die Erkenntnis obiger Tatsachen macht es verständlich, daß man Ekg.-Untersuchungen stets in derselben Körperlage, am besten in Rückenlage durchführt, sonst wird man keine treuen und vergleichbaren Kurven bekommen, was hauptsächlich bei Reihenuntersuchungen von großer Wichtigkeit ist.

Die Form des Ekg. wird aber auch dadurch verändert, wenn der Patient von der Horizontallage schnell aufgerichtet wird. Bei der so hervorgerufenen sog. „orthostatischen Kreislaufreaktion“ können verschiedene Veränderungen der einzelnen Zacken auftreten. So wird das P<sub>II</sub> und P<sub>III</sub> größer, das S hauptsächlich in der Abl. III vertieft, das T<sub>II</sub> und T<sub>III</sub> kleiner; manchmal erscheint auch das ST gesenkt, die Pulsfrequenz erhöht.

Bei Vegetativ-Labilen sowie nach einer akuten Infektionskrankheit oder bei Myokarderkrankungen können auch ausgeprägte ST- und T-Veränderungen, ja selbst Kollaps auftreten (JANZEN, ERKELENS, AKESSON, NORDENFELD, PERSCHMANN). Ergotamintartrat vermindert die orthostatische Reaktion (NORDENFELD). Man unterscheidet im allgemeinen eine Frühreaktion, welche sofort nach dem Aufrichten, und eine Spätreaktion, welche nach einigen Minuten eintritt. Es ist wahrscheinlich, daß diese Vorgänge auf ein Versagen des venösen Rück-

flusses zurückzuführen sind. Die Ekg.-Veränderungen gehen bei Horizontallage bald zurück; wenn sie länger anhalten, weisen sie auf Myokardschaden hin (SCHLOMKA-REINDELL).

Ähnliche Untersuchungen im Kindesalter fehlen noch. Die relativ große Zahl vegetativ-labiler Kinder im Schulalter macht es aber wahrscheinlich, daß man auch im Kindesalter wertvolle Beobachtungen gewinnen könnte.

## II. Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen.

### 1. Störungen der Reizbildung.

Im Anfang zeichnete sich die Elektrokardiographie hauptsächlich durch die in der Erkennung der Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen erreichten glänzenden Erfolge aus. Die Sätze der Arrhythmielehre besitzen auch heute noch eine fast unangetastete Gültigkeit, doch auch dieses am besten durchforschte Gebiet der Elektrokardiographie bringt immer neuere Ergebnisse.

#### A. Die rechtortigen (nomotopen) Reizbildungsstörungen.

##### a) Die Sinustachykardie.

Die Frequenz des Sinusrhythmus kann auch unter physiologischen Umständen starke Schwankungen aufweisen. Sie wird durch Bewegung, Arbeit, psychische Aufregung, Schreien stark gesteigert. Pathologische Frequenzsteigerungen kommen aus verschiedenen Gründen vor. *Physikalische Ursachen:* starke Überwärmung, heißes Bad, überhitzte Räume, Hochsommer. *Chemische Ursachen:* Tee, Kaffee, Tabak, Adrenalin, Atropin usw. *Nervöse Ursachen:* Hyperthyreose, Sympathicotonie, stark gesteigerter Hirndruck (Vaguslähmung).

Als eine der häufigsten Ursachen ist das Fieber zu erwähnen, welches durch Erhöhung der Körperwärme zu einer ausgesprochenen Frequenzsteigerung führt; diese wird aber durch die Wirkung der meistens anwesenden Bakterientoxine noch weiter gesteigert.

Sinustachykardie begleitet deshalb beinahe eine jede mit Fieber einhergehende Krankheit. Hochgradigere Tachykardien können wir aber hauptsächlich bei den toxischen Krankheitsformen beobachten, z. B. bei toxischer Grippe, Pneumonie, Dysenterie usw.

Während die Herzfrequenz durch die Erhöhung der Körpertemperatur um 1° C um 6—8 Schläge gesteigert wird, steigt sie bei Säuglingen und Kleinkindern durchschnittlich um 15 Schläge an (OHR).

Eine Tachykardie begleitet ferner die eigenen Erkrankungen des Herzens (Endo-, Myo-, Perikarditis).

Die Frequenzsteigerung geschieht vorwiegend auf Kosten der Diastole, welche sich stark verkürzt, während die Überleitungszeit, die QRS- und QT-Dauer sich kaum vermindern. Bei höheren Graden der Tachykardie wird die Diastole derart verkürzt, daß sich die Vorhöfe noch vor der vollkommenen Entleerung der Kammern kontrahierten, was zur unvollständigen Entleerung der Vorhöfe, zur „Vorhoffropfung“ führt. Bei Erwachsenen liegt diese „kritische Frequenz“ um 170, über dieser entsteht schon die Vorhoffropfung. Bei Säuglingen und Kleinkindern liegt die kritische Frequenz höher, bei 180—200 (OHR).

Bei stärkerer Tachykardie kann man im Ekg. außer der Verkürzung der diastolischen Pause noch andere Abweichungen finden. Wenn die Tachykardie einen höheren Grad erreicht und sich Vorhoffropfung einstellt, wird die P-Zacke auf das T superponiert (Abb. 7). Bei langdauernder Tachykardie leidet aber auch die Erholung des Herzens, was durch Senkung der ST-Strecke in Erscheinung tritt.

Obwohl die im Herzen sich abspielenden mechanischen Vorgänge nicht mit den im Ekg. registrierbaren elektrischen Erscheinungen vollkommen übereinstimmen, muß die Superposition des P bezüglich des Kreislaufes doch als ein ungünstiges Zeichen aufgefaßt werden.

Man hat der Sinustachykardie im allgemeinen keine größere Bedeutung beigemessen, sondern nur ihre hochgradige Steigerung als Zeichen einer Herzfunktionsverminderung betrachtet. Die Ekg.-Untersuchungen haben aber gezeigt, daß auch eine geringgradige Tachykardie hauptsächlich im Säuglings- und Kindesalter einen wesentlichen Nachteil bedeuten kann.

Das Säuglings- und Kinderherz steht nämlich wegen der höher liegenden Grundfrequenz der kritischen Frequenz viel näher als das der Erwachsenen, und so kann eine Schlagzahlsteigerung in diesem Alter viel eher zur Pfropfung führen. Die kritische Frequenz kann wesentlich unter 200 sinken, die Superposition kann früher eintreten, wenn das Myokard durch die Wirkung der auch zum Fieber führenden Bakterientoxine geschädigt und so die mechanische und elektrische Kammersystole verlängert wird. Nach dem Grade der QT-Verlängerung kann auch bei einer Frequenz von etwa 110 P-Superposition und so Pfropfung eintreten. Eben deshalb können scheinbar mildere Fieberzustände im Säuglingsalter sehr schnell zur Kreislaufstörung (Bauchblähung, Cyanose) führen, vorwiegend wenn das Myokard von der Infektion schon geschädigt war (Abb. 8) oder die Systole aus anderen Ursachen träger verläuft, z. B. bei Tetanie bzw. in der Neugeburtperiode oder bei Ekzemkranken, mit labilem vegetativem Nervensystem. In obigen Fällen kann auch ein plötzlicher Herztod eintreten.

Hochgradige Tachykardie kann aber auch auf andere Weise ohne sonstige Schädigung des Myokards, ohne QT-Verlängerung zum Zusammenbruch des Kreislaufes führen. Wenn die Tachykardie nämlich einen so hohen Grad erreicht, daß die kritische Frequenz eintritt, wird die zufolge der Vorhoffropfung ent-

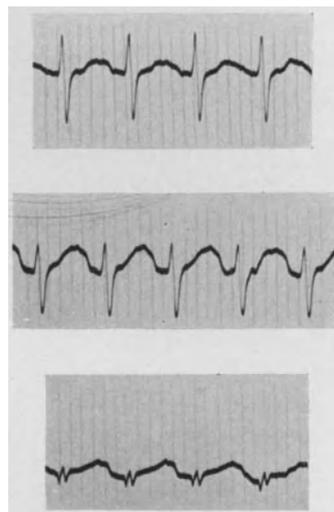


Abb. 7. Marie B., 7 Monate alt. *Diagnose:* Toxische Grippe. Hochgradige Tachykardie. T und P völlig zusammengeschmolzen, QRS<sub>III</sub> zeigt W-Format.

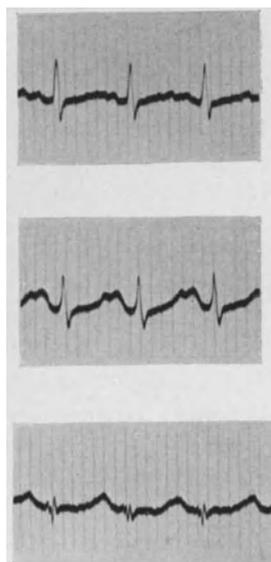


Abb. 8. Paul A., 2 Jahre alt. *Diagnose:* Toxische Dysenterie. Sinustachykardie, Superposition des P auf T hauptsächlich durch QT-Verlängerung bedingt.

standene Stauung auf das venöse System des Herzens übergehen, ferner wird auch die Funktion des Coronarkreislaufes gestört. Die einzelnen Phasen des oben Beschriebenen sind auf dem Ekg. gut verfolgbar. Bei dauerndem Bestehen der kritischen Frequenz wird die ST-Strecke stark gehoben und erleidet eine coronarähnliche Deformierung. Wir können in diesem Falle auch röntgenologisch eine Herzdilatation nachweisen (v. KISS: Akute Insuffizienz des Coronarkreislaufs).

Die Sinustachykardie birgt also in manchen Fällen eine große Gefahr. Deshalb betonte OHR, daß man, wie es die Alten schon lehrten, im Säuglings- und Kleinkindesalter gegen das Fieber immer energisch kämpfen muß.

Die Bedeutung der Tachykardie vermindert sich bei Kindern im Schulalter. Lange bestehende Tachykardie zwingt uns allerdings zur gründlichen Untersuchung des Kindes, ob die enorme Herztätigkeit nicht durch eine eigene Krankheit des Herzens, Hyperthyreose oder Tuberkulotoxikose bedingt ist. Wenn die Untersuchung keinen positiven Befund ergibt, so ist die Tachykardie auf ein labiles Nervensystem zurückzuführen, oder die Ursache ist die verschwendende Arbeit des kindlichen Herzens (TEZNER).

#### b) Die Sinusbradykardie.

Die Verlangsamung der Sinusreizung kennzeichnet die Verlängerung des TP-Intervalles. Ihr Zustandekommen hat mehrere Ursachen. *Physikalische*: Bekannt ist die Bradykardie des abgekühlten Säuglings. *Chemische*: Digitalis, Physostigmin, Muscarin, aber hierher kann man auch die bei Inanition und Ikterus vorkommenden Bradykardien einreihen. *Nervöse*: Jeder Vorgang, welcher den Vagustonus steigert, erzeugt Bradykardie. So Blutdruckerhöhung, Hirndrucksteigerung (Meningitis, Tumor cerebri usw.); aber sie ist auch reflektorisch durch den Sinus caroticus auslösbar.

Bekannt ist ferner die bei Sportsleuten vorkommende, mit der Steigerung der Herzleistung und mit Vergrößerung des Schlagvolumens einhergehende Sportbradykardie bzw. Trainingsbradykardie. Ziemlich selten ist die konstitutionelle, angeborene, manchmal familiär vorkommende Bradykardie (WENCKEBACH), über die in letzter Zeit ELIZONDO berichtete.

Eine Reihe von infektiösen und anderen Krankheiten kann auch mit Bradykardie einhergehen. Bradykardie pflegt in einigen Stadien des rheumatischen Fiebers, des Typhus, der Grippe, des Scharlachs, der Diphtherie usw. vorzukommen. Da man aber eben bei diesen Krankheiten oft genug schwerere Myokarditiden antrifft, ist es zweckmäßig, uns durch Ekg.-Untersuchung von der Natur der Rhythmusstörung zu überzeugen, um nicht evtl. eine Leitungsstörung zu übersehen.

Bei Nephritis ist sehr häufig mit der Blutdruckerhöhung eine Bradykardie verbunden. Eine hochgradige Sinusbradykardie findet sich aber im Säuglings- und Kindesalter nur selten, in diesem Fall muß man auch an einen Herzblock denken und eine Ekg.-Aufnahme verfertigen. Man kann Bradykardie außer den obenerwähnten Fällen noch in der Neugeborenenperiode, im Säuglingsalter bei Inanition und in der Rekonvaleszenz nach infektiösen Krankheiten beobachten.

Die Bedeutung der Bradykardie ist nicht so groß wie die der Tachykardie. Sinusbradykardie kann nie einen solchen Grad erreichen, daß eine Kreislaufinsuffizienz entstehen könnte. Eine auffallende Bradykardie ist aber immer ein Zeichen, welches die Aufmerksamkeit auf das Herz lenkt.

### c) Die Sinusarrhythmie.

Sie wird durch die wechselnde Länge der Diastole gekennzeichnet. Außer der schon oben behandelten respiratorischen Arrhythmie kommen andere von der Atmung völlig unabhängige Sinusarrhythmien im Verlauf von Infektionskrankheiten ziemlich häufig vor. Diese Sinusarrhythmien pflegen auch im ersten Stadium der Krankheiten zu erscheinen; hauptsächlich sind sie aber in der Rekonvaleszenz zu sehen. Zu Beginn des rheumatischen Fiebers haben LUKOMSKI und andere, in den ersten Tagen der Diphtherie PARADE, APPEL und PLÜGGE eine von der Atmung unabhängige, regellose Arrhythmie gefunden. Nach den letzterwähnten Autoren ist dieser regellosen Arrhythmie auch prognostische Bedeutung beizumessen, da sie vorwiegend in solchen Fällen vorkommt, in welchen später schwerere Myokardschädigungen erscheinen.

Die regellose, von der Atmung unabhängige Sinusarrhythmie ist oft durch Sinusläsion bedingt, deshalb müssen wir diese Fälle stärker beachten und die Sinusarrhythmie als ein Verdachtszeichen betrachten.

## B. Die fehlortigen (heterotopen) Reizbildungsstörungen.

### a) Ersatzschläge und Ersatzrhythmen.

Unter normalen Verhältnissen hat die Führung des Herzens der Sinusknoten inne, da seine Frequenz höher ist als die der anderen Zentren. Die mit geringerer Reizbildungsfähigkeit ausgestatteten untergeordneten Zentren können nicht in die Lage kommen, daß sie die Führung an sich reißen, da die vom Sinus ausgehenden Erregungen diese verhindern.

Die untergeordneten Zentren können nur hervortreten, wenn die normalen Erregungen ganz ausbleiben bzw. sich stark verspäten (*passive Heterotopie*) oder wenn die Reizbildungsfähigkeit dieser Zentren so gesteigert wird, daß sie die des Sinusknotens übertreffen (*aktive Heterotopie*).

Die Automatie untergeordneter Zentren kann in einzelnen Schlägen oder als rhythmische Tätigkeit in Erscheinung treten. In dem ersteren Falle wird vom Ersatzschlag, in dem letzteren vom Ersatzrhythmus gesprochen, und man unterscheidet einen atrioventrikulären Knotenrhythmus oder kürzer Knotenrhythmus und einen Kammereigenrhythmus. Dem Ersatzschlag entspricht im Falle aktiver Heterotopie die Extrasystole, dem Ersatzrhythmus ungefähr die paroxysmale Tachykardie.

Der Ersatzschlag hat kaum eine klinische Bedeutung; sein Vorkommen kann höchstens den Verdacht einer Sinusläsion erwecken. Die Ersatzschläge kommen nicht selten vor; manchmal sind sie bei stark ausgeprägter Sinusarrhythmie beobachtbar. Leicht auszulösen sind sie bei vagolablen Individuen durch Carotis- bzw. Bulbusdruck.

Eine wesentlich größere Bedeutung hat aber das Erscheinen eines Ersatzrhythmus. Wenn der Sinusknoten durch Vaguserregung gehemmt oder wegen

Zirkulationsstörungen oder myokarditischen Herden geschädigt wird, so tritt automatisch der Atrioventrikulärknoten als Schrittmacher ein. Seine eigene Frequenz liegt tiefer (40—60 in Min.) als die des Sinusknotens. Wenn aber die Vaguserregung oder die Sinusschädigungen geringer sind, wird nur ein Coronarsinusrhythmus erscheinen.

Bei Ersatzrhythmen kann man die P-Zacke nicht mehr in der gewöhnlichen Form und in dem gewöhnlichen Abstand vor der R-Zacke sehen. Beim Coronarsinusrhythmus rückt das P dem R näher, bleibt aber dann in gleichem Abstand, seine Form wird verändert, kleiner, flacher, manchmal diphasisch gestaltet (Abb. 9). Beim oberen Knotenrhythmus wird die P-Zacke negativ, geht mit verkürzter Überleitungszeit dem R voraus; beim mittleren Knotenrhythmus ist sie nicht sichtbar; sie wird vom QRS verdeckt, beim unteren Knotenrhythmus folgt die P-Zacke erst nach dem R. Am häufigsten kommt der mittlere Knotenrhythmus vor.

Bei näherer Betrachtung der Knotenrhythmusfälle fällt es sofort auf, daß die Frequenz des TAWARA-Rhythmus kaum niedriger, sondern fast immer bei-



Abb. 9. Giselle K., 9 Jahre alt. *Diagnose:* Endocarditis rheumatica acuta. Formveränderung des P (Coronarsinusrhythmus?) (Abl. II).

nahe der Sinusfrequenz gleich ist. Es sind also meistens keine reinen passiven Heterotopien, sondern es spielen außer der Sinushemmung auch die Erregung der sekundären Zentren eine Rolle. So kann man eher von einer aktivo-passiven Heterotopie sprechen.

Manchmal kann man es auf dem Ekg. verfolgen, wie der Sinusrhythmus in einen Knotenrhythmus übergeht. Das P rückt immer näher dem R, wird negativ, verschmilzt sich mit R; schließlich folgt es dem R (wandernder Schrittmacher). Man kann diese Erscheinung durch intravenöse Zufuhr von Giften des vegetativen Nervensystems (Adrenalin, Atropin usw.) hervorrufen (PARADE und Mitarbeiter).

Im Zustandekommen des Knotenrhythmus spielt die Labilität des vegetativen Nervensystems eine große Rolle, so daß — wie es unsere Untersuchungen beweisen — aus dem Auftreten oder Ausbleiben der Rhythmusstörungen nach einer intravenösen Adrenalininjektion auf den Tonus des vegetativen Nervensystems geschlossen werden kann. Auch klinisch kann man das spontane Vorkommen des Knotenrhythmus bei Gleichgewichtsstörungen des vegetativen Nervensystems ziemlich oft beobachten. HARTL fand häufig Knotenrhythmus und Coronarsinusrhythmus bei vegetativ labilen Individuen, ECKEY-GÜNZEL-WÜNSCHE haben innerhalb verhältnismäßig kurzer Zeit 17 Fälle beobachtet, bei denen ein anfallsweise auftretender Wechsel des Reizursprungs zu unklaren Herzbeschwerden geführt hat. Nach SCHOEN-WÜNSCHE haben die Kranken hauptsächlich während Rhythmuswechsels über Herzbeschwerden geklagt. HERGLOZ hat auf kalter Dusche verschiedene passive Heterotopien gesehen.

Auch chemische Stoffe können einen Knotenrhythmus auslösen (DOZZI auf Sulfamid). Am häufigsten sieht man ihn bei Infektionskrankheiten; so hat DUCHOSAL ihn bei Scharlach, LEADER bei Bronchopneumonie gefunden. Er kommt oftmals auch bei rheumatischem Fieber und toxischer Diphtherie vor.

In unserem Material haben wir Knotenrhythmus bei rheumatischem Fieber (Abb. 31), bei Diphtherie (Abb. 10), Scharlach, Dysenterie, Pneumonie, aber auch bei einem Strumafall, im Säuglingsalter bei geburtstraumatischen intrakraniellen Blutungen und Spasmophilie (Abb. 21) beobachtet.

#### b) Die Pararhythmien.

Es kommt ziemlich häufig vor, daß die Ausschaltung des Sinusknotens keine vollkommene ist, sondern daß der Sinus- und TAWARA-Knoten abwechselnd führen. Dieser Wettstreit der Zentren gibt ein außerordentlich wechselvolles Bild und führt manchmal zur Gruppenbildung; die Kammer wird bald vom Vorhof, bald vom TAWARA-Knoten aus erregt. Diese Interferenzerscheinung (gleichzeitige Wirksamkeit mehrere Zentren im Herzen) gehört schon zur Gruppe der Pararhythmien.

Nach den grundlegenden Untersuchungen von ROTHBERGER und KAUFMANN, MOBITZ haben zahlreiche Autoren sich mit dieser Frage beschäftigt. Da sie früher nur selten beobachtet wurde, schien die Frage nur ein mehr theoretisches Interesse zu haben. In neuerer Zeit aber stellte sich heraus, daß die Interferenzdissoziation durchaus nicht zu den Seltenheiten gehört, ja daß man sogar in vielen Fällen eben mit Hilfe dieser vorübergehenden Rhythmusstörung eine Beteiligung des Myokards nachweisen kann, z. B. bei rheumatischem Fieber.

Das Wesen der Pararhythmie ist, daß dem Sinusknoten noch ein zweites, sekundäres oder tertiäres Reizbildungszentrum rhythmische Reize abgibt, welche mit dem Sinusrhythmus interferieren. Voraussetzung ist, daß das seltenere Reize aussendende Zentrum durch irgendeinen Schutz nach Art eines Blocks vor der Unterdrückung durch das frequentere Zentrum bewahrt wird (Schutzblockierung). Auf die Interferenzerscheinungen übt ferner auch die Frequenz der einzelnen Zentren eine ziemlich starke Wirkung aus. Wenn z. B. der Sinus- und Knotenrhythmus auch gleich frequent sind, aber das eine oder andere Zentrum nicht vollkommen regelmäßig arbeitet (z. B. respiratorische Arrhythmie), „so geschieht dasselbe wie bei zwei nicht genau in gleichem Takt laufenden Pferden. Sie traben dann für eine Zeit zusammen, klappen dann nach in erst steigendem, dann fallendem Intervall bis zum völligen Gleichtritt usw.“ (WEBER) (Wettstreit zweier Zentren). Wenn die Differenz zwischen den beiden Frequenzen größer ist, dann

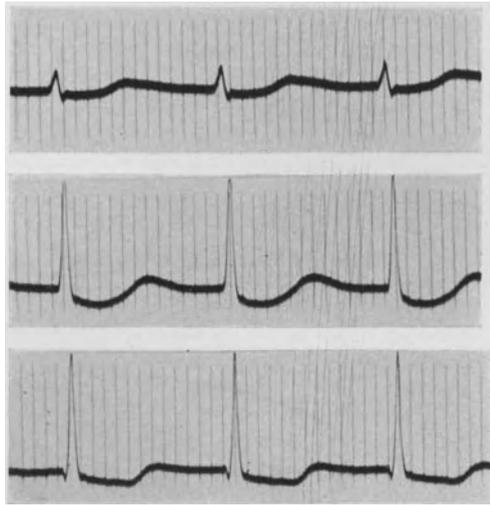


Abb. 10. Rose B., 12 Jahre alt. *Diagnose:* Toxische Diphtherie. Mittlerer Knotenrhythmus. Übergroße Ausschläge. QT stark verlängert. Später Schenkelblock.

kommt die langsamere Tätigkeit des untergeordneten Zentrums zeitweise in der Form einer Extrasystole zum Ausdruck (einfache Interferenz). Wenn das untergeordnete Zentrum aber frequenter arbeitet als der Sinusknoten, dann wird der Vorhof durch den Sinusknoten, die Kammern durch das untergeordnete Zentrum geführt, und der Sinusknoten tritt nur in jenen eingestreuten Schlägen in Erscheinung, in welchen seine Erregung bis zu den Kammern geleitet wird. Nach diesem Sinusschlag kommt wieder die Führung der sekundären Zentren zur Geltung, und es entstehen Gruppenbildungen (*Interferenzdissoziation*) (Abb. 11).

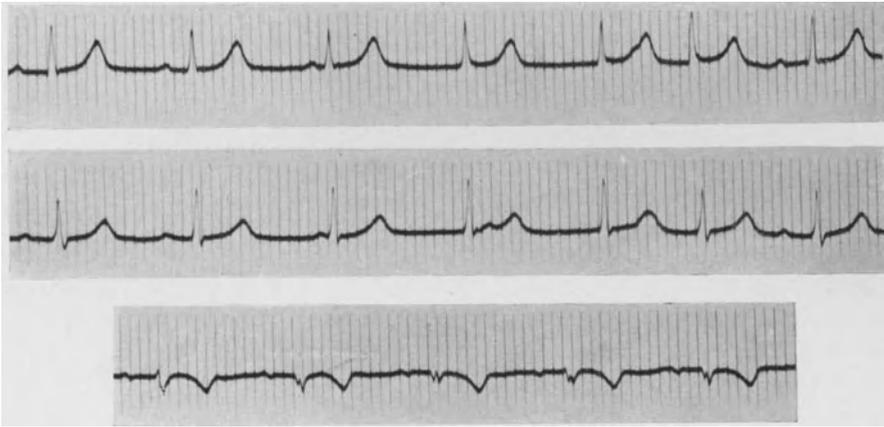


Abb. 11. Olga P., 11 Jahre alt. *Diagnose:* Endocarditis rheum. acuta. Interferenzdissoziation mit Rhythmenverknüpfung. PQ-Verlängerung.

Von der obigen Gruppe unterscheidet sich wesentlich die Parasystolie, wenn neben dem normalen, führenden Sinuszentrum ein von diesem ungestört Reize bildendes automatisches Zentrum tätig ist. Das untergeordnete Zentrum, dessen Tätigkeit eine Schutzblockierung sichert, arbeitet vollkommen unabhängig, meistens viel frequenter als der Sinusrhythmus, aber nicht jede seiner Erregungen kann zur Geltung kommen, da dies die Austrittsblockierung verhindert. Auf den ersten Blick sieht man auf dem Ekg. nur vereinzelte Extrasystolen von verschiedenen Ausgangspunkten; bei näherer Besichtigung aber stellt es sich heraus, daß zwischen den einzelnen Extrasystolen ein strenges zeitliches Verhältnis herrscht, zum Zeichen, daß dort ein bleibend tätiges Zentrum arbeitet.

Mit der Frage der Pararhythmien hat sich in neuerer Zeit hauptsächlich die französische und italienische Literatur eingehender beschäftigt (LAUBRY und LENÉGRE, PEZZI u. a.). MICHELAZZI teilt die Pararhythmien in 3 Gruppen: 1. in die isorhythmische Dissoziation (VEIL, ALTES); 2. in die Interferenzdissoziation (MOBITZ) (dissoziante con interferenza secundaria); 3. in die Parasystolie (KAUFMAN, ROTHBERGER). Die einzelnen Formen können nach LOMBARDINI und AVILÉS ineinander übergehen. „Die Interferenz ist nicht als der Typus einer besonderen Arrhythmie anzusehen, sondern nur als ein Ereignis oder als ein Konflikt, der bei jeder Pararhythmie eintreten kann“ (LOMBARDINI und AVILÉS).

Hauptsächlich die ersten zwei Formen haben eine größere klinische Bedeutung. Während diese im Erwachsenenalter vorwiegend bei digitalisierten Individuen

vorkommen, ist es auffallend, wie häufig sie bei Jugendlichen und Kindern beim rheumatischen Fieber auftreten. Seltener kann sie auch bei anderen Infektionskrankheiten, so bei Scharlach (v. KISS), Diphtherie (KEPPEL, BEHR, RISSOTO-NATIN-DA RIN u. a.) eintreten.

Laut OETTINGER ist ein Nodalrhythmus in Form der Interferenzdissoziation nach MOBITZ beim akuten Gelenkrheumatismus ein sehr häufiges Vorkommnis. Die isorhythmische Dissoziation entsteht oft so, daß zuerst ein partieller Block auftritt, welcher das Zur-Geltung-Kommen des Sinusknotens verhindert. So führt dieses Bild schon zu den Leitungsstörungen.

Das bis dahin ziemlich vernachlässigte Bild der Pararhythmien nimmt in ihrer Bedeutung fortwährend zu. Die Häufigkeit ihres Vorkommens wird mit der immer öfter gemachten Ekg.-Aufnahme mehr und mehr steigen. Die Erklärung, warum die Interferenzdissoziation relativ selten beobachtet wurde, ist, daß sie immer nur vorübergehend flüchtig erscheint, und daß man sie nur mittels Reihenuntersuchungen auffinden kann.

Außer den akuten Infektionskrankheiten beobachtet man Interferenzdissoziation bei jüngeren Leuten auf kalte Bäder (PARADE) und kalte Dusche (HERGLOZ).

Wir haben im Säuglingsalter kein einziges Mal eine Interferenzdissoziation beobachtet. Im Kindesalter trafen wir sie aber ziemlich häufig. So kommt sie in erster Reihe sehr häufig zwischen den frühesten Ekg.-Symptomen des rheumatischen Fiebers vor, deshalb wird sie dort ausführlicher behandelt. Ziemlich häufig konnten wir sie bei Scharlach, seltener bei Typhus sehen. Sie kommt noch öfters bei toxischer Diphtherie vor, wo sie aber die anderen schweren Ekg.-Symptome in den Hintergrund drängen.

### c) Die Extrasystolen.

Unter Extrasystolen (E Syst.) verstehen wir vorzeitige Herzkontraktionen, die außerhalb des normalen Rhythmus auftreten. Sie können vom Sinusknoten, Vorhof, Atrioventrikulärknoten und von den Kammern ausgehen. Die E Syst. treten am meisten in fester Bindung an dem vorangehenden Schlag auf. Diese Bindung (Kupplung) ist meistens sehr genau. Große Schwankungen der Kupplung weisen darauf hin, daß evtl. eine Interferenz vorliegt. Durch die E Syst., wenn diese früh einsetzt, wird die Herzperiode verkürzt, für den nächsten, von den Vorhöfen kommenden Reiz ist die Kammer noch refraktär, und nur der übernächste wird wirksam. Deshalb dauert die Extraperiode, d. h. die Zeit vom Beginn der E Syst. bis zum Beginn des nächsten Normalschlags länger als eine Normalperiode. Durch diese längere Dauer wird der gestörte Rhythmus wieder ausgeglichen; die postextrasystolische Pause ist kompensatorisch. Wenn dagegen die E Syst. (aurikuläre, Kammer) so frühzeitig fällt, daß beim nächstfolgenden Normalschlag die Refraktärzeit nach der E Syst. bereits abgeklungen ist, so fällt keine Systole aus, die E Syst. ist in diesem Fall interpoliert. Letzteres ist im Kindesalter eine Seltenheit.

Die E Syst. können vereinzelt auftreten, sie können in regelmäßigen Abständen nach jedem Schlag (Bigeminie) oder nach einer bestimmten Anzahl von Normalschlägen einfallen, schließlich können viele direkt aufeinander folgen (gehäufte E Syst.).

Man kann die supraventrikuläre Esyst. durch die hervorgerufene Rhythmusstörung oder die Veränderung der P-Zacke erkennen. Die Kammer-Esyst. gehen immer mit charakteristischer Deformierung der QRS-Gruppe einher. Auf den Ausgangspunkt der Kammer-Esyst. kann aus deren Form geschlossen werden. Man kann einer von der rechten eine von der linken Kammer, ferner eine von der Gegend des Septums ausgehende Form unterscheiden. Neuere Autoren zweifeln an der Richtigkeit der klassischen Nomenklatur (Näheres beim Schenkelblock-Ekg.); aber der allgemeinen Ansicht nach geht eine rechtsventrikuläre Esyst. von der Basisgegend, eine linksventrikuläre von der Spitzengegend aus. Eine ganz sichere Bestimmung des Ausgangspunktes der Esyst. ist bis jetzt unmöglich.

Die Form der Kammer-Esyst. hält sich bei den einzelnen Kranken meistens beständig; wenn die Esyst. wechselortig entspringen, dann zeigen sie verschiedene Formen. Verschieden gestaltete Kammer-Esyst. sprechen für eine organische Herzerkrankung.

Die Bewertung der Esyst. ist seit langem Gegenstand ausgedehnter Forschung. Die festgekuppelte Esyst. wird im allgemeinen für harmlos gehalten. SCHERF sagte: „Die Extrasystolen entstehen durch einen *abnormen* Reizbildungsvorgang. Es ist aber sicher, daß wir nicht das Recht haben, auf Grund der Tatsache allein, daß Extrasystolen auftreten, eine *Krankheit* des Herzens anzunehmen. Die Zahl der spezifischen Fasern im Vorhof und in der Kammer ist sehr groß. Wie leicht ist es möglich, daß eine dieser Fasern eine leichte Anomalie zeigt, eine abnorme Durchlässigkeit oder Abdichtung der Zellmembran für einzelne Elektrolyte, eine gesteigerte Erregbarkeit, eine andere Reaktionsweise auf äußere Reize. Ein Herz aber, in dem *eine* Zelle oder Zellgruppe abnorm ist, muß nicht notwendig krank sein.“ Die Extrasystolenfrage beschäftigte auch vor der Ekg.-Zeit zahlreiche Autoren, da sie auch mit einfacheren Untersuchungsmethoden erkennbar ist.

COMBY widmete im Jahre 1898 schon eine größere Abhandlung den im Kindesalter vorkommenden Rhythmusstörungen einschließlich der Extrasystolie. Nach seiner Einteilung kann man die Arrhythmien in 6 Gruppen einreihen: 1. die bei gesunden Kindern vorkommende, 2. toxische (chemische Stoffe, Arzneien), 3. gastrointestinale Herkunft habende, 4. dyskrasische (arthritische Diathese, Asthma, Migrain), 5. bei an Chorea leidenden und nervösen, 6. bei rekonvaleszenten Kindern bemerkbare Arrhythmien. Später (1911) erwähnte VAQUEZ, daß die Vorhofextrasystolen im Kindesalter keine größere Bedeutung haben. VISCO fand unter 1000 Kindern nur bei 48 eine Esyst., von diesen waren jedoch nur 2 vollkommen gesund, die anderen litten an Infekten, Stoffwechselstörungen oder waren Rekonvaleszenten. Er hat aber der Esyst. nur einen geringen prognostischen oder diagnostischen Wert beigemessen. HECHT fand im Säuglings- und Kindesalter nur selten Esyst., deshalb schätzt er ihre Bedeutung höher. Seine 7 beobachteten Fälle kamen hauptsächlich bei Infektionskrankheiten vor; der Ursprungsort der Esyst. war in 5 Fällen der Sinusknoten bzw. der Vorhof, deshalb mißt er der Vorhof-Esyst. mehr Bedeutung zu als der Kammer-Esyst. FRIBERGER, SUTHERLAND, HALSEY haben der Extrasystolie keinen größeren Wert beigemessen, da man diese auch bei gesunden und nervösen Kindern beobachten kann. Nach HOFFMANN kann geistige Arbeit Krisen von Esyst. hervorrufen.

GORTER hielt die Esyst. nicht für vollkommen unschuldig, da sich später ernstere Rhythmusstörungen einstellen können.

Nachher beschäftigten sich COWAN-RITCHIE, SEMERAU-SIEMIANOWSKI-CIESZYNSKI, SMITH, BASS mit dieser Frage. In dem größten Teil der beobachteten Fälle scheint die Esyst. ohne Bedeutung zu sein. Manchmal ruft sie Sympathicotonie hervor, während DOXIADES sie häufig beim Vagusherz beobachtete. PEIPER hat 12 Kinder, welche Esyst. hatten, mehrere Jahre hindurch verfolgt. Die Kinder waren alle beschwerdefrei, ihre Esyst. fühlten sie kaum, ihr Herz blieb völlig gesund. Die Funktionstüchtigkeit des Herzens wurde in keinem Fall beeinflußt. Die Esyst. entsprang nur in einem Fall dem Vorhof. Er hat die Esyst. vorwiegend bei Neuropathie, Gesichtstic und Nabelkolik angetroffen; sie hat also keine Bedeutung; eine Therapie benötigte sie auch nicht.

ANTELL, LEFFKOVITZ haben ebenfalls längere Zeit hindurch Kinder mit Esyst. beobachtet und haben bei diesen nur ausnahmsweise eine organische Herzkrankheit sich entwickeln sehen.

Die verschiedenen Autoren, die ihre Untersuchungen an einem normalen Kindermaterial durchführten (PERRY, SHOOKHOFF und TARAN usw.), haben nur ab und zu I—1-aurikuläre oder -ventrikuläre Esyst. beobachtet, als Zeichen, daß diese bei gesunden Kindern doch nicht allzuhäufig vorkommt.

Zuletzt haben LYON und RAUH in einer größeren Arbeit über die Extrasystolie im Kindesalter berichtet. Bei 5114 Neugeborenen haben sie diese nur 3mal (allerdings nur bei physikalischer Untersuchung), bei 2672 herzgesunden Kindern 59mal (2,2%), bei 468 herzkranken Kindern 20mal (4,3%) gefunden. Bei 22 auch mit Ekg. untersuchten Fällen war die Esyst. 16mal ventrikulär, 3 nodal, 3 aurikulär. Die Extrasystolie hat, nach der Meinung obiger Autoren, keine größere Bedeutung, die Kinder werden in ihrer Entwicklung oder Arbeitsleistung gar nicht behindert.

Bei Früh- und Neugeborenen kommt die Esyst. schon häufiger vor. BURG-HARD-WUNNERLICH hat sie unter 32 Neugeborenen 10mal, RÄIHA unter 47 Frühgeborenen 10mal beobachtet. Auch SMITH, LONDE, RIHL, HALFER erwähnten Esyst. im Neugeborenenalter, ENGEL hat sie schon etwas seltener gesehen.

In unserem Neugeborenenmaterial hatten wir nur selten Gelegenheit, Esyst. zu sehen. Bei Früh- und Neugeborenen kommt Esyst. vorwiegend nur in den ersten Lebenstagen vor.

In der letzten Zeit wurde bekannt, daß Esyst. nicht nur durch die Erregung extrakardialer Nerven, sondern auch durch zentrale Reize (Commotio cerebri, Gehirntumoren usw.) hervorgerufen werden können (LUCKE, ASCHENBRENNER-BODECHTEL, PITFIELD). Wir hatten in unserem Material ebenfalls Esyst. bei einer Gehirnerschütterung bzw. hochgradigem Hydrocephalus internus beobachtet.

MAUTNER hat nach psychischem Trauma dauerhafte Esyst. auftreten gesehen. Noch interessanter sind die Beobachtungen von ABELES-SCHNEIDER, AMBROSI, die anlässlich der Encephalographie außer verschiedenen Rhythmusstörungen auch gehäufte polytope Esyst. sahen. Wir hatten auch Gelegenheit, ähnliches zu beobachten.

Die bisherigen Literaturangaben beweisen zweifellos, daß Esyst. im Kindesalter wesentlich seltener als im Erwachsenenalter vorkommen. Ihre Bedeutung

scheint auch nicht größer zu sein. Bei der Bewertung und Vorhersage der Esyst. müssen wir doch mit größter Vorsicht vorgehen, denn obwohl es auch vollkommen harmlose Esyst. gibt, treten solche auch bei organischen Herzkrankheiten, aktiven Myokardprozessen auf. Diese Tatsache kommt aus der Einteilung der einzelnen Autoren gut zum Vorschein. So unterschied BASS 3 Gruppen der Esyst.: 1. emotionale, 2. toxische, 3. idiopathische. HECHT spricht, der — nach den auslösenden Ursachen erfolgten — Einteilung von LÉCONTE folgend, von 1. durch organische Herzkrankheiten, 2. durch gesteigerten Blutdruck (Nephritis), 3. durch toxische (Arzneimittel: Digitalis, Salicyl, Tabak, Tee, Kaffee, Alkohol), 4. durch reflektorische (gastrointestinale Beschwerden, Pubertät) Einwirkungen, 5. durch Neuropathie ausgelöste Esyst.

An unserem vorwiegend klinischen Material haben wir uns wieder überzeugt, daß man, obwohl die Esyst. eine vollkommen harmlose Erscheinung sein kann, bei ihrer Bewertung sehr vorsichtig sein und in dieser Frage immer sich nach dem klinischen Bild richten muß. Wir konnten Esyst. verschiedenen Ursprungs im Anschlusse an akute Infektionskrankheiten (Diphtherie, Typhus, Scharlach, rheumatisches Fieber usw.) beobachten, wenn das Ekg. auch andere Zeichen der Myokardschädigung aufwies. Bei idiopathisch vorkommender Esyst. kann man den Vorgang nur nach wiederholter gründlicher Untersuchung (Rtg., Senkungsgeschwindigkeit, Blutbild) als vollkommen bedeutungslos betrachten.

#### d) Die paroxysmale Tachykardie. Das Herzjagen.

Die paroxysmalen Tachykardien bilden ein klinisches Symptomenbild. Sie unterscheiden sich von den Sinustachykardien durch ihren plötzlichen Beginn und durch ihr plötzliches Ende.

Wenn ein in seiner Erregbarkeit gesteigertes Zentrum vereinzelte Reize zum Herzmuskel schickt, entsteht eine Esyst.; werden die Erregungen in rhythmischer Folge abgegeben, erscheint eine paroxysmale Tachykardie.

Die nahe Verwandtschaft beider kommt auch dadurch zum Vorschein, daß manchmal bei ein und demselben Kranken Esyst. und paroxysmale Tachykardie abwechselnd auftreten; letztere wird häufig von gehäufter Esyst. eingeführt.

Die Ursache der paroxysmalen Tachykardie bilden eigentlich Extrasystolen in Paroxysmen. Ihre Einteilung gleicht der Esyst. Man unterscheidet also paroxysmale Vorhof-, atrioventrikuläre und Kammer-Tachykardien. SCHERF und die amerikanischen Autoren rechnen auch das paroxysmale Vorhofflattern und -flimmern zu dieser Gruppe.

Die Differenzierung der einzelnen Formen gelingt vorwiegend bei supra-ventrikulären Tachykardien mit dem Ekg. allein nicht immer. In zweifelhaften Fällen kann der Carotis- oder Bulbusdruck eine Hilfe leisten, welcher zur eventuellen Unterbrechung des Anfalles und so zur Erkennung des Grundrhythmus führen kann.

Die paroxysmale Tachykardie kommt nach den bisherigen Angaben im Erwachsenenalter häufig vor, desto seltener aber im Säuglings- und Kindesalter. PÜSCHEL fand in der Literatur 11 sichere Säuglingsfälle (sein eigener war der 12.). TARAN und JENNINGS berichteten zusammenfassend — das paroxysmale Flattern auch eingerechnet — über 52 von 1892—1935 publizierte Fälle (1 eigene Beobachtung).

Die Mitteilungen über diese Frage vermehren sich noch weiter (KEITH und BROWN: 2 Fälle; LAURENTIUS: 3 Fälle usw.). Mehrere Autoren sind deshalb in neuerer Zeit der Meinung, daß die paroxysmale Tachykardie im Säuglings-, besonders aber im Kindesalter gar nicht selten vorkommt, nur wurde wegen diagnostischen Schwierigkeiten, der selten ausgeführten Ekg.-Untersuchung oder wegen der milderen Symptome nicht daran gedacht. Nach EDENS führen die im Erwachsenenalter sich befindenden Kranken den Beginn ihrer Krankheit sehr häufig bis in ihr Kindesalter zurück. Es gibt keinen Geschlechtsunterschied, bei Knaben und Mädchen kommt sie im gleichen Prozentsatz vor.

Paroxysmale Tachykardie kann auch schon im intrauterinen Leben vorkommen. Interessant ist die Beobachtung von CARR und McCLURE, die in einem Fall feststellten, daß die fetalen Herztöne schon 3 Wochen vor der Geburt auffallend wechselnd hörbar waren; auf der am 2. Lebenstag nach der Geburt verfertigten Ekg.-Aufnahme zeigte sich eine Herzfrequenz von 180 in der Minute und Vorhofflattern 2:1, auf der Aufnahme vom 10. Lebenstag fanden sie schon normale Verhältnisse. Bei Neugeborenen vorkommende paroxysmale Tachykardie haben auch DOXIADES, ferner PUGLISI beobachtet. GOLDBLOOM und SEGALL haben paroxysmales unreines Flattern bei einem durch Kaiserschnitt auf die Welt gebrachten, auch im intrauterinen Leben eine unregelmäßige Herztätigkeit aufweisenden und nach der Geburt auch arrhythmisch bleibenden Säugling im Alter von 3 Monaten nachgewiesen.

Von den einzelnen Formen der paroxysmalen Tachykardie kommt die aurikuläre am häufigsten vor; seltener ist und eine üble Prognose hat die ventrikuläre, am seltensten ist die nodale. Unter den durch TARAN und JENNINGS gesammelten 52 Fälle befanden sich nur 3 bestimmte und 2 wahrscheinliche nodale, 13 bestimmte, 3 wahrscheinliche aurikuläre Tachykardien, ferner 15 aurikuläres Flattern.

Laut SCHOOKHOFF-LITVAK-MATUSOFF ist bei aurikulärem Flattern die 1:1-Form die gewöhnliche, denn das Reizleitungssystem ist im Kindesalter leistungsfähiger als bei Erwachsenen, was auch die kürzere Dauer der PQ und QT anzeigt. Dies bedeutet eine gewisse differentialdiagnostische Schwierigkeit. Nach obigen Autoren helfen uns in der Diagnose zwischen paroxysmaler aurikulärer Tachykardie und paroxysmalem Flattern, daß bei aurikulärem Flattern 1. eine höhere Frequenz beobachtet wird (nach LEWIS ist jede aurikuläre Tachykardie über 200 schon als Flattern anzusehen, WENCKEBACH und WINTERBERG aber haben aurikuläre Tachykardie mit 280 Frequenz beobachtet); 2. daß auf Vagus-erregung eine Neigung zur Irregularität entsteht; 3. daß eine Tendenz zu normaler Frequenz besteht und 4. daß eine Tendenz zum Alternieren bemerkbar ist; 5. daß als Zeichen einer stetigen Vorhofsaktivität die Kurve eine konstante und reguläre Wellenbildung zeigt.

RUBELL und STRAUSS berichteten über 69 paroxysmale Tachykardiefälle (ihr Material enthielt auch Erwachsene) und über einen letal endigenden Fall. Der Tod trat bei dem 8jährigen Mädchen wahrscheinlich durch Kammerflimmern ein.

Das klinische Bild der paroxysmalen Tachykardie ist im Kindesalter meistens nicht so schwer als bei Erwachsenen, obwohl Dyspnoe, Cyanose, Herzdilatation auch hier häufig genug vorkommen können. Seltener begegnet man schon einer

auf cerebrale Kreislaufstörungen zurückzuführende Sensoriumstörung, Ek-lampsien, Koma. Bei Säuglingen sind die Symptome manchmal ausgesprochener, die Herzdilatation, Leberschwellung entwickeln sich schneller, aber sie können auch rasch verschwinden. Während des Anfalles wird über dem Herz ein systolisches Geräusch hörbar. Der Grad der Tachykardie ist verschieden, meistens schwankt er um 200—300. Die Dauer des Anfalles ist auch verschieden, manchmal hält er minuten-, ein anderes Mal wochenlang an.

Eine gewisse prognostische Bedeutung kommt der Form der paroxysmalen Tachykardie zu, indem die nodale wegen der rasch entstehenden Stauung, die ventrikuläre wegen der Gefahr des Kammerflimmerns eine ungünstige ist; doch wird die Vorhersage mehr durch die Ätiologie entschieden. Obwohl in der Ätiologie außerhalb des Herzens liegende Ursachen eine Rolle spielen können (DE BRUIN, v. BERNUTH und v. DEN STEINEN hat sie bei Encephalitis, v. BERNUTH bei progressiver Muskeldystrophie, SCHÄDRICH und PARADE bei Hypoglykämie, bei starker psychischer Aufregung, v. BERNUTH nach Phrenicusexhairese bei Neuropathie beobachtet), doch gesellen sich die meisten Fälle zu kongenitalen Vitien bzw. zu anderen organischen Herzmuskelerkrankungen (infektiöse Myokarditis bei Diphtherie, rheumatischem Fieber, Lues). In ihrer Ätiologie spielen auch Morbilli und Pertussis eine wichtige Rolle. JOHNSON beschreibt einen Fall, in dessen Anamnese Pertussis und Morbilli auffindbar waren.

Auch eine familiäre, hereditäre Form der paroxysmalen Tachykardie ist bekannt (RYWKIN) ohne Herzerkrankungen.

Zur Auslösung der paroxysmalen Tachykardie ist wahrscheinlich ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren notwendig. Im Falle einer kongenitalen (bei jüngeren Säuglingen) oder erworbenen (durch Myokardprozesse) Disposition kann die Labilität der extrakardialen Nerven, die rasche Verminderung des Vagustonus sie leicht hervorrufen.

Die Prognose *quoad vitam* hängt vorwiegend von der Grundkrankheit ab. Die einzelnen Anfälle führen nur selten zum Tode, außer im Falle ventrikulären Flimmerns. Es droht aber auch die Gefahr einer Thrombose, Embolie (FRANKE-WEINER). Die Prognose *quoad sanationem* ist schon ungünstiger, denn obwohl in selteneren Fällen die Myokardprozesse begleitenden symptomatischen paroxysmalen Tachykardien gänzlich ausbleiben können, pflegen sie sich meistens auch nach Jahren zu wiederholen.

Wie schon erwähnt wurde, ist auch der Form der paroxysmalen Tachykardie eine Bedeutung beizumessen. Nach BENAROS bieten die in der Form von *Typus Boweret* (Sinus-, Vorhof- und Knotentachykardie) eine bessere Prognose dar, während die ventrikulären (nach Diphtherie, nach Vergiftungen) immer ein Anzeichen schwerer Myokardschädigungen mit drohendem Ventrikelflimmern sind.

#### e) Das Vorhofflimmern und das Vorhofflattern.

Der Zustand, in dem die Vorhöfe sehr frequent erregt werden und wo deshalb sehr frequente aber regelmäßig geformte Vorhofzacken im Ekg. sichtbar sind, wird Vorhofflattern genannt. Wird die Frequenz der Vorhöfe noch gesteigert, und werden die Vorhofzacken unregelmäßig, so spricht man vom Vorhofflimmern. Einen Übergang zwischen beiden Formen bildet das unreine Flattern. Die Vorhof-

zacken werden bei sehr hohen Frequenzen nicht P-Zacken, sondern F-Wellen (Flimmern-, Flattern-Wellen) genannt.

Bei der Diagnose des Vorhofflimmerns bzw. Vorhofflatterns ist nicht die Vorhoffrequenz, sondern die Form der Vorhofzacken entscheidend. Das Flattern kann bis zu einer Vorhoffrequenz von 350—400 vorkommen, das Flimmern kann schon bei einer Frequenz von 300 beginnen.

Alle Eigentümlichkeiten des Flatterns und Flimmerns, welche bezüglich der Erwachsenen bekannt sind, sind auch im Kindesalter gültig, deshalb werden wir von ihrer Behandlung absehen.

Bei Erwachsenen gehört das Vorhofflimmern zu den häufigsten Rhythmusstörungen. Bei Mitralstenose, Hyperthyreose, Coronarsklerose pflegt es früher oder später, aber fast immer vorzukommen. Es kann bei den die akuten Infektionskrankheiten begleitenden Myokarditiden (Pneumonie, Diphtherie, Scharlach usw.), aber auch bei solchen Individuen — viel seltener — vorkommen, bei denen keine organische Krankheit vorliegt (BRAMWELL beobachtete es nach Kopftrauma). Auch größere psychische Aufregungen können Vorhofflimmern auslösen, so daß, obwohl es sich in den meisten Fällen zu den organischen Herzerkrankungen gesellt, die Möglichkeit einer funktionellen Auslösung zweifellos besteht. Während die schnelle und sehr langsame Form des Vorhofflimmerns wegen der hämodynamischen Verhältnisse unangenehme Symptome hervorruft, führt die langsame Form kaum zu subjektiven Beschwerden.

Das Vorhofflattern pflegt bei denselben pathologischen Vorgängen zu erscheinen wie das Vorhofflimmern, es ist aber viel seltener, bildet also kein obligates Vorstadium des letzteren. Manchmal beginnt es anfallsweise und führt wegen der hohen Kammerfrequenz zu ähnlichen Symptomen wie die paroxysmale Vorhoftachykardie; deshalb rechnen einzelne Autoren diese Form auch zu der Gruppe der paroxysmalen Tachykardie. Die subjektiven Beschwerden hängen auch hier von der Kammerfrequenz ab, bei niedrigerer Kammeraktion, bei Blockierung von höherem Grade wird das Allgemeinbefinden kaum alteriert.

Man hielt das Vorhofflimmern im Kindesalter nach den bisherigen Anschauungen für eine Seltenheit; besonders selten kommt es unter 10 Jahren vor, während es im Alter von 10—17 Jahren schon häufiger ist. Im allgemeinen wächst mit der Zunahme des Alters die Häufigkeit.

Bis 1930 konnte man nur einzelne kasuistische Mitteilungen über das Vorhofflimmern im Kindesalter antreffen. COOKSON berichtete zuerst über ein größeres Kindermaterial. Er hat unter 1164 Kranken mit Vorhofflimmern 30 Kinder angetroffen; auch diese waren alle über dem 12. Lebensjahre.

Die neueren Angaben beweisen, daß das Vorhofflimmern auch im Kindesalter nicht zu den Raritäten gehört. Die Reihenfolge der einzelnen Rhythmusstörungen im Kindesalter ist: Extrasystolen, paroxysmale Tachykardie, und an dritter Stelle kommt das Vorhofflimmern.

SCHWARTZ und WEISS fanden bei 60 an rheumatischen Vitien leidenden Kindern 10mal Vorhofflimmern. SCHMITZ beobachtete es bei 1345 herzkranken Kindern unter 15 Jahren 19mal (1,4%). Der jüngste von diesen war 8 Jahre alt, während die anderen alle älter als 10 Jahre waren. RESNIK und SCOTT sahen Vorhofflimmern bei einem 4 Jahre alten, wahrscheinlich rheumatischen Kind.

Das Vorhofflimmern ist vorwiegend bei rheumatischen Vitien, Mitralstenose und Insuffizienz zu beobachten. PRICE und MACKENZIE, LESNÉ-ZADOCKAHN und andere haben auch nach Diphtherie atrioventrikulären Block und Vorhofflimmern gesehen. AMBERG und WILLIUS, HALBERTSMA und HARTOG u. a. haben es bei kongenitalen Vitien beobachtet. Trotzdem kommt das kindliche Vorhofflimmern hauptsächlich bei rheumatischen Vitien vor, so in 2 neueren Fällen von MIGLIORI, und dadurch wird erklärt, daß das Vorhofflimmern vorwiegend bei älteren Kindern zu sehen ist.

Nach den Literaturangaben zeigt das Vorhofflimmern meistens einen chronischen Verlauf. Manchmal zeigt es sich in der Form von vorübergehenden Anfällen, manchmal dauert es tagelang, monatelang, neigt zur Erneuerung, bildet aber bei rheumatischen Herzerkrankungen hauptsächlich eine Komplikation des letzten Abschnittes.

Seine Prognose hängt von der Grundkrankheit ab, sein Vorkommen aber bedeutet meistens schon einen schwereren Vorgang, so daß die Kranken in der Regel es nicht lang überleben. In 23 Fällen von COOKSON war die durchschnittliche Lebensdauer nach Auftreten der Fibrillation 10 Monate, in 10 Fällen von SCHWARTZ und WEISS starben 4 Kranke innerhalb einer Woche. Nach Beobachtungen von SCHMITZ starben 7 Fälle von 19 im Durchschnitt 16 Monate nach dem Erscheinen der Fibrillation.

Der Tod kann schon bei dem ersten Anfall eintreten. Die Prognose wird getrübt, wenn die Grundkrankheit, die Karditis, aktiv ist; in Heilung befindliche Prozesse bieten bessere Aussichten. Das Vorhofflimmern selbst hat also, wie im Erwachsenenalter, keine unmittelbar schlechte Prognose.

Nach den Angaben von ARANA und KREUTZER kam bei 636 aus verschiedenen Gründen untersuchten Herzkranken 8mal Vorhofflimmern, 2mal paroxysmales Flattern vor. Die auslösende Ursache war 4mal Rheumatismus, 6mal Diphtherie. Die Mortalität erreichte 80%.

Das Vorhofflattern kommt auch im Kindesalter seltener vor als das Vorhofflimmern. Hierher gehört das bei der Besprechung der paroxysmalen Tachykardien schon erwähnte anfallsweise auftretende Flattern, ferner je ein von O'DONOVAN, BEER und BEHR beobachtete Fall sowie die 2 von BOLT bei Diphtherie beschriebenen Fälle.

Die ersteren 3 Fälle traten in fortgeschrittenem Stadium der Diphtherie, in der 4. und 6. Woche auf, deshalb ist nach BEHR als auslösender Faktor eine Schädigung des extrakardialen herzhemmenden Nervenapparates anzusehen. In den Fällen von BOLT trat das Flattern am 15. bzw. 23. Krankheitstage mit schwerem myokarditischem Befund auf. So hielt er den myokarditischen Vorgang für die auslösende Ursache des Flatters.

Die Prognose des Flatters hängt auch von der Grundkrankheit ab, wenn es sich einem bestehenden progredienten myokarditischen Vorgang anschließt, dann kann es mit der Verschlechterung der hämodynamischen Verhältnisse den Zusammenbruch fördern; dagegen kann auch Heilung eintreten, wenn es bei einem schon zum Stillstand gelangten Prozeß vorkommt.

Wir haben in unserem Material Vorhofflattern nur einmal bei Formalinvergiftung (Abb. 48d), Vorhofflimmern nur selten, in einigen Fällen im Endstadium rheumatischer Vitien gesehen.

### f) Das Kammerflattern und -flimmern.

Hier erwähnen wir nur kurz das Kammerflattern und -flimmern. Es ist so wie beim Erwachsenen auch im Kindesalter nur selten beobachtet worden. JOSEPH-THAL berichtete über ein 4-jähriges diphtheriekrankes Mädchen, bei dem er Kammerflimmern beobachten konnte.

Allgemeiner Ansicht nach verursacht Kammerflimmern einen Sekundenherztod; man kann aber nur ausnahmsweise in die Lage kommen, einen solchen nachzuweisen. Außer dem Kammerflimmern als Absterbeerscheinung kommt auch im Kindesalter nach intravenöser Strophantin-, Euphyllininjektion, bei Chloroformnarkose und bei elektrischen Unfällen Kammerfibrillation vor.

Nach unseren bei an Tetanus erkrankten Kindern gewonnenen Beobachtungen scheint es uns wahrscheinlich, daß die Ursache des im Tetanusanfall eintretenden Todes auch ein durch Kammerflimmern verursachter Sekundenherztod sein kann (s. später).

## 2. Reizleitungsstörungen.

Vom Sinusknoten, dem normalen Schrittmacher des Herzens, wird die Erregung strahlenförmig nach allen Seiten auf den Vorhof übergeleitet; es besteht jedoch ein bevorzugter Leitungsweg zu dem linken Vorhof und zum TAWARA-Knoten. Von den Vorhöfen zu den Kammern geht die Erregung über den TAWARA-Knoten und das spezifische Muskelsystem des HISSchen Bündels und seine Verzweigungen. Das Bündel teilt sich bald in einen rechten und linken Hauptschenkel, die die rechte bzw. linke Kammer versorgen. Durch die feineren Verzweigungen des spezifischen Muskelsystems wird das PURKINJESCHE Netzwerk gebildet.

Auf der ganzen Bahn vom Sinusknoten bis zu den PURKINJESCHEN Fasern können Störungen der Reizleitung auftreten.

Wegen der strahlenförmigen Ausbreitung der vom Sinusknoten kommenden Erregungen bleiben auch im Falle ziemlich ausgedehnter Prozesse genug funktionsfähige Fasern zurück; so ist es verständlich, daß die sinuaurikulären Reizleitungsstörungen selten sind.

Das atrioventrikuläre System hat seine eigenen Gefäße von den rechten und linken Coronararterien, welche untereinander noch Anastomosen bilden; so ist es von den Ernährungsstörungen des Herzmuskels ziemlich unabhängig. Der rechte Schenkel bildet einen schmäleren Strang als der linke.

Nach dem Sitz der einzelnen Reizleitungsstörungen spricht man von sinuaurikulären, atrioventrikulären, intraaurikulären und intraventrikulären Reizleitungsstörungen.

Die Reizleitungsstörungen können sowohl funktionell wie organisch bedingt sein.

Die funktionellen Reizleitungsstörungen treten bei ganz gesundem Myokard dann auf, wenn die Leitungsbahn sehr früh in der Diastole beansprucht wird, z. B. bei Extrasystolen, oder wenn zu viele Reize in der Zeiteinheit geleitet wurden; so z. B. bei Vorhofflattern, Vorhofflimmern — also bei Ermüdung. Reizleitungsstörungen können aber auch im Falle nervöser Hemmungen, vorwiegend bei Vaguserregung, vorkommen.

Es gibt weiter Leitungsstörungen durch Gifteinwirkung auf das spezifische System, vor allem durch Digitalis und Strophanthin. Durch Digitaliswirkung wird die Erregbarkeit der einzelnen Fasern herabgesetzt, ihre Refraktärphase verlängert; außerdem wird die Leitung durch Erhöhung des Vagustonus gehemmt. Die Gifte des vegetativen Nervensystems (Adrenalin, Physostigmin usw.) wirken hauptsächlich auch auf das Vaguszentrum. — Eine wesentlich größere Bedeutung haben die Leitungsstörungen, welche durch eine organische Schädigung des Reizleitungssystems bedingt sind. Eine anatomische Läsion kann durch eine toxische oder degenerative Schädigung des gesamten Herzmuskels, durch Erkrankung der Gefäße oder durch einzelne Herde bedingt sein. Es kommt vor, daß diese völlig rückbildungsfähig vorübergehend zu beobachten sind. Man kann Leitungsstörungen bei akuten Infektionskrankheiten (bei Diphtherie, rheumatischem Fieber, Typhus, Grippe, Gonorrhöe usw.), bei chronischen Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Lues), bei Tumoren, Entwicklungsanomalien, bei älteren Individuen hauptsächlich durch sklerotische Prozesse der Kranzarterien wahrnehmen.

#### a) Die sinuaurikulären Reizleitungsstörungen.

Wie schon erwähnt wurde, sind die sinuaurikulären Leitungsstörungen wegen des Vorhandenseins vieler Verbindungen zwischen Sinus und Vorhof und wegen der großen Ausdehnung des Sinusknotens ziemlich selten. Einfache Verlängerungen des sinuaurikulären Intervalls kann man bei Menschen nicht feststellen, da die Sinuskontraktion keine Zacke bildet.

Der sinuaurikuläre Block kann ebenso wie der atrioventrikuläre zwei Formen aufweisen. Beim Typus I erholt sich die Leitungsfähigkeit infolge einer Schädigung des spezifischen Systems langsamer. So wird die Leitfähigkeit mit jedem Schlag schlechter, schließlich fällt eine Systole aus. Bei dieser zunehmenden Verlängerung der Leitungszeit (WENCKEBACHSche Perioden) wurden die Aus-

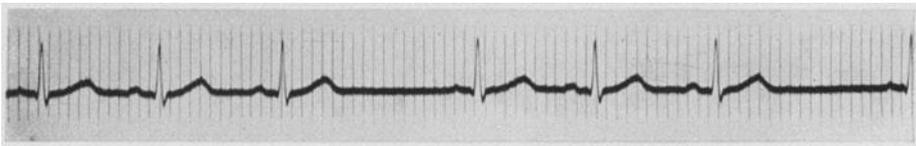


Abb. 12. Marie M., 8 Jahre alt. *Diagnose:* Endocarditis rheumatica. Sinuaurikulärer Block (Abl. II).

fallspausen etwas kleiner als das Doppelte einer Regelpause, die nachfolgende Pause etwas größer als die übrigen. Beim Typus II fällt ein ganzer Herzschlag aus; es entsteht dadurch eine Herzpause von etwa der doppelten Länge einer Regelpause.

Obige Leitungsstörungen kommen im Kindesalter ziemlich häufig vor; in der Literatur der letzten Jahre kann man mehrere diesbezügliche Mitteilungen finden. KRISZT hat bei einem Neugeborenen, WICKSTRÖM, BLUMENBERG bei Scharlach, v. KISS bei Diphtherie sinuaurikuläre Reizleitungsstörungen beobachtet.

Wir haben in unserem Material bei verschiedenen Infektionskrankheiten auch mehrmals einen sinuaurikulären Block angetroffen (Abb. 12).

## b) Die atrioventrikulären Reizleitungsstörungen.

Die erste und einfachste Form der Überleitungsstörung ist die Verlängerung der Überleitungszeit. Die PQ-Zeit ist mehr oder weniger verlängert (0,20 bis 0,30 Sekunden), aber immer gleich. Da jeder Vorhofreiz die Kammer erreicht, wenn auch verlangsamt, ist keine Störung der Frequenz oder des Rhythmus vorhanden (einfache Leitungsverzögerung ohne Ventrikelsystolenausfall) (Abb. 18).

Wenn die Schädigung des A.V.-Systems weiter fortschreitet, so wird die Leitung schlechter, die Leitungszeit wird durch zunehmende Ermüdung der Bahn immer länger, schließlich fällt eine Systole ganz aus, und in der dadurch entstehenden längeren Pause erholt sich das Überleitungsbündel. Die zunehmende



Abb. 13. Anton L., 12 Jahre alt. *Diagnose:* Akuter Gelenkrheumatismus. WENCKEBACHSche Perioden.

Verlängerung beginnt jetzt wieder (zunehmende Leitungsverzögerung mit periodischem Ventrikelsystolenausfall, WENCKEBACHSche Perioden, partieller Block Typus I) (Abb. 13, 44).

Geht die Schädigung noch weiter, so ermüdet das Reizleitungssystem noch schneller und bedarf einer abnorm langen Erholungszeit. Wenn die Diastole zur vollen Erholung nicht ausreicht, kommt es zu partiellem oder inkomplettem Block; einzelne Vorhofkontraktionen werden nicht übergeleitet, und jeder 2., 3. usw. Kammerschlag fällt aus (partieller Block Typus II, Ventrikelsystolenausfall ohne Leitungsverzögerung).

Wenn die Verbindung zwischen Vorhöfen und Kammern ganz ausfällt und kein Vorhofimpuls mehr zur Kammer übergeleitet wird, tritt ein kompletter Herzblock (Dissoziation) ein. Vorhöfe und Kammern schlagen unabhängig voneinander in ihrem eigenen Rhythmus weiter; die P-R-Distanzen wechseln ständig.

Reizleitungsstörungen verursachen im allgemeinen bei den Kranken kaum subjektive Beschwerden, sie nehmen meistens keine Kenntnis davon. Bei einfacher Verlängerung der Überleitungszeit wird die Herzfrequenz nicht verändert; bei WENCKEBACHSchen Perioden ist die Pause nach dem Ventrikelsystolenausfall nur kurz, bei höhergradigen Blockierungen springen sehr oft sofort die tieferen Zentren ein.

Die Leitungsstörungen sind manchmal auf eine Erhöhung des Vagustonus (Digitalisierung) zurückzuführen; meistens werden sie aber durch organische Herzerkrankungen hervorgerufen. Ihre Bedeutung liegt auch darin, daß sie in nicht digitalisierten Fällen das Vorhandensein einer Myokarderkrankung auch beim Fehlen anderer Zeichen anzeigen. SCHERF sagt: „Ebenso wie abnorme T-Zacken erlaubt auch das Auftreten von Leitungsstörungen *allein* bei vielen Fällen die Diagnose einer Myokarderkrankung.“

Die Prognose der Reizleitungsstörungen hängt hauptsächlich von der Grundkrankheit ab.

Die verschiedenen Formen der A.V.-Reizleitungsstörungen sind bei rheumatischem Fieber am häufigsten aufzufinden, aber beinahe ebenso oft kommen sie bei Diphtherie, schon seltener bei Grippe, Pneumonie, Dysenterie, Typhus, Morbilli, Pertussis vor. Zur Vermeidung von Wiederholungen werden wir die Literatur bei den einzelnen Krankheitsbildern besprechen.

### c) Der angeborene Herzblock.

Eine besondere Form des A.V.-Blocks bildet der kongenitale Herzblock. Er ist sehr selten, WALLGREN und WINBLAD (1938) konnten bisher 80 Fälle in der Literatur auffinden.

Die erste graphische Registrierung des kongenitalen Herzblocks stammt von VAN DEN HEUVEL aus dem Jahre 1908. YATER (1929), HAYS (1934), NIELSEN, später WALLGREN und WINBLAD stellten die bisherigen Literaturangaben zusammen.

Die Bedingungen, unter denen ein angeborener Block angenommen werden darf, faßt YATER in 4 Punkte: 1. schon im frühen Alter festgestellte Pulsverlangsamung; 2. Ekg.-Registrierung; 3. Fehlen von Krankheiten, die erfahrungsgemäß zum Herzblock führen können (rheumatisches Fieber, Diphtherie, Typhus, Pneumonie usw.); 4. unterstützt wird die Diagnose durch Anfälle von Bewußtlosigkeit, durch Cyanose und durch Feststellung einer Herzmißbildung.

Nach den bisherigen Literaturangaben war das Alter der Kranken, in welchem der Block konstatiert wurde, sehr verschieden. WHITE-EUSTIS-KERR, YATER, LEECH, OTTOW haben schon vor der Geburt die niedrige Frequenz der fetalen Herztöne beobachtet; LEECH hat schon am 2. Lebenstag des Neugeborenen eine Ekg.-Aufnahme verfertigt.

Der angeborene Herzblock kommt meistens im Zusammenhang mit kongenitalen Vitien, hauptsächlich mit Kammer-Septumdefekten vor. Das A.V.-Bündel läuft nämlich auf dem oberen Teil des intraventrikulären Septums, welches sich am spätesten entwickelt und die Pars membranacea bildet. Ein Defekt dieses Septumteiles paart sich häufig mit Entwicklungsstörungen des Hischen Bündels. Es ist allerdings auffallend, daß, während der Septumdefekt eines der häufigsten angeborenen Vitien ist, der angeborene Herzblock nur selten vorkommt. Nach BLUMENFELDT kann man diese Tatsache dadurch erklären, daß der Septumdefekt sich vorwiegend auf den muskulären Teil der Kammercheidewand beschränkt und so das spezifische System intakt bleibt. Wenn ein Block dennoch vorhanden ist, dann würde das A.V.-Bündel auch eine Entwicklungsstörung erleiden. Zur endgültigen Entscheidung dieser Frage fehlt derzeit noch die nötige Anzahl von Sektionsbefunden. Es wurden auch solche

Fälle beobachtet (WALLGREN), in welchen eine Unterbrechung des Bündels auch ohne Septumdefekt als isolierte Mißbildung auftrat. Ein anderes Mal führten wieder sonstige Entwicklungsanomalien (in Fällen von ARMSTRONG und MÖNCKEBERG ein kleiner auf das A.V.-Bündel lokalisierter Tumor) zum totalen Block.

Der angeborene Herzblock dauert meistens das ganze Leben hindurch, obwohl auch solche Fälle beobachtet wurden, in denen ein in den ersten Lebenstagen vorkommender partieller Block später verschwand.

Der angeborene Block ist am meisten ein totaler, seltener ein partieller. Interessant ist die Beobachtung von SMITH (s. bei LEECH), daß ein Block bei

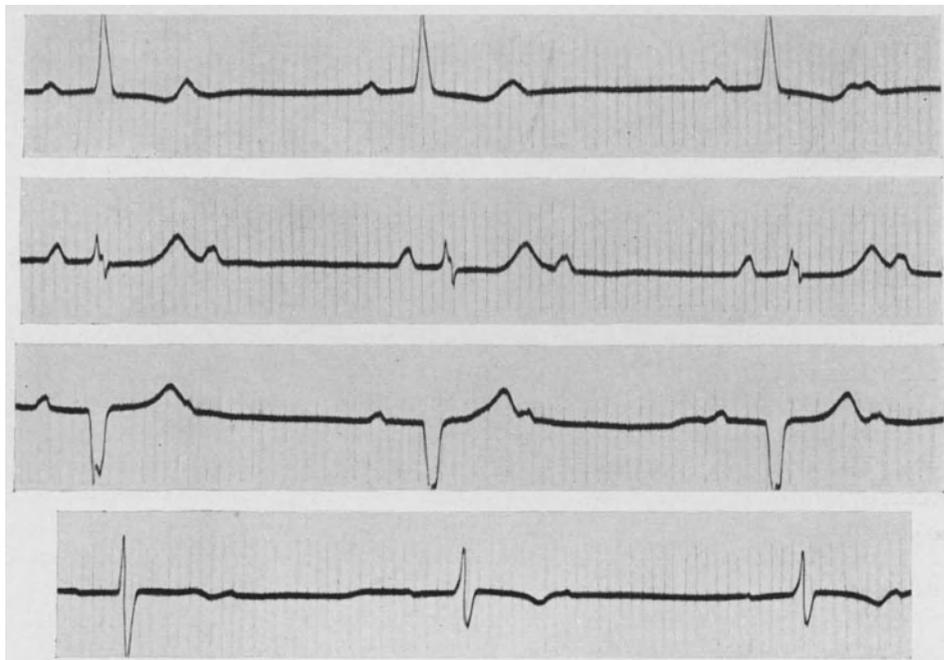


Abb. 14. Ladislaus V., 5 Jahre alt. *Diagnose:* Vitium cordis cong. Kammer-Septumdefekt. In der Anamnese Schwindelanfälle. Über der Herzspitze lautes syst. Geräusch. Kugelförmig gestaltetes Herz. Kongenitaler partieller A.V.-Block. Ekg. vom Schenkelblocktyp. PQ = 0,25 Sekunden.

forcierter Ausatmung in Sinusrhythmus überging, später aber wieder zurückkehrte.

Das Ekg. zeigt bei angeborenem Herzblock fast immer QRS-Gruppen supraventrikulärer Herkunft; ein Zeichen dafür, daß die Erregung vor der Teilung des Hischen Bündels zustande kommt.

Bei Mädchen und Knaben kommt er ungefähr in gleichem Prozentsatz vor.

Zahlreiche Autoren haben die Wirkung der Arbeit sowie von Adrenalin, Atropin usw. untersucht. Die vegetativen Gifte steigern meistens die Frequenz der Vorhöfe, aber auch die der Kammern; dasselbe ereignet sich bei Arbeitsbelastung.

Der angeborene Herzblock bietet nur in den ersten Lebensmonaten eine schlechte Prognose. Nach der Zusammenstellung von CAMMANN starben von 17 beobachteten Fällen 11 im Alter von 0—12 Monaten, dies beweist, daß die

Ursache des Todes nicht der Block, sondern die angeborenen anderen Herzmißbildungen waren. ADAMS-STOKESSche Anfälle verschlechtern die Prognose. Manchmal kann plötzlicher Tod eintreten (ALDRICH beim Baden), aber die Prognose hängt immer von der Grundkrankheit, von der Natur des begleitenden Vitiums ab. Dasselbe läßt sich bezüglich der Arbeitsfähigkeit sagen. Die Kammerfrequenz beträgt häufig etwa 70, so daß sie auch bei ärztlicher Untersuchung keinen Verdacht erregt. In einem Fall von WISSLER erniedrigt sich die Frequenz im Schlafe auf 42. Nach CLERC und LÉVY können die Patienten mit ihrem angeborenen Block auch Gravidität und Entbindung gut ertragen.

In unserem Material haben wir 3 Fälle mit angeborenem Herzblock beobachtet (2 totale, 1 partieller [Abb. 14]).

#### d) Der MORGAGNI-ADAMS-STOKESSche Symptomenkomplex.

Bleibt die Blutzufuhr zum Gehirn nur 1—2 Sekunden lang aus, so bemerken es die Kranken evtl. nicht, bei längerem Herzstillstand tritt aber Schwindelgefühl, Schwarzwerden vor den Augen, bei noch längerer Dauer Bewußtlosigkeit auf (ADAMS-STOKESSches Syndrom); der Kranke dreht die Augen nach oben, manchmal kommt es zu Zuckungen mit den Armen und Beinen, das Gesicht wird blaß, später cyanotisch, schließlich treten klonisch-tonische Krämpfe auf, Harn und Stuhl gehen unwillkürlich ab. Dauert der Stillstand länger als 3 bis 4 Minuten, so tritt der Tod infolge Erstickung des Atem- und Vasomotorenzentrums ein.

Der ADAMS-STOKESSche Symptomenkomplex wird meistens durch einen echten Herzstillstand bedingt sein. Am häufigsten kommt dieser Fall dann vor, wenn ein partieller Block sich zum totalen umwandelt und die tieferen Kammerzentren die Führung nicht sofort übernehmen, die Kammerautomatie also versagt. Die Ursache dieses Versagens ist meistens auf dasselbe Grundleiden zurückzuführen, durch welches das A.V.-Bündel und auch die Kammerzentren geschädigt werden.

Auch zu starke Vaguserregungen bei Carotis- oder Bulbusdruck, ein anderes Mal vagovagale Reflexe (beim Schlucken, bei Pharynxreizung) usw. können zum Herzstillstand führen.

Manchmal kann der ADAMS-STOKESSche Anfall auch durch Tachykardie hervorgerufen werden. Infolge der hochgradigen Tachykardie wird nämlich die Füllung und Entleerung der Kammern so erschwert, daß der Kreislauf praktisch stillsteht. Die hochgradige Tachykardie wird im jüngeren Alter besser ertragen, als bei älteren Individuen; bei verkalkten Arterien oder bei vorwiegender Stenose eines Ostiums, wo also das Schlagvolumen von vornherein kleiner ist, kann schon eine Tachykardie mäßigeren Grades zu einer Gehirnanämie führen. Diese Form kommt besonders beim paroxysmalen Vorhofflimmern häufig vor. Da ein vollkommener Herzstillstand nicht eintritt und der Kreislauf wieder in kurzer Zeit in Gang ist, sind Todesfälle im Anfall selten, viel seltener als bei dem früher besprochenen Mechanismus.

Der ADAMS-STOKESSche Symptomenkomplex ist im Säuglings- und Kindesalter eine ausgesprochene Seltenheit. Bei älteren Kindern kommt er vorwiegend im Verlauf einer Infektionskrankheit, hauptsächlich bei Diphtherie, zuweilen vor (MÖNCKEBERG, BOSÁNYI, HECHT, v. KISS, BEHR). Im Säuglingsalter ist er

meistens bei kongenitalen Vitien zu sehen, nur im Falle von FLESCH ging ihm eine Angina voraus. FAESSLER stellte die im Säuglingsalter bisher bekannten 8 Fälle tabellarisch zusammen und fügt diesen einen eigenen mit Obduktion und histologischer Untersuchung vollkommen ausgearbeiteten Fall hinzu.

Von den 9 Fällen war in 7 ein Kammer-Septumdefekt vorhanden. In 7 Fällen verfertigte man Ekg.-Aufnahmen, auf welchen 6 mal ein totaler A.V.-Block zu beobachten war, nur im Falle FAESSLERS war das Ekg. im anfallsfreien Zustand vollkommen normal. Während des Anfalles traten Bewußtseinsstörung, mehr oder weniger ausgesprochene Cyanose, Dyspnoe, in 3 Fällen auch Krämpfe auf. In seinem eigenen Fall, einem männlichen Säugling, bei dem eine Transposition der großen Gefäße vorhanden war, kam der erste Anfall im Alter von 6 Monaten vor. Die Anfälle traten immer öfters auf, die periphere Pulslosigkeit dauerte 40 Minuten, die Bewußtlosigkeit 2 $\frac{1}{2}$  Stunden. Das Ekg. zeigt während des Anfalles teils einen reinen atrioventrikulären Rhythmus, teils eine einfache Interferenz von Sinus- und A.V.-Rhythmus. Bei einem schweren Anfall trat der Tod ein. Bei der Obduktion fand man außer Transposition der großen Gefäße unter anderem auch einen Kammer-Septumdefekt. Bei mikroskopischer Untersuchung erwies sich das Reizleitungssystem als normal; aber die Gefäßwände des Sinusknoten waren verdickt. Wegen der schlechten Blutversorgung des Sinusknoten übernahm der A.V.-Knoten die Führung, so wurde die Anoxämie noch gesteigert und löste einen Anfall aus. Die auslösende Ursache war also hier nicht die Schädigung des A.V.-Bündels, wie in den anderen Fällen der Literatur, sondern eine funktionelle Störung des Sinusknoten.

#### e) Die intraaurikulären Reizleitungsstörungen.

Zum gründlicheren Studium des Vorhof-Ekg. versuchte man seine elektive Darstellung auf verschiedenen Wegen zu verwirklichen: ACKERMANN versuchte die mit Ableitungen vom II. linken und V. rechten Intercostalraum, CONDORELLI mit Nadelelektroden vom II. und IV. Intercostalraum, LIEBERSON und LIBERSON von Oesophagus und linkem Fuß. Nach dem Verfahren von LUISADA wurde der rechte Vorhof durch eine Elektrodenstelle: Proc. xyphoideus—Zungenbasis, der linke Vorhof durch eine Oesophagussonde, welche zwei voneinander isolierte Silberringe enthielt, elektiv registriert. Nach dem Verfahren von LUISADA gelang es auch, in dem einen Vorhof Flimmern, in dem anderen Flattern nachzuweisen. Zur Bewertung solcher Kurven muß man aber darauf achten, daß im Zustandekommen der pathologischen Erscheinungen auch Kompression durch die Sonde eine Rolle spielen könnte.

Einen weiteren Fortschritt bedeutet das Verfahren von v. ZÁRDAY, der mit Hilfe einer Saugelektrode den Aktionsstrom der Vorhöfe elektiv ableiten konnte. Er legte die Saugelektrode in den V. rechten Intercostalraum zur Darstellung des rechten, in den III. linken Intercostalraum zur Darstellung des linken Vorhofes; die indifferente Elektrode wurde auf den linken Fuß gebunden. Er arbeitete also praktisch mit einer unipolaren Ableitung.

ERNST hat die verschiedenen Formen der Brustwandableitung zur optimalen Darstellung der P-Abweichungen verwandt, ohne einen besonderen Vorteil zu erreichen.

Diese Bemühungen ermöglichten ohne Zweifel eine Erweiterung unserer Kenntnisse über die intraaurikulären Reizleitungsstörungen.

Die P-Zacke kann betreffs ihrer Größe, Form, Richtung und Dauer Unterschiede aufweisen. Die häufigste Abweichung des P ist Verdoppelung und Spaltung, die nicht unbedingt als pathologisch zu betrachten ist. Die Spaltung des P wurde zuerst von STRAUB (1910) erwähnt, der sie für pathologisch hielt. LEWIS hat diese aber auch bei gesunden Personen ziemlich oft gesehen, andere konnten sie durch Vagusdruck hervorbringen. Hauptsächlich durch die Untersuchungen von CONDORELLI und SCHERF wurde geklärt, daß die Verdoppelung oder Spaltung der P-Zacke dadurch zustande kommt, daß die Kontraktion der beiden Vorhöfe nicht ganz gleichzeitig ist.

v. ZÁRDAY empfiehlt für diese Erscheinung die Benennung *Vorhofasynchronie*. Unter normalen Umständen kontrahiert sich der linke Vorhof 0,01—0,03 Sekunden später als der rechte (physiologische Asynchronie), unter pathologischen Verhältnissen kann die Verspätung 0,04 Sekunden und darüber betragen (pathologische Asynchronie).

Nach v. ZÁRDAY bildet die Verdoppelung, Verbreiterung, Spaltung der P-Zacke nur den Ausdruck einer nicht zu stark ausgeprägten Asynchronie. Diese kann durch Vaguswirkung, aber auch durch Myokardschädigungen hervorgerufen werden, wenn sich die Systole des einen (linken) Vorhofes infolge des Myokardschadens verspätet, die Erregungsausbreitung also abnorm verläuft. Ihm fällt es ferner auf, daß im Falle der Verdoppelung des P immer ein erheblicher Unterschied zwischen den PQ-Zeiten der einzelnen Extremitätenableitungen zu finden ist. Die PQ-Zeit pflegt in der Abl. II am größten zu sein, denn die Richtung dieser Ableitung schreitet zwischen der rechten Schulter und dem linken Bein, und so wird die Aktion beider Vorhöfe durch diese Ableitung gut registriert. In der Abl. I und III, in deren Richtung vorwiegend nur der linke Vorhof liegt, wird sehr häufig nur der Aktionsstrom des linken Vorhofes repräsentiert, und so kann die von dem sich später kontrahierenden linken Vorhof bis zur Kammer-systole gemessene PQ-Zeit natürlich viel kürzer sein. Die in der Abl. I und II verschiedene PQ-Zeit ist auch ein Zeichen einer Vorhofasynchronie und ist so zu bewerten.

v. ZÁRDAY erklärte die in der Abl. III öfters vorkommende diphasische  $\pm$ P-Zacke mit Herzquerlage.

Ein Richtungswechsel der Vorhofzacke kommt als Zeichen einer Änderung des Erregungsursprunges in Betracht. Ebenso bedeutet eine Änderung der Form und Größe der P-Zacke manchmal einen veränderten Reizursprung. Bei Vagusreizung, aber auch bei einer in der Vorhofmuskulatur sich abspielenden Myokarditis kann eine Wanderung des Schrittmachers vom Kopfteil in die tieferen Abschnitte des Sinusknotens eintreten. Außer der Form- und Größenveränderung der P-Zacke wird auch die PQ-Zeit kürzer, ein Zeichen dafür, daß der Reizursprung dem A.V.-Knoten näher kommt.

Die Ursache der P-Veränderungen können ferner auch pathologische Massenverhältnisse, abnorme Lage der beiden Vorhöfe sein. In früheren Zeiten waren nur die bei Mitralstenose vorkommenden P-Veränderungen bekannt. In diesem Fall findet sich in der Abl. I und II ein hohes P, dessen Werte 0,25—0,30 mV erreichen können, ferner ist es doppel- oder mehrgipflig. Seine Dauer beträgt meistens mehr als 0,10 Sekunden. Die Ursache der P-Veränderung ist in diesem Falle eine Vorhofhypertrophie, nach anderen eine zeitliche Dissoziation in der

Aktivierung beider Vorhöfe. Es ist aber wahrscheinlich, daß vorwiegend intra-aurikuläre Leitungsstörungen eine Rolle spielen.

WINTERNITZ fand außer dem sog. „P-mitrale“ auch das im Falle eines gesteigerten Blutdruckes in der Pulmonalarterie (Emphysem, Kyphoskoliose, Lungenschwundungen, Bronchiektasie usw.) vorkommende sog. „P-pulmonale“ charakteristisch. Das P ist in solchen Fällen in der Abl. II und III auffallend hoch, kann einen Wert von 0,4—0,5 mV erreichen, ohne eine Verbreiterung aufzuweisen. Als Ursache kommt in diesem Falle eine Hypertrophie und Dilatation des rechten Vorhofes in Betracht.

Im Säuglings- und Kindesalter gehören P-Veränderungen zu den häufigeren Bildern. Auffallend ist die relativ hohe P-Zacke im Neugeborenenalter, welche wahrscheinlich auf die Überlastung der rechten Herzhälfte zurückzuführen ist. Die anderen Anomalien des P kommen hauptsächlich bei Vagotonie, vorwiegend bei exsudativer Diathese vor.

Im Kindesalter kommen P-Veränderungen noch häufiger vor. Außer bei Labilität des vegetativen Nervensystems kann man sie beim rheumatischen Fieber bei Vitien, aber auch bei akuten Infektionskrankheiten (Diphtherie, Typhus, Scharlach, Pneumonie usw.) beobachten, wahrscheinlich als Zeichen einer Vorhofmyokarditis.

#### f) Intraventrikuläre Reizleitungsstörungen.

α) **Das Schenkelblock-Elektrokardiogramm.** Unter pathologischen Umständen kommt es häufig vor, daß nur *eine* Kammer durch den krankhaften Prozeß betroffen wird, was natürlich auch zur Gestaltveränderung des Ekg. führt. Dies kommt auch dann vor, wenn der reizleitende Schenkel in seinem Verlauf geschädigt wird. Die lädierte Kammer kann nur indirekt, durch die Muskulatur der anderen Kammer, Erregungen bekommen, ihre Kontraktion verspätet sich. Da die Systole der beiden Kammern zeitlich verschoben ist, kommt das Ekg. der gesunden Kammer früher als ein Monokardiogramm zur Geltung. Man spricht in solchen Fällen von einem Schenkelblock.

Das Schenkelblock-Ekg. ist durch Folgendes gekennzeichnet: Die QRS-Gruppe ist immer verlängert (über 0,10 Sekunden) und hat das Aussehen einer typischen ventrikulären Esyst., sie ist also biphasisch. Das T beginnt unmittelbar nach dem QRS und ist immer der Hauptschwankung entgegengerichtet. Häufig kann man die Spaltung des QRS und „übergroße Ausschläge“ (high voltage) sehen.

Nach der älteren klassischen Nomenklatur weist bei linksseitigem Schenkelblock, wenn also die rechte Kammer zuerst erregt wird, die QRS-Gruppe in der Abl. I ein tiefes S und in der Abl. III ein hohes R auf. Im Falle eines hohen R<sub>I</sub> und tiefen S<sub>III</sub> spricht man von einem rechtsseitigen Schenkelblock.

Der — im Sinne der alten Nomenklatur — linksseitige Schenkelblock kommt seltener als der rechtsseitige vor. Dies wurde damit erklärt, daß der linke Schenkel sich nach kurzer Strecke fächerförmig ausbreitet und seine Äste abgibt, der rechte Schenkel dagegen eine längere Strecke ungeteilt als schmaler Muskelstrang verläuft. Ein Erkrankungsherd von derselben Größe könnte also die rechtsseitige Leitung viel eher unterbrechen. Aber auch die Blutversorgung des linken

Schenkels ist eine günstigere; er bekommt Äste von beiden Coronarien, während der linke Schenkel nur von der linken Coronararterie versorgt wird.

Die Gesetze, die für das normale Ekg. gelten, sind auch für das Schenkelblock-Ekg. gültig.

In neuerer Zeit empfehlen besonders amerikanische Autoren eine „neue Nomenklatur“, nach welcher die bisherigen Benennungen umgekehrt werden. Das bisher als linksseitiger Schenkelblock angesehene Bild entspricht eigentlich dem eines rechtsseitigen und vice versa. Obwohl die Richtigkeit der neueren Nomenklatur durch den Ursprungsort der Esyst. betreffende Experimente gestützt zu werden scheint, ist die Frage dennoch nicht endgültig entschieden. Da Myokardschädigungen in diesen Fällen meistens sehr ausgedehnt sind, betreffen sie häufig beide Seiten, deshalb ist es am richtigsten, wenn man nach WEBER, SCHERF u. a. ohne Seitenbezeichnung einfach nur von einem Schenkelblock-Ekg. spricht. ATTINGER betrachtete den Schenkelblock als den höchsten Grad einer einfachen intraventrikulären Reizleitungsstörung, welche auch durch Schädigung der feinsten Verzweigungen des Leitungssystems bedingt sein kann.

In der letzten Zeit haben WILSON und seine Mitarbeiter über eine gut gekennzeichnete, vom obigen Typ abweichende Schenkelblockform berichtet. Das QRS ist auch bei diesen Fällen verbreitert, diese Verbreiterung kommt aber nur auf Kosten des S zustande. In der Abl. I befindet sich neben dem normalen, schlanken R das S verbreitert, von dessen tiefsten Punkt die Kurve wie von einer tiefstehenden ST-Strecke abgeht, um zur Nulllinie aufzusteigen, wo die positive Nachschwankung in stumpfem Winkel ansetzt. Dieses tiefe Stück wird zur QRS-Gruppe gerechnet, die dann auf mindestens 0,12 Sekunden verbreitert ist. Das Q ist in der Abl. III immer vorhanden, darauf kommt das R, hoch an dessen absteigendem Schenkel das Mittelstück, welches dann zu einer negativen Endschwankung absteigt. Die Endschwankungen zeigen keine Abweichungen. Nach WILSON, von dem dieses charakteristische Bild WILSONScher Block genannt wurde, entspricht diese Form einem rechtsseitigen Schenkelblock, und die Prognose beider stimmen überein.

β) **Das Verzweigungsblock-Ekg.** Wenn durch den Krankheitsprozeß sehr viele Herde entstehen und er so zur Schädigung zahlreicher feiner Äste des spezifischen Systems führt, ziehen sich die einzelnen Kammerteile nicht gleichzeitig, sondern nacheinander zusammen, und so wird der Kammerkomplex noch stärker deformiert. Die QRS-Gruppe wird auf 0,10 Sekunden verlängert, das R wird gespalten bzw. im auf- bzw. absteigenden Teil mehrmals aufgesplittert. Oft sind die Ausschläge in allen 3 Ableitungen sehr niedrig (unter 0,5 mV) (low voltage, Ekg. mit Niederspannung). Die T-Zacke muß nicht entgegengerichtet sein.

Die Entscheidung, ob ein Schenkelblock mit niedrigeren Ausschlägen oder ein Verzweigungsblock vorliegt, ist, da zwischen beiden alle Übergänge vorkommen können, oft nicht zu fällen. MAHAIM, der manchmal beim Verzweigungsblock-Ekg. in beiden Schenkeln eine krankhafte Veränderung gefunden hat, während die feinsten Verzweigungen intakt waren, schlägt für den Verzweigungsblock die Bezeichnung „unvollständiger, doppelseitiger Schenkelblock“ vor.

Die intraventrikulären Reizleitungsstörungen kommen auch im Kindesalter ziemlich häufig vor. Wir begegnen ihnen besonders bei akuten, stark progre-

dienten Myokarditiden, hauptsächlich bei Diphtherie, aber auch bei rheumatischem Fieber, bei Typhus, Dysenterie, Grippe. MEESSEN hat einen linksseitigen Schenkelblock bei einem Neugeborenen beobachtet. Die histologische Untersuchung deckte „eine eigentümliche, herdförmige Zellanhäufung, im Hauptast des linken Schenkels“ „eine kleine Blutzelleninsel“ auf, „die auch als kleiner myeloischer Herd bezeichnet werden kann“.

Die Prognose der intraventrikulären Reizleitungsstörungen ist immer zweifelhaft, denn meistens weisen sie auf eine schwere, beim Verzweigungsblock auch noch sehr ausgedehnte Schädigung des Myokards hin. Nach neueren Angaben scheint aber die Prognose des Schenkelblocks, besonders die des WILSONschen Blocks, nicht so schlecht zu sein, da sich diese manchmal zurückbilden, ein andermal, besonders bei jüngeren Leuten, als funktionell vorkommen können. Nach v. ZÁRDAY hätte aber auch der WILSONsche Block ähnlich schwere Prognose wie die anderen Schenkelblockformen.

### 3. Störung der Contractilität. Der Herzalternans.

Unter Herzalternans versteht man einen Zustand, bei dem das Herz in regelmäßigem Rhythmus einmal stärker, einmal schwächer schlägt. Das Ekg. zeigt in den meisten Fällen den klinischen Alternans keine Abweichung; aber es kann auch umgekehrt ein elektrischer Alternans ohne klinischen vorkommen (RASARIO erwähnt in neuerer Zeit einen solchen Fall). Bei dem elektrischen Alternans wird unter den in regelmäßigen Abständen folgenden Kammerkomplexen jeder zweite in der Größe des R variieren, sonst aber ein gleiches Aussehen haben. SPANG und KORTH haben noch ein gruppenweises Alternieren (Gruppenalternans) unterschieden. Nach ihnen liegen dem elektrischen Alternans alternierende Veränderungen in der intraventrikulären Reizausbreitung zugrunde.

Der Herzalternans pflegt bei Erwachsenen, besonders bei gesteigertem Blutdruck, stark erhöhter Frequenz (paroxysmale Tachykardie) und Coronarsklerose vorzukommen. Der Alternans bedeutet immer eine hochgradige Schwäche des Myokards; nur bei höheren Frequenzen hat er eine geringere Bedeutung (z. B. bei paroxysmaler Tachykardie). Sein Vorkommen bei normaler Frequenz oder Bradykardie bietet immer eine üble Prognose.

Der elektrische Alternans tritt auch bei Erwachsenen ziemlich selten auf, im Kindesalter bildet er aber eine auffallende Seltenheit. Nach HECHT (1913) beobachtete man ihn bis dahin im Kindesalter gar nicht. Die diesbezügliche Literatur ist auch bis heute sehr spärlich. In unserem Krankengut kam der klinische und elektrische Herzalternans 2mal vor. In einem Fall bei einer Perikarditis (später geheilt), im anderen Falle bei einem angeborenen Herzfehler (in 2 Tagen gestorben) (Abb. 24).

### 4. Das Ekg. mit verkürztem PQ und verbreitertem QRS.

WILSON teilte im Jahre 1915 als erster einen Fall mit, bei dem nach Vagusreizung eine Verbreiterung von QRS mit gleichzeitiger Verkürzung der Überleitungszeit auftrat. Sie konnte durch Atropin wieder beseitigt werden und wurde als A.V.-Rhythmus mit gleichzeitig bestehendem rechtsseitigem Schenkelblock angesehen. WOLFF-PARKINSON-WHITE haben später (1930) auf Grund von 11 beobachteten Fällen über das eigentümliche Ekg.-Bild berichtet, welches

durch eine starke Verkürzung der PQ-Zeit (unter 0,12 Sekunden), durch Verbreiterung und Deformierung der darauffolgenden QRS-Gruppe (häufig über 0,18 Sekunden), Einknickung auf dem aufsteigenden Schenkel des R, häufige Senkung des ST<sub>II</sub> und ST<sub>III</sub> und stark ausgeprägte Achsendeviation gekennzeichnet wird, so daß das Bild einem Schenkelblock ähnelt.

Gleiche Beobachtungen haben nachher zahlreiche Autoren gemacht; so entstand über diese Frage eine ziemlich große Literatur — schon auch dadurch, weil sie den Gegenstand eines regen Streites gebildet hat, der noch immer nicht endgültig entschieden wurde.

Der Streit geht teils um Ursache und Entstehungsmechanismus dieses charakteristischen Bildes, teils darum, ob das Herz in diesen Fällen vollwertig ist oder nicht, ob man also diese Kurvenform prognostisch verwerten kann oder nicht.

Aus verschiedenen Mitteilungen geht hervor, daß dieses Ekg.-Bild gar nicht selten ist, seine Häufigkeit beträgt nach WOLFERTH und WOOD ungefähr 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. Es kommt bei männlichen Individuen weit häufiger vor als bei weiblichen; das Verhältnis zwischen beiden ist etwa 7:3 (COSSIO). Vorwiegend kommt es bei Jugendlichen zur Beobachtung und ist häufig mit einer Neigung zur paroxysmalen Tachykardie verbunden.

Es ist auffallend, daß das stark deformierte Ekg. sich manchmal auf körperliche Arbeit, Atropin, Amylnitrit oder auch spontan verändert; die PQ-Zeit wird normal, das QRS schmaler und so entsteht ein normales Ekg., was auf einen funktionellen Vorgang hinweist. Man kann auch solche Fälle beobachten, bei denen neben der Verkürzung der PQ-Zeit eine normale QRS-Gruppe vorkommt (PEZZI, HOLZMANN und SCHERF, CLERC-LÉVY-CRISTESCO).

In den meisten mitgeteilten Fällen erwies sich das Herz mit anderen Untersuchungsmethoden als vollkommen gesund; es wurde aber auch im Anschluß einer Myokarditis, Coronarsklerose, an Vitien usw. beobachtet.

Von den dieses eigentümliche Ekg. erklärenden zahlreichen Theorien waren die meist verbreiteten die von WOLFERTH und WOOD und die von HOLZMANN und SCHERF fast gleichzeitig aufgestellten Theorien über das „PALADINO-KENTSche Bündel“. Dieses Bündel wurde zuerst von PALADINO beschrieben, später von KENT beim Säugetier als ein den Vorhof und die rechte Kammer verbindendes, aus spezifischem Muskelgewebe bestehendes Bündel nachgewiesen, welches als eine seltene Entwicklungsanomalie vorkommen kann. Wenn ein solches Bündel beim Menschen vorhanden ist, werden die beiden Kammern unabhängig voneinander in verschiedener Zeit erregt. Der rechten Kammer wird die Erregung durch das KENTSche Bündel zugeleitet. Da aber dieses dem A.V.-Knoten ausweicht und so keine Verspätung erleidet, erreicht die Erregung die rechte Kammer früher; sie kontrahiert sich daher auch früher. Deshalb kann man auf dem Ekg. neben Sinusrhythmus eine wegen der Kammerasynchronie verbreiterte QRS-Gruppe sehen. Dieser Theorie schließen sich auch FERNBACH, ROBERS und AMBRAMSON, VIZER u. a. an. Die Wahrscheinlichkeit der Theorie wurde auch dadurch erhöht, daß die Summe des PQ und QRS, die PS-Entfernung bei den normalen und anormalen Komplexen ein und dieselbe ist (die QRS-Gruppe wird also auf Kosten des PQ verbreitert), ferner, daß die Anomalie hauptsächlich bei jungen und anscheinend herzgesunden Individuen vorkommt und die einzelnen Ekg.-Bilder einander sehr ähnlich, der aufsteigende Schenkel des R immer ver-

dickt, der Vorderteil des QRS verbreitert sind; es scheint also richtig einen identischen Entstehungsmechanismus anzunehmen. v. ZÁRDAY wies mit elektiven Vorhofableitungen nach, daß die rechte Kammer kurz nach der elektrischen Vorhofsystole aktiviert wird, während die linke Kammer erst verspätet in Erregung kommt. Das Ekg.-Bild entsteht so, daß die linke Kammer auf normalem Wege, die rechte Kammer durch das PALADINO-KENTSche Bündel erregt wird. Wenn die Herzfrequenz oder der Vagustonus sich verändern, so wird die akzesorische Verbindungsbahn nicht mehr weiterleiten, beide Kammern werden über das gut gebahnte HISSche Bündel erregt, wodurch ein normales Ekg. entsteht.

Obige Theorie findet aber immer mehr Gegner. WÜNSCHE wies mit unipolarer Oesophagusableitung nach, daß sich nicht die rechte, sondern die linke Kammer zuerst kontrahiert. Auch ist es schwer verständlich, daß ein auf einer Entwicklungsanomalie beruhender Symptomenkomplex nicht häufiger mit angeborenen Vitien, sondern vorwiegend im Alter von 20—30 Jahren vorkommt. Der bisherige jüngste Fall war 4 $\frac{1}{2}$  Jahre alt (HAMBURGER, Zit. nach SCHERF). Bei einem zur Obduktion gelangenden Fall konnte man kein PALADINO-KENTSches Bündel auffinden (HOLZMANN).

Außer der obigen Theorie sind noch mehrere andere bekannt. Die ersten Beobachter deuteten das Syndrom als Sinusrhythmus mit einer paradoxen Verkürzung der Überleitungszeit und mit einem funktionellen Schenkelblock, hervorgerufen durch erhöhten Vagustonus. TUNG nimmt einen A.V.-Rhythmus mit funktionellem Schenkelblock, WILSON, MOIA, PINES eine Pararrhythmie an, HOLZMANN und SCHERF erwägen die Möglichkeit, daß in solchen Fällen ein latentes Extrasystoliezentrum im Kammermyokard besteht, das durch die Vorhofkontraktionen mechanisch zur Extrasystolenbildung angeregt wird. PEZZI, CLERC-LÉVY, CRISTESCO, RITTER, SPANGENBERG-VEDOYA-VIDELA nehmen einen paraseptalen A.V.-Rhythmus mit einer Längsdissoziation des HISSchen Bündels an. Nach v. GRUBERS Ansicht wird unter dem Einfluß des normalen Sinusreizes ein in der Nähe der Vorhofkammergrenze befindliches aurikuläres Reizzentrum aktiviert, das eine die rechte Vorhofaktion anzeigende positive P-Zacke und fix gekuppelte Esyst. erzeugt, die sich zwischen das positive P und die QRS-Gruppe hineindrängt bzw. mit letzterer zusammenschmilzt und so das QRS deformiert und verbreitert.

Die Theorie von HAUSS und SCHÜTT zieht auch die Möglichkeit einer erworbenen Form in Betracht. Die Autoren schließen sich der Ansicht von CONDORELLI an, nach welcher die Erregung vom Sinusknoten durch eine abgesonderte Bahn zum A.V.-Knoten geleitet wird. Wenn sich in der Sinus-Vorhofbahn die Leitung verlangsamt, kontrahieren sich die durch den A.V.-Knoten erregten Kammern rechtzeitig, während die Vorhofsystole sich verspätet; die PQ-Zeit wird also verkürzt. Wenn dieselbe Ursache, welche zur Verlangsamung der Sinus-Vorhofbahnleitung führt, auch den einen Schenkel blockiert, dann wird auch das QRS verbreitert. Den Grund für dieses Syndrom bildet also eine durch Mißbildung oder abgelaufene Myokarditis hervorgerufene Störung der Reizleitung im Sinne einer Verlangsamung in einem Schenkel und in der Sinus-Vorhofbahn. Für Fälle, in welchen normale PQRS-Komplexe mit anormalen wechseln, ist die Erklärung dieselbe, der verursachende Faktor (Durchblutungsstörung, funktionelle Störung) ist aber nicht konstant; bei den Fällen, die ein

verkürztes P mit normalen QRS aufweisen, hat die Schädigung nur die Sinus-Vorhofbahn getroffen.

ECKEY und SCHÄFER haben die Theorie von v. GRUBER und auch die von HAUSS und SCHÜTT widerlegt. Sie haben nämlich darauf hingewiesen, daß, nachdem es zu einer Verlängerung des ganzen Kammerteils QRST kommt, aurikuläre Extrasystolen die atypische Kurvenform nicht erklären können. Sie hielten auch die Annahme von Leitungsstörungen nicht den tatsächlichen Verhältnissen entsprechend, denn bei normalen und deformierten Komplexen unterscheiden sich der Beginn des P, der Gipfel von R und das Ende des QRS zeitlich nicht. Sie bewiesen aber endlich, daß die Gründe für eine asynchrone Aktivierung beider Kammern auch nicht stichhaltig sind. Auch das Vektordiagramm zeigt ein anderes Bild, als man sonst bei ungleicher Aktivierung der beiden Kammern sehen müßte. Keine der bisherigen Theorien kann also die Entstehung der träg ansteigenden Vorschwankung vor Beginn der QRS-Gruppe erklären. Nachdem aber HOLZLÖHNER derartige träg ansteigende Ströme als Aktionsströme des atrioventrikulären Überleitungsgebietes erkannte, haben ECKEY und SCHÄFER das Syndrom auf eine Überlagerung der normalen Ventrikelkomplexe mit diesem träge verlaufenden Strom zurückgeführt. Dieser entsteht wahrscheinlich durch abnorme Überleitungsfasern infolge einer Entwicklungshemmung bei der Reduktion des Atrioventrikulartrichters.

In neuerer Zeit nimmt HARTOG einen oberen Knotenrhythmus mit besonders beschleunigter Leitung an. Durch WÜNSCHE, SCHERF und SCHÖNBRUNNER wird endlich die Ursache des Wechsels anormaler und normaler Schläge unter dem Einflusse von Belastung und Erholung in einer Änderung des Vagustonus gesehen. Die Deformierung entsteht nach WÜNSCHES Ansicht durch Interferenz der normalen Herzstromkurve mit dem Strom anormaler Überleitungsfasern, das Symptom ist also als eine harmlose Anlageanomalie anzusehen.

Nach den verschiedenen Theorien wird auch verschieden beurteilt, ob das Herz in diesen Fällen als gesund zu betrachten ist oder nicht. Das Ekg.-Syndrom kommt — wie oben gesagt — vorwiegend bei jungen, anscheinend gesunden Personen vor; das Syndrom selbst wurde meistens zufällig entdeckt (z. B. HERZUM bei einem 20jährigen Sportler).

Zahlreiche Autoren halten es für bedeutungslos, andere sind aber in der Vorhersage vorsichtiger, auch schon wegen der Neigung zur paroxysmalen Tachykardie (MERKELBACH). Es kann sich aber auch zu Myokarditiden gesellen. So beobachtete in neuerer Zeit MACHOLD einen Fall, wo bei einem Soldaten im Anschlusse an eine Angina zuerst eine Extrasystolie, später ein Ekg. mit verkürztem PQ und verbreitertem QRS vorkam. Nach Tonsillektomie gehen die Abweichungen in 10 Tagen zurück; als deren Ursache ist also eine tonsillogene Infektion anzusehen.

In unserem Material haben wir 6 Fälle von diesem Syndrom beobachtet, von denen wir 2 wegen ihrer interessanten Züge kurz erwähnen.

1. Z. K., 3 Wochen alt; 2. Kind. Sein Bruder lebt, gesund. Regelrechte Geburt. Geburtsgewicht 3350 g. Brustmilchernährung. Von der Geburt an eine Geschwulst in der Größe von einer Nuß unter der Zunge. Die Geschwulst beginnt in den letzten Tagen zu wachsen. Die Atmung wird schnarchend. Aufnahme: 30. 3. 40. Diagnose: Ranula. Stridor insp. cong.

*Status praesens:* Mittelmäßig entwickelter und ernährter Säugling. Unter der Zunge eine Ranula. *Herz:* reine Herztöne. Röntgenaufnahme: kugelförmiges Herz.

*Ekg.:* Abb. 15.

*Verlauf:* Die polycystische Ranula entleert sich nach Incision langsam und wird kleiner. Befriedigende Entwicklung. Bei den monatlichen Kontroll-Ekg. ist das Bild kaum ver-

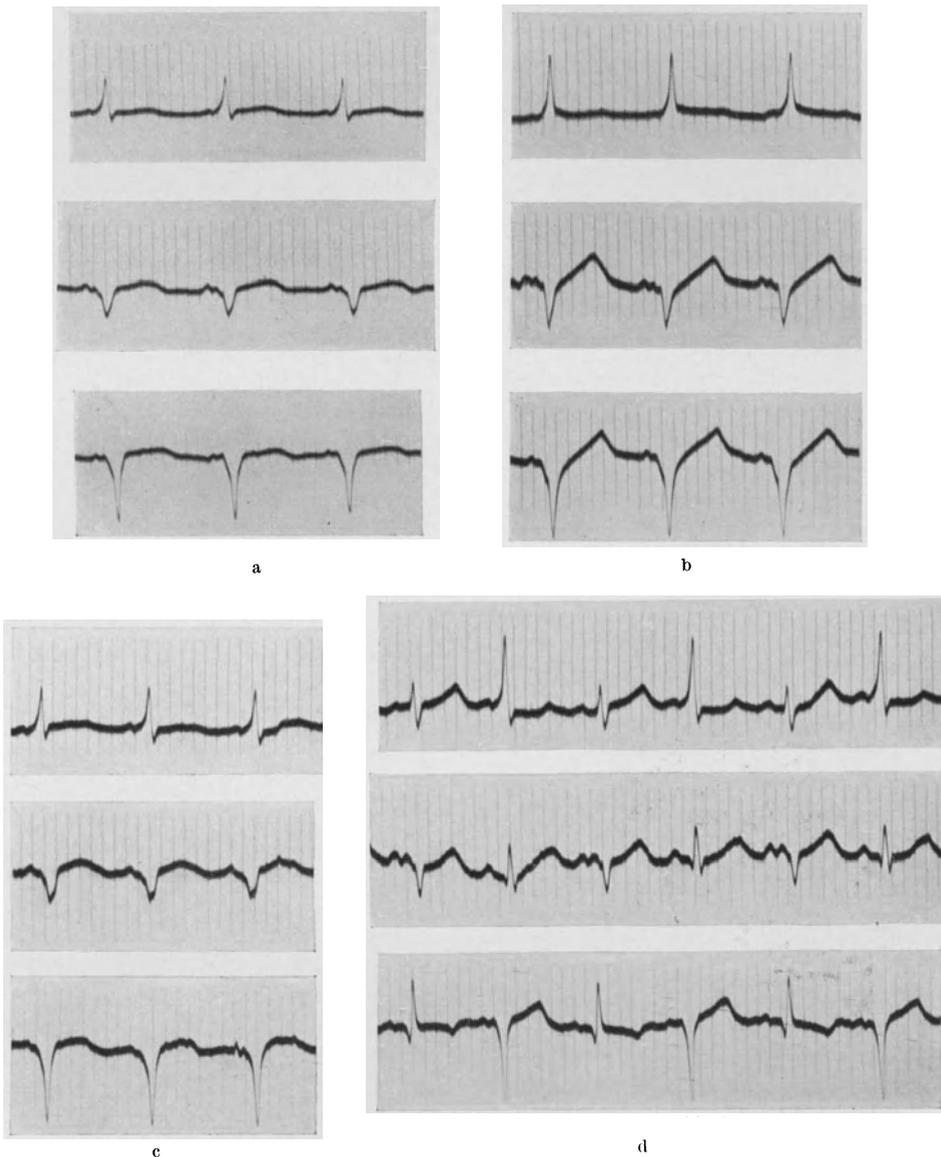


Abb. 15. Zoltán K. *Diagnose:* Ranula. Ekg. mit verkürztem PQ und verbreitertem QRS. a) 3 Wochen alt, b) 5 Wochen alt, c) 2 Monate alt, d) 6 Monate alt. Wechselnd normale und anormale Komplexe.

ändert, nur die Aufnahme vom 18. 10. zeigt einen ständigen Wechsel zwischen normalen und anormalen Komplexen auf.

*Epikrise:* Bei einem Neugeborenen konnten wir außer einer Ranula und Stridor insp. congenitus auch ein abnormes Ekg. finden. Es ist wahrscheinlich, daß hier eine kongenitale Anomalie des Reizleitungssystems vorhanden ist.

2. S. K., 6 Jahre alt. Einziges Kind. Vor 4 Jahren Pertussis; sonst keine Krankheiten. Vor 5 Tagen Durchfall, täglich 10—15 blutig-eitrige Stühle. Trotz Behandlung keine Besserung. Schläfrig. Aufnahme: 17. 8. 39. Diagnose: Toxische Dysenterie.

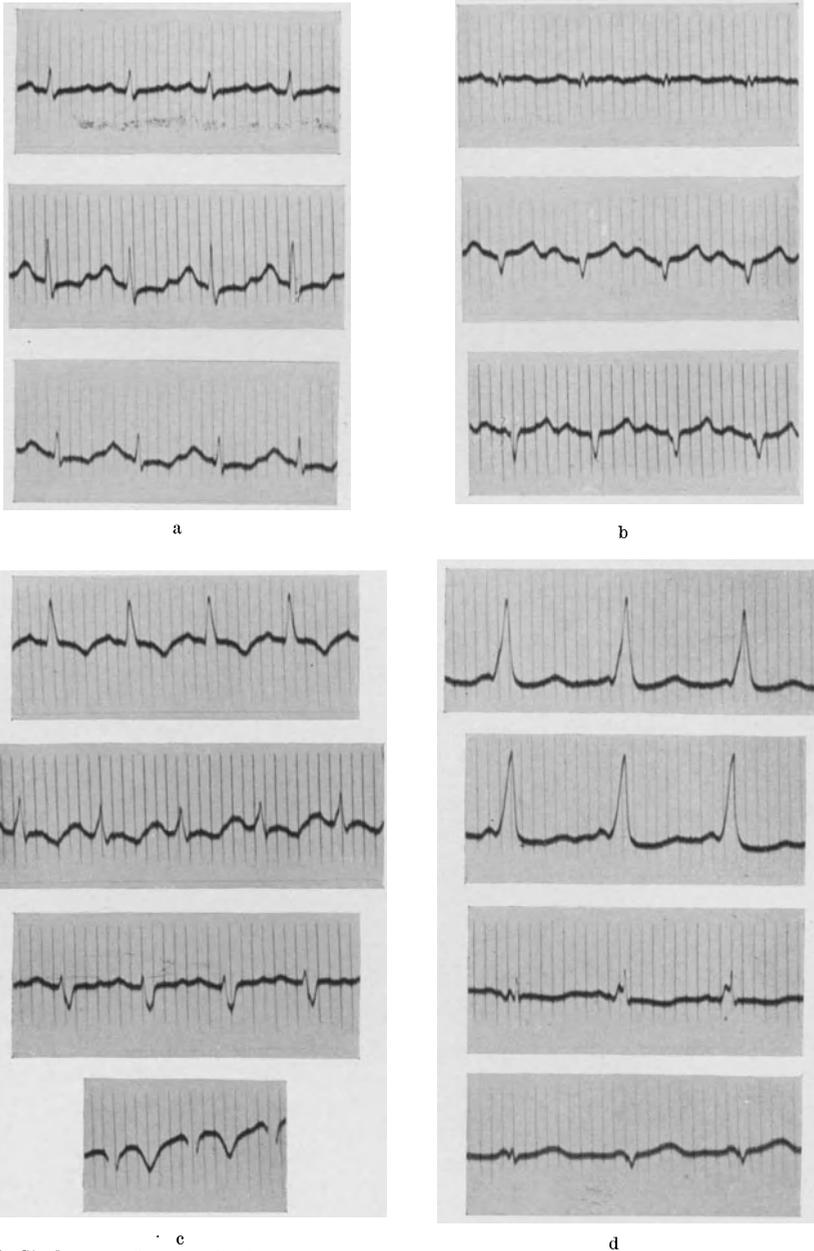


Abb. 16. Stephan K., 6 Jahre alt. *Diagnose:* Dysenterie. a) Myokardschädigung. b) Passives Überwiegen. c) Myokardschädigung, Coronar-T. d) Ekg. mit verkürztem PQ und verbreitertem QRS.

*Status praesens:* Mittelmäßig entwickelter, abgemagerter Knabe, in schwerem Zustand. Matt, schläfrig, starrer Blick. Mildere meningeale Symptome. Dumpfe Herztöne. Puls kaum fühlbar. Blutdruck 85/45 mm Hg. Im Stuhle: Y- und FLEXNERSche Bacillen.

*Ekg.*: Abb. 16 a.

*Verlauf*: Trotz energischer Therapie allmählich Verschlechterung. *Ekg.*: Abb. 16 b. Stühle noch immer eitrig. Am 10. Tage des klinischen Aufenthaltes tiefe Sensoriumstörung, bald Exzitation (Liquor o. B.), Herztöne kaum hörbar, Blutdruck sinkt auf 75 mm Hg. *Ekg.*: Abb. 16 c. Die Eltern bringen das Kind wegen seines schweren Zustandes wider unseren Rat nach Hause. — Zu Hause befindet es sich 1 Woche hindurch in elendem Zustand, schläft fast immer, keine Nahrungsaufnahme. Nach 1 Woche langsame Besserung.

*Kontrolluntersuchung*: 18. 10. 39. Gesund ohne Beschwerden. *Ekg.*: Abb. 16 d. Nach Atropin und Adrenalin keine Änderung.

*Epikrise*: Bei einem Kinde im Verlauf einer toxischen Dysenterie schwere Myokarditis, nach der Heilung abnormes Ekg. Seine Entstehung ist zweifellos auf Myokarditis zurückzuführen.

Bei dem 1. Fall also, bei einem 3 Wochen alten Säugling, können wir das Ekg.-Syndrom wegen der vorhandenen Ranula wahrscheinlich mit einer Entwicklungsanomalie erklären (obwohl auch Vaguskompression vorliegen konnte), beim anderen Fall entwickelte es sich vor unseren Augen. Es ist also bewiesen, daß die Pathogenese des Syndroms keine einheitliche ist.

Die Tatsache, daß das Syndrom sich in unserem Material in 4 Fällen im Anschluß an akute Infektionskrankheiten (Pneumonie, Dysenterie, Typhus, Diphtherie) ausbildete, gibt uns Anlaß, bei der Prognose vorsichtig zu sein; dies ist um so mehr berechtigt, als diese eigentümliche Kurvenform nicht bei Säuglingen, sondern bei älteren Kindern und Jugendlichen am häufigsten vorkommt, in einem Alter also, in welchem das Herz schon vielen Schädigungen ausgesetzt war.

Wir hatten Gelegenheit, den einen Fall 4 Jahre hindurch zu beobachten; der Knabe entwickelte sich gut, hatte keine Herzbeschwerden, seine Arbeitsleistung war vollkommen. Wir konnten aber über der Herzspitze immer ein ziemlich rauhes systolisches Geräusch hören, und auch das Röntgenbild zeigt ein kugelförmig gestaltetes Herz: Hinweis darauf, daß doch kein Normalherz vorliegt.

### III. Die Elektrokardiographie im Säuglingsalter.

#### 1. Einleitung.

Als wir unser aus mehreren tausend Säuglings-Ekg. bestehendes Material durchsahen, hatten wir immer wieder den Eindruck, daß die Säuglinge elektrokardiographie ziemlich eintönig, symptomarm ist. Bei verschiedenen schwereren Krankheiten zeigen die Ekg.-Kurven keine größeren Abweichungen, auch Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen kommen selten vor. Diese Eintönigkeit wird noch auffallender, wenn wir die Säuglings-Ekg. mit den Kinder-Ekg. vergleichen. Wahrscheinlich erklärt diese scheinbare Symptomarmut, warum die Säuglinge elektrokardiographie noch immer ein ziemlich wenig durchforschtes Gebiet darstellt.

Diese Eintönigkeit der einzelnen Kurven kann besonders auf ein an das Erwachsenen-Ekg.-Material gewöhnte Auge befremdlich wirken. Der fast immer vorhandene Rechtstyp, welcher doch keine Bedeutung hat, das häufig tiefe  $S_I$ ,  $S_{II}$ ,  $Q_{II}$ — $Q_{III}$ , Spannungsschwäche, welche man nicht bewerten kann, die fast immer sichtbare Tachykardie, das Fehlen von größeren Abweichungen, von markanten Symptomen geben bei oberflächlicher Betrachtung den Anschein,

als wäre die Säuglingselektrokardiographie unfruchtbar. Daß es nicht so ist, wird durch folgende Abschnitte bewiesen.

Die Eintönigkeit der Säuglingselektrokardiographie kann man auf mehrere Faktoren zurückführen. Alle jene Krankheiten, die im Kindesalter am häufigsten zu auffallenden Ekg.-Abweichungen führen, z. B. rheumatisches Fieber, Diphtherie, Scharlach, Typhus, kommen im Säuglingsalter entweder gar nicht oder nur in wesentlich milderer Form vor.

Vielleicht noch wichtiger sind endogene Faktoren. Der Säugling ist, wie gut bekannt, kein Erwachsener in Miniatur, sondern weicht besonders durch die Verschiedenheit seines Stoffwechsels, in seinen sämtlichen Eigenschaften, stark von den Erwachsenen ab. Man kann bei den einzelnen Krankheiten wahrnehmen, daß er verschiedenartigen exogenen Schädigungen gegenüber auf ganz andere Weise als ein Erwachsener oder ein Kind reagiert. Die äußeren Einwirkungen und Noxen können viel eher zum Zusammenbruch des Stoffwechsels und durch diesen zum Tode des Individuums führen als im späteren Alter; so bleibt keine Zeit zur Entwicklung tiefgreifender Veränderungen im Herzmuskel. Vielleicht ist eben dieser relativ frühzeitig entstehende Stoffwechselverfall die Ursache dafür, daß man im Säuglingsalter bei Schwerkranken außer der immer vorhandenen Tachykardie höchstens Coronarkreislaufstörungen wahrnehmen kann, welche durch ST-Erhebungen angezeigt werden.

Coronarkreislaufstörungen können sich auch im Neugeborenenalter im erweiterten Sinne (v. Duzár), also in den ersten 6—8 Lebenswochen leicht entwickeln; wir haben deshalb nach unseren früheren Untersuchungen in dieser Altersperiode eine besondere Neigung dazu angenommen. Es wäre auch möglich, daß — wie es v. Kiss annimmt — die zur Vorhoffropfung führende zunehmende Schlagfrequenz allein zur Verschlechterung der Blutversorgung des Herzens führt, wenigstens im Falle infektiös-toxischer Schädigungen. Es scheint doch am wahrscheinlichsten, daß die im Säuglingsalter leicht zustande kommende endogene Toxikose, die Anhäufung der intermediären Stoffwechselprodukte durch einen vorläufig noch unbekanntem Mechanismus zur Coronarinsuffizienz führt. Es ist allerdings auffallend, daß in der aus verschiedenen Gründen entstandenen Toxikose Coronarkreislaufstörungen, ST-Erhebungen sehr häufig zu beobachten sind.

Größere Abweichungen befinden sich im Säuglingsalter nur bei angeborenen Herzfehlern. Wer sich aber viel mit Säuglings-Ekg. abgibt, erlernt auch die feineren Abweichungen zu bewerten. Eben deshalb, wenn irgendwo, so muß man in der Säuglingselektrokardiographie die Möglichkeiten der Ekg.-Reihenuntersuchungen ausnützen, damit man die sonst kaum bedeutenden feineren Veränderungen, die geringfügigeren ST- und T-Abweichungen richtig verwerten kann.

Die Elektrokardiographie beansprucht ein Spezialstudium; nur nach längerer Übung kann man sie beherrschen. Die Säuglingselektrokardiographie beansprucht noch mehr, sie fordert, daß derjenige, der sich mit ihr beschäftigt, ein kundiger, erfahrener Kinderarzt sei. Das erklärt auch die Tatsache, daß die früheren Mitteilungen so viele Dissonanzen, irrtümliche Deutungen enthielten, als der Befund durch ausschließlich mit Erwachsenen sich beschäftigenden Spezialisten erhoben wurde. Ein gut ausgebildeter Pädiater wird mittels der gemeinsamen

Betrachtung des klinischen Bildes und des Ekg. mehrere feinere Symptome auffinden, und so wird uns die Elektrokardiographie in der Diagnostik, Prognose, aber auch in der Therapie einen großen Nutzen bringen.

Die Säuglingselektrokardiographie ist noch ein sehr junger Zweig; deshalb sind auch die Ergebnisse dürftig; nur wenige Krankheitsbilder kennen wir in Hinblick auf das Ekg. gut; deshalb umfaßt unser Wissen nur einige kurze Abschnitte.

## 2. Die transitorische Kreislaufschwäche der Neugeborenen.

Wie bei allen raschen Umwandlungen, so können auch beim schnellen Übergang vom fetalen zum extrauterinen Leben verschiedene Unregelmäßigkeiten, funktionelle Störungen entstehen. Von diesen sind folgende schon seit langem bekannt: die initiale Gewichtsabnahme, das transitorische Fieber, das Erythem und die Desquamation der Haut und Schleimhäute, die Neugeborenenalbuminurie, der Harnsäureinfarkt, die Neugeborenenacidose sowie der Icterus neonatorum. Man rechnet auch die noch keinen Sondernamen führenden, aber in den ersten Lebenstagen mit den vorigen in beinahe gleicher Häufigkeit vorkommenden Atmungs-, Wärmeregulierungs- und Verdauungsstörungen mäßigen Grades dazu. Allgemein kann man behaupten, daß sämtliche Organfunktionen des Neugeborenen ausnahmslos eine mehr oder weniger ausgesprochene, vorübergehende Funktionsschwäche, Funktionsstörung aufweisen, so wurde in neuester Zeit auch über einen transitorischen Hypoparathyreoidismus gesprochen (BAKWIN). Man kann auch seitens des Kreislaufes vorübergehende, einigen scharf beobachtenden Klinikern schon seit langem bekannte Störungen beobachten.

Nach ESCH treten öfters nach dem Einsetzen des postfetalen Kreislaufes geringere Zirkulationsstörungen auf, welche sich klinisch durch geringe Ödeme an Händen und Fußrücken offenbaren. Auch LANGSTEIN erwähnte, daß viele Neugeborene unmittelbar nach der Geburt eine deutliche Cyanose der Hände, Füße und Lippen aufweisen. Es ist seit langem bekannt — in der neuesten Zeit betont es auch ABRAHAM —, daß man an gesunden Neugeborenen über der Spitze oft ein systolisches Geräusch hören kann. Diese Geräusche bedeuten keine organischen Veränderungen; sie gehen in den nächsten Wochen zurück. FEER beobachtete Herzdilatation bei angeborener Struma, aber er vertrat überdies die Ansicht, daß rückbildungsfähige Herzdilatationen auch bei normalen Neugeborenen zustande kommen können. CATEL, LIEBE haben nach der Geburt in den ersten Lebenstagen Cyanose, Stauungsbronchitis, Hautblutungen und auch eine röntgenologisch nachweisbare Dilatation bemerkt. FRICK betonte ausdrücklich, daß die Geburt ziemlich oft zu Kreislaufstörungen der Neugeborenen führen kann. Es kommt manchmal zu schwerer Insuffizienz, hochgradiger Cyanose, Dyspnoe und Leberschwellung. Ähnliche aber leichtere Erscheinungen sieht man noch häufiger.

Es ist weiter bekannt, daß in den ersten Lebenstagen auch der Blutdruck sehr niedrig ist, später um 40—60 mm Hg schwankt, aber schon in den ersten Lebenswochen Werte von 70—80 mm Hg erreicht. Die auffallend niedrigen Werte des Blutdrucks laufen mit den Ekg.-Abweichungen der ersten Lebensstage parallel, und es liegt wahrscheinlich ein inniger Zusammenhang zwischen beiden vor, bzw. sie sind auf derselben Grundlage entstanden.

Bei Neugeborenen konnte SMITH in den ersten Lebenstagen eine ausgesprochene Dilatation der rechten Herzhälfte auch röntgenologisch nachweisen.

Nach dem Resultate unserer an Früh- und Neugeborenen ausgeführten Untersuchungen konnten wir in den ersten Lebenstagen außer den schon früher beschriebenen seltener vorkommenden Extrasystolen in einem Drittel der Fälle solche Ekg.-Abweichungen beobachten, welche bei gesunden Individuen weder im späteren Säuglingsalter noch bei Erwachsenen unter physiologischen Umständen vorzukommen pflegen. Solche Ekg.-Abweichungen sind: ST-Senkung, fehlendes oder negatives T in mindestens 2 Ableitungen, gröbere Verknötung

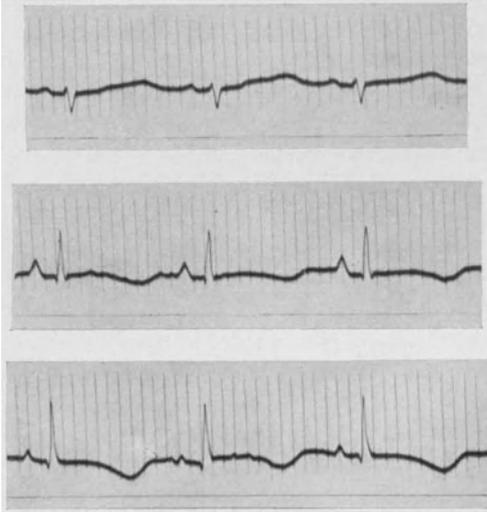


Abb. 17. Peter L., 2 Tage alt. Gesunder Neugeborener. Geburtsgewicht 3000 g. QT stark verlängert (+0,12 Sekunden),  $T_{II-III}$  negativ.

des QRS, ausgesprochene QT-Verlängerung (Abb. 17). Außer diesen waren noch feinere, nur in der Abl. III sichtbare Abweichungen auffallend häufig zu beobachten. Die beschriebenen Ekg.-Veränderungen sprechen für das Vorhandensein einer Myokardläsion.

Das Neugeborenen-Ekg. weist noch 2 charakteristische Abweichungen auf: die ziemlich ausgesprochene relative Bradykardie, welche auf eine während der Geburt entstandene intrakranielle Druckerhöhung ausgelöste zentrale Vagus-erregung zurückzuführen ist, ferner die auf Vorhofdilatation hinweisende auffallend hohe P-Zacke.

Die Vereinigung der durch objektive Untersuchungsmethoden gewonnenen Resultate ergibt, daß das Ekg. im Neugeborenenalter in den ersten Lebenstagen häufig auf Myokardschädigung hinweisende Symptome, das Röntgenbild eine Dilatation der rechten Herzhälfte, die Blutdruckmessung sehr niedrige Werte aufweisen. Auf Grund dessen kann man mit Recht von einer transitorischen Kreislaufschwäche der Neugeborenen sprechen, deren ausgesprochenere klinische Symptome schon seit langem bekannt waren.

Die Vereinigung der durch objektive Untersuchungsmethoden ge-

wonnenen Resultate ergibt, daß das Ekg. im Neugeborenenalter in den ersten Lebenstagen häufig auf Myokardschädigung hinweisende Symptome, das Röntgenbild eine Dilatation der rechten Herzhälfte, die Blutdruckmessung sehr niedrige Werte aufweisen. Auf Grund dessen kann man mit Recht von einer transitorischen Kreislaufschwäche der Neugeborenen sprechen, deren ausgesprochenere klinische Symptome schon seit langem bekannt waren.

Die transitorische Kreislaufschwäche der Neugeborenen hat eine ähnliche Bedeutung und gehört zu der Gruppe der anderen vorübergehenden physiologischen Funktionsstörungen der Neugeborenenperiode wie der Icterus neonatorum usw. Eine jede der vorübergehenden Funktionsschwächen ist auf die rasche Umschaltung vom fetalen zum extrauterinen Leben zurückzuführen.

Im Zustandekommen der transitorischen Kreislaufschwäche der Neugeborenen spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Ein Teil dieser entfaltet sich während der Geburt, ein anderer Teil nach der Geburt. Während der Geburt wird infolge der Uteruskontraktionen der periphere Widerstand in dem fetalen Kreislauf stark gesteigert, das Blut wird aus der Placenta (LEFF), aber auch aus den parenchymatösen Organen in das fetale Gefäßsystem gepreßt, die zirkulierende Blutmenge wird erhöht. Der Erfolg ist: Herzdilatation, Stauung. Durch die

Uteruskontraktionen leidet aber auch der utero-placentare Kreislauf, die O<sub>2</sub>-Aufnahme vermindert sich, der CO<sub>2</sub>-Gehalt des fetalen Blutes nimmt zu. Demzufolge wird teils die Ernährung des fetalen Herzens verschlechtert, teils durch die erhöhte CO<sub>2</sub>-Tension entstandene Erregung des Vasomotorenzentrums eine Vasokonstriktion hervorgerufen. Die Blutdruckerhöhung hat also eine weitere Steigerung des Widerstandes und der Stauung zur Folge. Die auf den Kopf ausgeübte starke Kompression führt zur intrakraniellen Druckerhöhung, diese zur Vaguserregung. Das Resultat: eine in Anbetracht der Herzarbeit ungünstige Bradykardie, ferner die Verengung der Coronarien (ASCHENBRENNER-BODECHTEL), welche die eigene Blutversorgung des Herzens weiter verschlechtert.

Nach der Geburt wird das Herz noch weiter belastet. Die rechte Herzhälfte leistet infolge der raschen Einschaltung des pulmonalen Kreislaufes, die linke Herzhälfte infolge der jetzt ihr allein zukommenden Weiterbeförderung der relativ größeren Menge des visköseren Blutes eine gesteigerte Arbeit. Verschiedenen Kompensationsmechanismen, ferner der Kraft des fetalen Herzens ist es zu verdanken, daß Symptome der Erschöpfung klinisch nur so selten nachweisbar sind; das Ekg. jedoch zeigt häufig pathologische Züge.

### 3. Die Neugeborenentetanie.

Im Jahre 1913 berichtete KEHRER als erster über 6 Fälle von „Neugeborenentetanie“. Die Mitteilung fand keinen größeren Anklang, bis in Amerika in den letzten Jahrzehnten eine Reihe von Berichten erschien, die das dort häufige Vorkommen dieser Tetanieform bewiesen (Literatur s. bei BAKWIN). v. REUSS, BAAR verneinen es, daß ein Zusammenhang zwischen der Neugeborenentetanie und der rachitogenen Tetanie bestehe; sie halten es für wahrscheinlicher, daß die Übererregbarkeit die Folge einer geburtstraumatischen Schädigung des Zentralnervensystems sei und nur selten vorkomme.

Nach BAKWIN ist im Neugeborenenalter ein transitorischer Hypoparathyreoidismus vorhanden, welcher ebenso wie die initiale Gewichtsabnahme, der Icterus neonatorum usw. in die Gruppe der vorübergehenden Funktionsschwächen gehört. Diese wurde durch die nach der Geburt häufig entstandene Abnahme des Serumkalkspiegels, den erniedrigten P-Gehalt des Harnes bewiesen, sie ist aber unabhängig von einer D-Avitaminose, weil man sie mit D-Vitamin nicht heilen kann. BAKWIN erwähnt noch als zweite Möglichkeit die Phosphatstauung, welche entweder auf endogenem Wege oder infolge der zu früh gegebenen Kuhmilchbeikost zustande kommen könnte.

In der neuesten Zeit berichtete WILLI aus Zürich über 13 Fälle von Neugeborenen-spasmophilie. Er konnte also nachweisen, daß dieses Krankheitsbild auch in Europa nicht zu den Seltenheiten gehört. WILLI teilte seine Fälle in 3 Gruppen ein: 1. latente, 2. manifeste Spasmophilien, 3. durch schwere cerebrale Schädigungen komplizierte Spasmophilien. Er konnte bei seinen Fällen stärkere Erniedrigung des Serumkalkes, gesteigerte Reflex- und elektrische Erregbarkeit, manchmal Carpopedalspasmen, auffallende Schreckhaftigkeit und Unruhe der Neugeborenen, meckerndes, krampfartiges Schreien, mehr oder weniger ausgeprägte Cyanose, grobschlägigen Schütteltremor der Hände und Füße, Zuckungen, Krämpfe, Hypertonie beobachten. Die Neugeborenentetanie kommt besonders bei Frühgeburt oder schwerer Geburt vor; die Symptome

treten in einigen Stunden nach der Geburt auf, ihren Höhepunkt erreichen sie an dem 1. oder 2. Tag, verschwinden aber bald spontan. Charakteristisch ist die Abnahme des Serunkalks, welche aber auch bei spasmophiliefreien Frühgeburten und bei normalen Neugeborenen vorkommen kann. WILLI meint deshalb, daß durch die Geburt die Regulation des Kalkstoffwechsels vorübergehend gestört wird, aber er konnte keine Anhaltspunkte für eine Epithelkörpercheninsuffizienz finden.

Leider liegen bei Neugeborenentetanie noch keine Ekg.-Untersuchungen vor. Wir haben in unserem Früh- und Neugeborenenmaterial öfters eine sehr ausgeprägte Verlängerung der QT-Strecke gesehen. Durch weitere Untersuchungen muß es aber geklärt werden, ob ein Zusammenhang zwischen der QT-Verlängerung und Hypocalcämie der ersten Lebenstage besteht.

#### 4. Das Ekg. bei geburtstraumatischen intrakraniellen Blutungen.

Bei den geburtstraumatischen intrakraniellen Blutungen weisen schon die klinischen Symptome auf eine zunehmende Schädigung des Kreislaufes hin.

Fast immer besteht eine Cyanose, der Puls schlägt zunächst befriedigend, verschlechtert sich aber bald, und infolge der Lähmung der lebenswichtigen Zentren tritt der Tod ein.

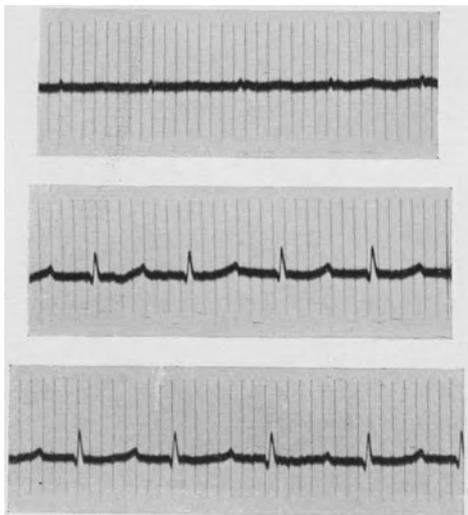


Abb. 18. Julius Cs., 10 Tage alt. *Diagnose:* Cephalhaematoma int. PQ. verlängert (0,20 Sekunden).

Das Ekg. ist nach unseren Untersuchungen in solchen Fällen fast immer pathologisch. So kann man Bradykardie, PQ- und QT-Verlängerung (Abb. 18), auffallend hohe und breite P-Zacke und andere Veränderungen finden, welche parallel mit der Verschlechterung der klinischen Symptome immer ausgeprägter werden und auf eine zunehmende Myokardschädigung und Coronarinsuffizienz hinweisen. Diese Veränderungen kann man am besten bei Ekg.-Reihenuntersuchungen bemerken. Die schwereren pathologischen Ekg.-Veränderungen können die Diagnose der intrakraniellen

Blutung auch dann stützen, wenn diese durch die klinischen Symptome allein nicht mit voller Bestimmtheit zu stellen ist.

#### 5. Das Ekg. beim Säuglingsekzem.

Plötzliche, unerwartete Todesfälle kommen im Säuglingsalter besonders bei Tetanie und Ekzem vor. Die Meinungen über den Ekzematod sind noch nicht einheitlich; es scheint aber sicher zu sein, daß die Hauptrolle im Zustandekommen des Ekzematodes dem Kreislauf zukommt. Bei völlig gesunden Kreislauforganen ist der Organismus viel leichter imstande, die aus irgendwelchen Gründen drohende Katastrophe zu vermeiden; der schon vorher geschädigte oder labile, in seinem Gleichgewicht gestörte Kreislauf wird eher zusammenbrechen.

Der Kreislauf der ekzemkranken Säuglinge weist sehr häufig Labilitäten auf, die auch durch klinische Symptome verraten werden. Unseren Untersuchungen nach liefert das Ekg. auch Beweise für die Labilität, aber manchmal auch für eine richtige Schädigung des Kreislaufes bei solchen Kindern.

Die eine Gruppe der Ekg.-Veränderungen spricht für einen erhöhten Vagustonus. So gibt es eine niedrigere Frequenz, breitere P-Zacken, tiefe  $Q_{III}$ - und hochpositive T-Zacken. Man kann sehr häufig P- und T-Anomalien (Abb. 19) sowie Abweichungen der  $ST_{III}$  sehen. Auch die respiratorische Arrhythmie und die respiratorischen Typenveränderungen sind viel häufiger und ausgeprägter als bei normalen Säuglingen.

Manchmal kommen aber schon als pathologisch zu betrachtende Ekg.-Veränderungen vor, hauptsächlich ST- und T-Abweichungen in 2 Ableitungen, evtl.

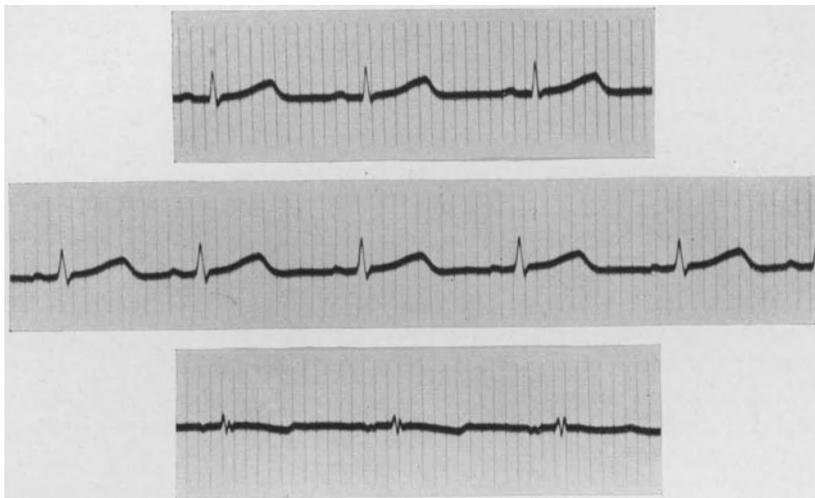


Abb. 19. Eva N., 1 Jahr alt. *Diagnose:* Ekzem. P-Formveränderungen in Abl. II und III.

coronares T, welche schon auf das Bestehen einer Myokardschädigung hinweisen. Bei diesen Fällen konnten wir auch klinisch öfter Vasomotorenlabilität, Störungen der Gefäßinnervation, manchmal auch leichtere oder schwerere Kollapse sehen, ein Zeichen, daß hier tatsächlich eine Kreislaufschädigung vorliegt.

Die Ekg.-Veränderungen treten nur nach kürzerem oder längerem Bestehen der klinischen Ekzemescheinungen auf und bilden sich einige Wochen nach der völligen Heilung vollkommen zurück, sie sind also reversibel.

## 6. Das Ekg. bei Rachitis und Tetanie.

Während das Tetanie-Ekg. durch die in der letzten Zeit erschienenen Mitteilungen ziemlich gut umschrieben wurde, stehen uns über das Ekg. bei Rachitis nur negative Angaben zur Verfügung, so z. B. fand HOSHII bei rachitischen Säuglingen keine besonderen Veränderungen. Die anatomischen und pathologischen Angaben widersprechen dem aber einigermaßen. ABT hebt die Tatsache hervor, daß in den älteren Zeiten, als man noch sehr schwere Rachitisfälle antreffen konnte, häufig auch hochgradige Herzdilatationen vorzukommen

pflegten. Man erklärte sie teils durch die hochgradige Thoraxdeformität, teils durch die allgemeine Muskelhypotonie. Die Beobachtung von MEIXNER, der bei der Obduktion von 11 plötzlich verstorbenen, rachitischen Säuglingen vorwiegend eine sich auf die linke Herzhälfte beschränkende Herzdilatation gefunden hat, wurden oft zitiert. Über die bei Rachitis vorkommende Herzdilatation berichteten auch FINKELSTEIN, DOXIADES, die besonders die Hypertrophie des rechten Herzens beobachtet haben. PÜSCHEL hat bei einem 15 Monate alten Säugling eine rachitische Herzhypertrophie gefunden, welche sich in  $\frac{3}{4}$  Jahren zurückbildete. Auf dem Ekg. waren gehäufte Extrasystolen sichtbar.

In unserem Material konnten wir keine rachitische Herzvergrößerung finden; sie kommt aber ziemlich häufig bei Tetanie vor. Es ist wahrscheinlich, daß auch die von den früheren Autoren beobachteten Herzvergrößerungen auf Tetanie zurückzuführen sind (von 11 Fällen von MEIXNER waren bei 6 Eklampsien vorhanden).

Wir haben auf der Suche nach rachitischen Ekg.-Abweichungen zahlreiche Ekg. von rachitischen, aber von allen tetanischen Symptomen freien Säuglingen gefertigt. Nach den gewonnenen Resultaten können wir behaupten, daß es kein charakteristisches, rachitisches Ekg. gibt. Häufig kommen aber kurze, spitze T-Zacken vor, welche an die bei Tetanie vorkommenden T erinnern; dort aber sind sie mit QT-Verlängerung verbunden, die hier immer fehlt. Man kann ziemlich häufig auch feinere, aber doch auf eine milde Myokardschädigung hinweisende Symptome beobachten: abgeflachte T-Zacken, QT-Verlängerung von nichttetanischem Charakter, Doppelgipfligkeit der T-Zacke usw. Diesen nicht regelmäßig vorkommenden Veränderungen können wir keine spezifische Bedeutung zuschreiben, denn ähnliche feinere Ekg.-Abweichungen werden durch banale Infektionen (Grippe, Otitis, Colitis usw.) öfters verursacht, und diese kommen bei rachitischen Säuglingen infolge ihrer bekannten Dysergie sehr häufig vor.

Die tetanischen Ekg.-Veränderungen sind schon beständiger; deshalb kommt ihnen eine weit größere Bedeutung zu.

Die tetanischen Herzstörungen wurden zuerst von IBRAHIM bemerkt, der auch den bei solchen Fällen gelegentlich vorkommenden plötzlichen Tod als Herztod betrachtete. Er vermutete, daß bei diesen plötzlichen Herztodesfällen das Herz infolge einer Vaguserregung in Diastole stillsteht. Später berichteten WOLFF, IWABUCHI, SCHWENKE, FREI usw. über ähnliche, bei Tetanie plötzlich vorkommende Herzstörungen bzw. über Herztod. Obwohl laut IBRAHIM bei Tetanieherzen eher eine Bradykardie vorzukommen pflegt, konnte man angesichts der Beschreibungen von FINKELSTEIN, SCHWENKE, CORSDRESS leicht daran denken, daß bei Tetanie manchmal auch eine paroxysmale Tachykardie vorkommen kann. Diesbezügliche Literaturangaben stehen über Säuglingstetanie nicht zur Verfügung, nur PLÁ-FABREGAT erwähnt einen Erwachsenen, bei dem sich zu einer Tetanie eine paroxysmale Tachykardie gesellte.

Auch mittels Röntgenuntersuchung läßt sich bei Tetanie häufig eine Herzdilatation feststellen. REYHER hat in 4 Fällen hochgradige Herzdilatationen (in 2 Fällen auch durch Obduktion bestätigt) beobachtet.

Auch wir hatten einen interessanten und charakteristischen Fall. Ein 6 Monate alter Säugling wurde wegen großer Unruhe zu einem der Familie gut bekannten Internisten ge-

bracht. Er machte auch eine Röntgendurchleuchtung, und nachdem er eine hochgradige Herzdilatation konstatierte, schickte er das Kind mit der Diagnose „angeborener Herzfehler“ in unsere Klinik. Das Krankheitsbild erwies sich aber als eine Tetanie, die Herzdilatation ist nach einem intramuskulären  $D_2$ -Stoß in 3 Wochen zurückgegangen.

Über die bei Tetanie vorkommenden Ekg.-Veränderungen berichtete zuerst HECHT. Die kleine Anzahl der Fälle genügte aber nicht zur Feststellung charakteristischer Symptome. MORGENSTERN hielt beim Ekg. tetanischer Säuglinge neben der Vergrößerung jeder Zacke das steil ansteigende und spitze T für kennzeichnend. Nach SCHIFF ist für das Tetanie-Ekg. ein hohes, breites T charakteristisch; dies wurde von DOXIADES und VOLLMER mit dem Symptom der starken Verkürzung der Überleitungszeit ergänzt.

Eine neue Richtung gibt der Frage die weitere Entwicklung der Elektrokardiographie. In der amerikanischen Literatur lenkten CARTER und ANDRUS, WHITE und MUDD, später in der deutschen Literatur MARZAHN die Aufmerksamkeit auf das für Tetanie meist charakteristische Symptom der QT-Verlängerung. WICKSTRÖM hat bei postoperativer, SALVADEL, ASCHENBRENNER und BAMBERGER bei Säuglingstetanie dies bestätigt. Die These geriet in den Mittelpunkt regen Interesses; sie wird durch viele Mitteilungen bestätigt (HEGGLIN und HOLZMANN u. a. — Näheres im Abschnitt: Die QT-Dauer). CAMMANN hielt für Tetanie-Ekg. besonders kennzeichnend, daß die ST-Strecke ungewöhnlich lang, die T-Zacke verhältnismäßig hoch, steil ansteigend und ebenso steil abfallend ist. Die T-Zacke erscheint „als spitzer, nach unten offener Winkel auf verhältnismäßig kleiner Basis. Die Dauer der T-Schwankung ist dementsprechend kurz und auch *absolut verkürzt*“. Die Ursache der obigen T-Veränderung liegt nach CAMMANN außer in der Hypocalcämie in dem erhöhten Phosphatspiegel. Er fand, daß im Verlaufe der Heilung sich erst die T-Zacke und nachher der QT-Abstand normalisiert.

Außer den schon erwähnten Ekg.-Symptomen beobachtete GOLDSCHIEDER teils eine Verkürzung der Überleitungszeit, teils eine eigentümliche Formveränderung des P bei ein und demselben Patienten in zu verschiedenen Zeitpunkten gefertigten Ekg.-Aufnahmen. Die P-Zacken waren in der Abl. I und II niedrig und gespalten, in III negativ. In der Abl. I geht das P nahezu übergangslos in die QRS-Gruppe über. Die Überleitungszeit schwankte zwischen 0,05—0,075. Ebenfalls eine Verkürzung der PQ-Zeit hat auch MIGLIORI neben der Verlängerung der QT-Strecke beobachtet.

Die charakteristischen Ekg.-Symptome der Säuglingstetanie sind also: Verkürzung der Überleitungszeit, welche aber nicht beständig ist und manchmal auch mit Formveränderungen des P vorzukommen pflegt; ferner eine ausgesprochene Verlängerung der QT-Strecke, mit charakteristischem, zugespitztem T, welche das beständigste und nicht verkennbare, kennzeichnende Symptom bildet.

Früher bildete es den Gegenstand eines Streites, wie man die bei Komplikationen der Tetanie, z. B. mit einer Pneumonie manchmal vorkommenden, auf Myokardschädigungen hinweisenden Ekg.-Symptome zu beurteilen hat. Gehört die Myokardschädigung zu den kardinalen Symptomen der Tetanie oder nicht? Heute kann man diese Frage als entschieden betrachten. Das tetanische Ekg. wird nur durch die obigen Symptome gekennzeichnet; die Ur-

sache des Myokardschadens ist nicht die Tetanie, sondern die komplizierende Krankheit.

In unserem Material haben wir bei ungefähr 100 an rachitogener Tetanie erkrankten Säuglingen Ekg.-Reihenuntersuchungen ausgeführt. Unter den Symptomen erwies sich die QT-Verlängerung als die beständigste (in 100%), seltener kam eine — bloß in Abl. I beobachtbare — Verkürzung der Überleitungszeit vor, während wir P-Formveränderungen nur in 3 Fällen beobachtet haben.

Es ist auffallend, daß, während DOXIADES und VOLLMER in jedem Fall eine kürzere Überleitungszeit beobachteten, alle anderen Autoren, außer GOLDSCHIEDER, MIGLIORI und uns, eine Verkürzung vermißten. Die Erklärung liegt wahrscheinlich darin, daß, während DOXIADES und VOLLMER nur mit der Abl. I gearbeitet haben und so auch die PQ-Ausmessungen nur in dieser Ableitung verfertigen konnten, die anderen Autoren — nach den heute allgemein üblichen Regeln — die Messung der PQ-Zeiten nur in Abl. II ausführten. Bei der Tetanie aber ist der Unterschied zwischen den PQ-Zeiten der Abl. I und II oft größer als unter normalen Umständen (Abb. 20).

Im Falle von GOLDSCHIEDER, MIGLIORI vergesellschaftet sich die Verkürzung der Überleitungszeit mit einer Verkleinerung des P; dagegen verläuft nach DOXIADES und VOLLMER das P in solchen Fällen relativ träg und geht nahezu übergangslos in die QRS-Gruppe über.

In einem unserer Fälle mit P-Veränderungen war neben einer floriden Rachitis eine epidemische Meningitis, in einem anderen eine mit Eklampsie eingehende manifeste Tetanie vorhanden. In beiden Fällen konnten wir außer den P-Formveränderungen zeitweise auch eine 0,05 Sekunden vor dem QRS stehende negative P-Zacke beobachten. Unsere Fälle sind also als supranodaler atrioventrikulärer Rhythmus aufzufassen.

Das Zustandekommen des A.V.-Rhythmus ist entweder auf die Hypocalcämie oder auf eine infolge Hirndruckerhöhung entstandene zentrale Vaguserregung zurückzuführen.

Wir erwähnen, daß wir mehrmals Gelegenheit hatten, auch bei urämischem Koma ähnliche P-Veränderungen zu beobachten. Aber auch dort ist eine Hirndruckerhöhung neben Hypocalcämie vorhanden. Es läßt sich also nicht entscheiden, welcher der beiden Faktoren die Ursache ist.

Wir hatten aber Gelegenheit, auch einen Fall ohne Hirndruckerhöhung zu beobachten; dennoch kamen P-Veränderungen, bald A.V.-Rhythmus vor.

J. T., 3½ Monate alt. 4. Geburt. Die 3 Geschwister leben, sind gesund. Regelrechte Geburt. Brustmilchernährung. Das Kind entwickelte sich gut. Die Mutter erkrankt aber plötzlich mit Symptomen einer Magenperforation, wurde in die Chirurgische Klinik eingeliefert, so wurde das Kind zur Pflege in unsere Klinik geschickt. Bei der Aufnahme stellte es sich aber heraus, daß der Säugling an einer schweren floriden Rachitis leidet. Aufnahme 20. 6. 39.

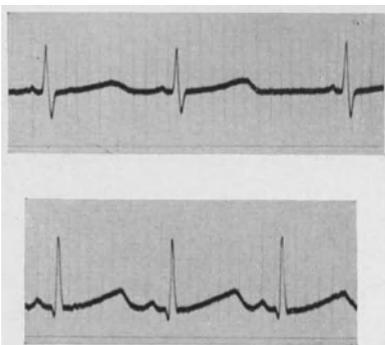


Abb. 20. Joseph H., 5 Monate alt. *Diagnose:* Rachitis, Tetanie. QT stark verlängert (+0,09 Sekunden),  $PQ_I$  0,08 Sekunden,  $PQ_{II}$  0,11 Sekunden.

*Status praesens:* Gut entwickelter und ernährter männlicher Säugling. Fontanellen eher eingesunken. An beiden Seiten Kraniotabes von der Größe von je einem Markstück, Schwellung der Rippenknorpel und der Epiphyse. Reine Herztöne. Peroneus +. Ekg.: Abb. 21 (S. 786).

22. 6. Röntgen: Floride Rachitis. Herzaufnahme: Mäßig verbreiteter Herzschatten. Elektrische Untersuchung: KÖZ. 4 mA. Serum-Ca: 8,2 mg%. — P: 7 mg%. — Therapie: 1 cem konz. D<sub>3</sub>-Vitamin i. m.

Nach 1 Monat in vollkommen geheiltem Zustand entlassen.

Der Fall beweist also zweifellos, daß bei Tetanie ein A.V.-Rhythmus auch ohne Hirndruckerhöhung entstehen kann.

Der bei der Tetanie zu beobachtende A.V.-Rhythmus, die weniger ausgeprägten P-Veränderungen, welche wahrscheinlich auf einen Coronarsinusrhythmus zurückzuführen sind, ferner die nur in der Abl. I sichtbare geringgradige Verkürzung der Überleitungszeit, welche ein Zeichen der Vorhofasynchronie ist, bilden die verschiedenen Stufen ein und desselben Prozesses. Ihre Entstehung ist wahrscheinlich nicht so sehr von der Vaguserregung, sondern von dem gleichen, noch nicht völlig geklärten Mechanismus bedingt, welcher auch die QT-Verlängerung verursacht; während die Funktionsänderung der Kammermuskulatur die QT-Verlängerung, die Funktionsänderung der Vorhofmuskulatur eine Vorhofasynchronie bzw. ein Abwärtsrücken des Reizursprunges verursacht.

Das Tetanie-Ekg. kehrt nach der Heilung der Grundkrankheit allmählich zur Norm zurück. In den 5 Fällen von CAMMANN veränderte sich 4mal zuerst die kurz dauernde, spitze T-Zacke, und erst dann wurde das QT verkürzt — in einem Fall aber umgekehrt, die QT-Verlängerung schwand zuerst, dann rundete sich die spitze T-Zacke ab.

In unserem Material kamen beide Formen der Rückbildung vor; weit häufiger ging aber in den dem intramuskulären D<sub>2</sub>- oder D<sub>3</sub>-Stoß folgenden 48—72 Stunden die QT-Verlängerung zurück, und nur viel später, evtl. nach 1—2 Wochen, nahm die spitze T-Zacke ihre gewohnte Form an. Wir halten deshalb diesen letzteren Vorgang für den häufigeren. Diese Ansicht gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn man bedenkt, daß bei Milchnährschaden, also bei beginnender, aber auch bei in Heilung begriffener Tetanie sehr häufig ein zugespitztes T vorkommt.

Hier möchte ich noch die Frage der D-Vitamin-Schädigungen kurz erwähnen.

AGDUHR und STENSTRÖM haben mit ihren Mitarbeitern bei Säuglingen wie bei verschiedenen Tierarten nachgewiesen, daß nach Einführung antirachitischer Mittel (Lebertran, D<sub>2</sub>-Präparate) eine Schädigung des Herzmuskels und dementsprechend auch Ekg.-Abweichungen (Verlängerung der Überleitungszeit und der QRS-Gruppe, Verzögerung der T-Zacke) eintreten. Von den Nachuntersuchern konnte UHSE keine Verlängerung der Überleitungszeit finden, doch hat auch er häufig Ekg.-Veränderungen, so verzögerten Ablauf, Knotenbildung und Einknickung der ST-Strecke, Doppelgipfligkeit des T, beobachtet.

Die Frage der D-Vitamin-Schädigung wird mit der Einführung der Stoßtherapie wieder aktuell; es kommt ihr eine große praktische Bedeutung zu. Die weiteren Nachuntersucher konnten aber weder mit Ekg. (KIELHORN und RÜBENHAGEN, KÜSTER) noch histologisch (SCHALLOCK) auf Myokardschädigung hinweisende Veränderungen finden.

Wir konnten in unserem Material nach D-Stoß auch keine auf Myokardschädigung hinweisende Ekg.-Abweichungen beobachten. Es ist am wahr-

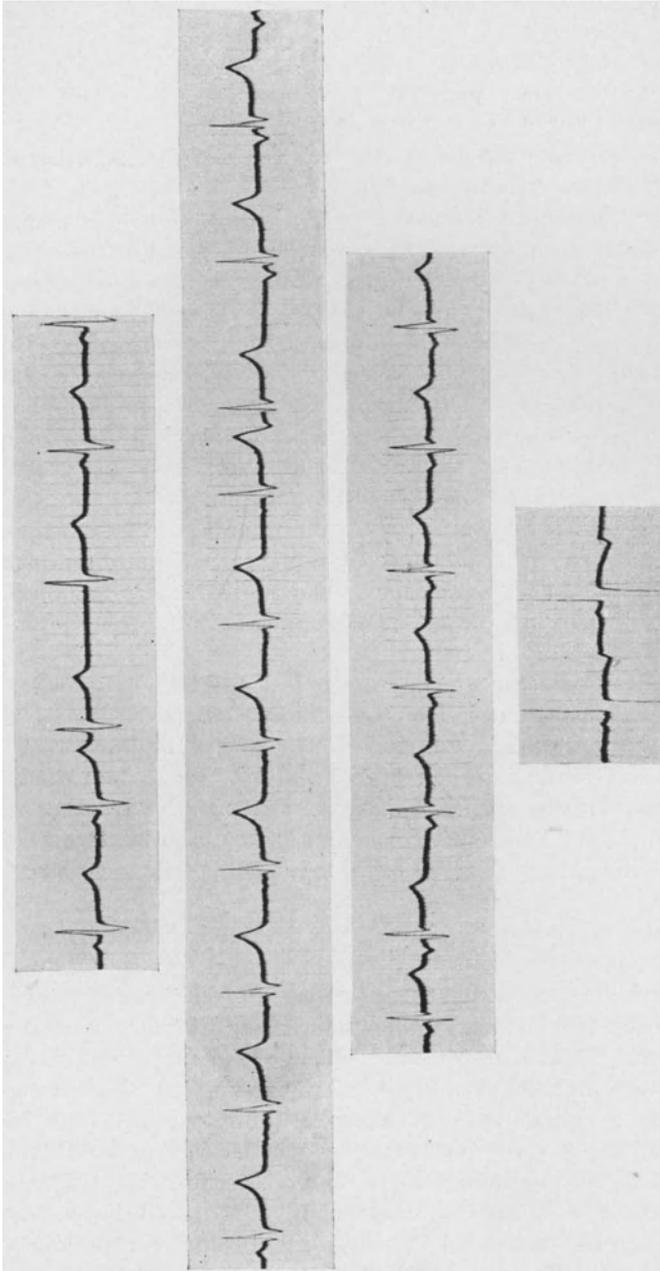


Abb. 21. Stephan T., 3 1/2 Monate alt. *Diagnose*: Rachitis, Tetanie.  
 a) In der Abb. II: Das positive P wird diphasisch, abgeflacht, später negativ, rückt näher dem QRS. Wandernder Schrittmacher, oberer Knotenrhythmus. Das Bild wird von vereinzelten Vorhof-Ekst. gestört. QT stark verlängert (+0,05 Sekunden).

scheinlichsten, daß UNSE die bei Rachitis ziemlich häufig vorkommenden ST-T-Veränderungen, welche aber von der Wirkung des D-Vitamins ganz unabhängig sind, auf das Vitamin D zurückführte.

### 7. Das Ekg. bei Pylorospasmus.

Eine eigentümliche Krankheit des jüngeren Säuglingsalters ist der Pylorospasmus. Die kardinalen Symptome dieses Krankheitsbildes: das Erbrechen und die Abmagerung stehen stark im Vordergrund, seitens des Herzens werden kaum Veränderungen beobachtet und erwartet. So ist es verständlich, daß Ekg.-Angaben beim Pylorospasmus bisher ganz fehlten. Desto interessanter waren die Feststellungen von LIMPER, der in neuester Zeit beim Pylorospasmus in mehr als 70% der Fälle eine ausgesprochene QT-Verlängerung auf dem Ekg. nachgewiesen hat sowie eine geringgradige QT-Verlängerung aber auch bei Speiern und bei Säuglingen mit neuropathischem Erbrechen feststellen konnte. Die QT-Verlängerung zeigt keinen Hypocalcämietyp, sondern ist auf eine Verbreiterung der T-Zacke zurückzuführen. Gleichzeitig konnte LIMPER auch Formveränderungen der T-Zacken nachweisen. Die QT-Verlängerung ging nach

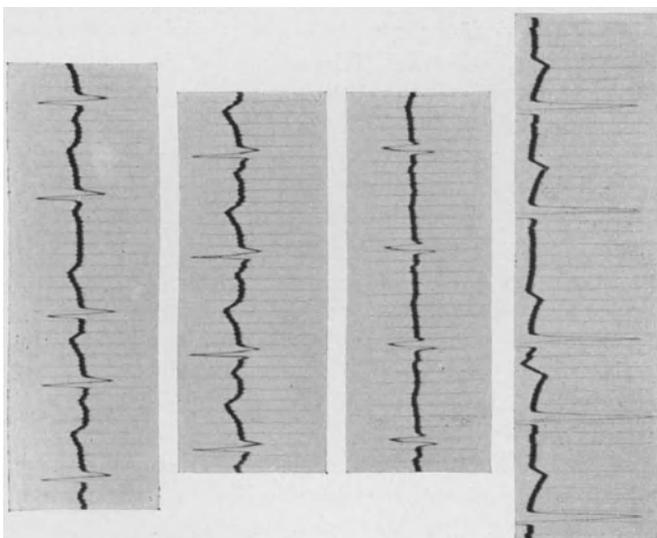


Abb. 21. Stephan T., 3 1/2 Monate alt. Diagnose: Rachitis, Tetanie.  
 b) Nach 3 Wochen: Sinusrhythmus. QT zeigt schon Normalwerte. In der Abb. I eine Vorhof-Ersyst.

Ausheilung der Krankheit wieder zurück, bei konservativer Behandlung in 15 Tagen, bei operierten Fällen tritt schon in den ersten Tagen unmittelbar nach der Operation eine vorübergehende Besserung ein) endgültig in 20 bis 30 Tagen. Die blutchemischen

Untersuchungen zeigten in Fällen der QT-Verlängerung immer normale Ca/P-Werte; somit wird der Entstehungsmechanismus dadurch nicht erklärt. Da ohne Zweifel ein Zusammenhang zwischen dem Spasmus der Pylorusmuskulatur und der Ekg.-Veränderung besteht, scheint es wahrscheinlich, daß die Vaguserregung evtl. auf reflektorischem Wege eine Verengung der Coronarien, dadurch eine Verlängerung der QT-Strecke und eine Abflachung der T-Zacke verursacht. Beim Pylorospasmus liegt also „eine verminderte Sauerstoffversorgung des Herzmuskels vor, die durch einen auf eine vegetative Störung zurückzuführenden Coronarspasmus hervorgerufen wird“.

Obwohl in unserem Material ebenso wie in ganz Ungarn der Pylorospasmus zu den seltener vorkommenden Krankheitsbildern gehört, hatten wir doch mehrere (6) Fälle beobachtet. In jedem Falle konnten wir die Verlängerung der QT-Strecke beobachten. Dieses Symptom scheint also so beständig zu sein, daß es im Zweifelsfall noch vor der Röntgenpassageuntersuchung als das schonendste Verfahren zu diagnostischen Zwecken zu empfehlen ist.

### 8. Das Ekg. bei Ernährungsstörungen des Säuglings.

Bei Ernährungsstörungen im Säuglingsalter kommen keine charakteristischen Ekg.-Abweichungen vor. Man kann solche auch nicht erwarten, da diese Krankheiten meistens auf feineren Störungen des Stoffwechsels beruhen, welche höchstens zu funktionellen Störungen des Gefäßsystems führen, während das Herz selbst intakt bleibt; es leidet nur beim katastrophalen Bild der alimentären Intoxikation oder nur in terminalem Zustand.

Bei Dystrophie und Atrophie kann man keine größeren Ekg.-Veränderungen finden. Nur in der Abl. III kommen als Zeichen einer feineren Störung in der Ernährung des Myokards häufiger als sonst die auch beim normalen Säugling zu beobachtenden Anomalien vor. Ausgesprochenere Veränderungen, wie die manchmal sichtbare QT-Verlängerung, T-Abflachung, Doppelgipfligkeit des T, hochpositives T, triphasischer Initialkomplex usw., sind schon auf komplizierende Infekte zurückzuführen. Bei hochgradiger Atrophie wird evtl. eine Bradykardie, PQ-Verlängerung, seltener eine QT-Verlängerung vorkommen, ebenso wie diese HECHT, DOXIADES bei Inanition gefunden hat. DOXIADES hat im Zustandekommen der manchmal bei Dekomposition vorkommenden Kreislaufstörungen dem Wasserverlust, der Veränderung der Myokardturgescenz eine größere Bedeutung zugeschrieben.

Bei Milchnährschäden dominieren die auf Störungen des Ca/P-Stoffwechsels, auf beginnende Tetanie hinweisenden Ekg.-Abweichungen. In solchen Fällen kommt öfters eine kurze, zugespitzte T-Zacke ohne eine QT-Verlängerung vor.

Am ausgesprochensten sind die Ekg.-Abweichungen bei der schweren, mit höherem Fieber einhergehenden Dyspepsie oder alimentären Intoxikation, wo neben der hochgradigen Tachykardie häufig (besonders bei *alimentärer* Intoxikation) auch Coronarkreislaufstörungen anzeigende Ekg.-Veränderungen entstehen können. Auch HECHT konnte bei Intoxikation oftmals eine Vorhoffropfung feststellen. Die Frage, ob im Zustandekommen der ST-Abweichungen bzw. der Coronarkreislaufstörungen nur die abnorme Frequenzsteigerung oder endogene Gifte, Abbauprodukte des Eiweißstoffwechsels eine größere Rolle spielen, ist noch nicht entschieden, letzteres scheint aber wahrscheinlicher.

### 9. Das Ekg. bei Grippe und Pneumonie.

Während eine milde Grippeinfektion selbst das Allgemeinbefinden kaum alteriert, führt eine schwere, besonders im Säuglingsalter, sehr häufig zu einer Bronchopneumonie. Die bei leichter und schwerer Grippe sowie bei Pneumonie beobachteten Veränderungen werden im folgenden gemeinsam besprochen.

Außer den bei der Grippe meist im Vordergrund stehenden, oft schweren peripherischen Kreislaufstörungen kann es auch zu einer toxischen Schädigung des Herzens kommen. Die auf die Schädigung des Kreislaufs hinweisenden Symptome können nicht nur im akuten Stadium der Krankheit, sondern auch in der Rekonvaleszenz zutage treten.

Die Grippe, besonders die sog. toxische Grippe, führt im Säuglingsalter sehr häufig zu schweren Kreislaufstörungen, welche oft auch das Leben kosten.

Über das Ekg. der Säuglingsgrippe bzw. -pneumonie wurde zuerst von HECHT berichtet, der auf dem Höhepunkt der Krankheit häufig eine ziemlich hochgradige Tachykardie beobachtete, welche aber die kritische Frequenz nicht er-

reichte. Von den Rhythmusstörungen hat er 2mal Esyst., in einem Fall bei einem 6 Wochen alten Säugling die Verlängerung der Überleitungszeit beobachtet. Interessant sind auch die Feststellungen von HECHT, nach welchen man bei höhergradiger Dyspnoe eine sehr ausgeprägte respiratorische Typenveränderung des Ekg. nachweisen kann.

Längere Zeit hindurch erschienen nur klinische Berichte über das Problem der Säuglingsgrippe und -pneumonie (LEBEDEV, SCHOTT, LUKÁCS und WALTNER, HUBERT); in diesen wurde bewiesen, daß im Verlauf der Grippe und auch später in der Rekonvaleszenz eine manchmal sehr starke Herzdilatation auftreten kann, welche aber nach einiger Zeit zurückgeht.

DRESSLER und KISS erwähnen den Fall eines 21 jährigen Studenten, in welchem 2 Wochen nach einer Grippe ein kompletter A.V.-Block, später Vorhof-Esyst., also Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen sowohl im Vorhof als auch in besonders ausgedehntem Maße innerhalb der Kammern auftraten. PARSONNET berichtet über einen sinuaurikulären Block im Anschluß an eine Grippe. GRAFF-TRAVELL-YAGER haben über ein größeres Erwachsenenmaterial berichtet. Nach ihnen kommen Ekg.-Veränderungen bei Pneumonie nicht so häufig als bei rheumatischem Fieber und bei Diphtherie vor, doch konnten sie solche in 25% auffinden. Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen waren in 10%, T-Abweichungen in 2,4% vorhanden. Eine langdauernde Tachykardie sowie Vorhof-Esyst. hielten sie prognostisch für ungünstig. MASTER-ROMANOFF-JAFFE berichteten auch über Erwachsene. Sie haben bei Pneumonie eine Verlängerung der PQ-Zeit in 35%, T-Negativität in 2 Ableitungen in 20%, Esyst. in 5% beobachtet. Nach QUINCKE sind Ekg.-Abweichungen besonders in der Rekonvaleszenz nachweisbar. Am häufigsten kommen PQ-Verlängerung und T-Abweichungen vor, ferner ist in Abl. III ein höheres und breiteres P häufig zu beobachten, welches in hochfieberhaften Tagen auftritt, bald wieder verschwindet und als toxische Schädigung der Reizausbreitung in den Vorhöfen anzusehen ist. TELLMANN beobachtete im Anschluß an eine Grippe einen A.V.-Block und ADAMS-STOKESSsche Anfälle. EGEDY fand, daß unter 100 Grippekranken 27 Herzbeschwerden hatten, unter diesen waren 21 mal Ekg.-Abweichungen nachweisbar. Er sah sehr verschiedenartige Reizbildungs- und Leitungsstörungen, ST- und T-Abweichungen. Er betonte, daß, während durch die Diphtherie vorwiegend das Myokard, durch rheumatisches Fieber das Endokard betroffen wird, die Grippe hauptsächlich das Gefäßsystem und die Reizleitungsbahn schädigt. Nach LUKOMSKI kommen bei Pneumonien Rhythmusstörungen selten vor, die häufigste Veränderung ist die Tachykardie. KAHLSTORF hat nur selten Myokardschädigungen beobachtet.

ABT und VINNECOUR gaben ihre bei der Säuglings- und Kinderpneumonie ausgeführten Untersuchungen bekannt. In der Fieberperiode dominiert die Sinustachykardie, in der Rekonvaleszenz die Sinusarrhythmie. Ziemlich häufig konnten sie eine Verlängerung der Überleitungszeit bzw. eine Abflachung oder ein Negativwerden des T beobachten. LUTEMBACHER hat bei Kinderpneumonien öfters einen unteren Knotenrhythmus nachgewiesen. LITZNER und HARTLEB haben WENCKEBACHsche Perioden bei Grippe gesehen. KRINSKIJ betonte das häufige Vorkommen einer Spannungsschwäche. KRAMÁR richtete die Aufmerksamkeit auf das Häufigwerden der Grippemyokarditis im Kleinkindesalter.

In diesen Fällen sind ST-Abweichungen, QRS-Aufsplitterungen, PQ-Verlängerung zu sehen, während T-Veränderungen schon seltener vorkommen. Er betonte, daß im Gegensatz zu Erwachsenen bei Kindern Rhythmusstörungen nur ausnahmsweise entstehen. MENGOLI fand bei Säuglingsbronchopneumonien häufig P-Formveränderungen, zum Zeichen einer Mehrbelastung des rechten Herzens.

Mit dem Ekg. der Säuglingsgrippe beschäftigte sich am ausführlichsten v. KISS. Schon früher teilte er mit, daß die Kreislaufstörung in der ersten Phase der Grippe mehr funktionell ist und sich als hochgradige Tachykardie manifestiert. In der zweiten Phase sind aber wahrscheinlich auch schon anatomische Veränderungen vorhanden, die sich durch schwere T-Abweichungen, Spannungsschwäche usw. verraten. v. KISS konnte in einem Fall bei einem 4jährigen Knaben in der Rekonvaleszenz einer croupösen Pneumonie einen partiellen A.V.-Block beobachten. v. KISS kehrte in der neuesten Zeit noch einmal zum Studium des Grippe-Ekg. zurück. Er untersuchte vorwiegend das Bild des akuten fieberhaften, häufig zur Katastrophe führenden Stadiums. In solchen Fällen tritt eine akute Coronarinsuffizienz ein, welche auf einen durch die hochgradige Tachykardie hervorgerufenen Circulus vitiosus zurückzuführen ist. Die durch Toxinwirkung bedingte Sinustachykardie erreicht nämlich schnell die kritische Frequenz, führt also zur Vorhofpfropfung, die Kammern können sich nur mangelhaft anfüllen, die so entstandene Stauung greift in das eigene venöse, aber auch arterielle Gefäßsystem des Herzens über. Das Ekg. zeigt dementsprechend zuerst eine hochgradige Tachykardie mit der Superposition des P auf T, bald erhebt sich die ST-Strecke, welche in der Abl. I in nach unten, in der Abl. III in nach oben konvexem Bogen verläuft und in ein hohes, spitzes T übergeht. Mit weiterem Fortschreiten des Prozesses wird auch die QRS-Gruppe verbreitert, aufgesplittert. Später verliert der Sinusknoten die Führung, es entsteht ein Block, es springen die sekundären, ja vor dem Tode die tertiären Zentren als Schrittmacher ein.

In unserem Material (80 Säuglinge, 40 Kinder) haben wir bei Säuglingsgrippe und -pneumonie vorwiegend eine hochgradige Sinustachykardie beobachtet. Es kamen aber ST- und T-Abweichungen (Senkung bzw. Abflachung, Negativwerden in 2 oder allen 3 Ableitungen) und P-Veränderungen (Erhöhung, Verbreiterung), besonders häufig respiratorische Typenveränderungen vor. Bei toxischen Fällen ist fast immer ausgeprägte QT-Verlängerung und ST-Erhebung als Zeichen einer Coronarkreislaufstörung vorhanden. Bei einigen moribunden Säuglingen konnten wir eine sehr ausgeprägte respiratorische Typenveränderung beobachten.

Bei älteren Kindern kommt die QT-Verlängerung und ST-Senkung häufiger vor, in der Rekonvaleszenz findet sich öfters eine ausgesprochene Sinusarrhythmie. Wir konnten 2mal ventrikuläre, 2mal aurikuläre Esyst., 4mal Coronarsinusrhythmus sehen. In einem Fall trat ein verkürztes PQ und verbreitertes QRS vor unseren Augen ein.

### 10. Das Ekg. bei Colitis und Dysenterie.

Von den im Säuglingsalter vorkommenden Durchfallskrankheiten sind es die Colitis und die Dysenterie, welche die meisten Opfer verlangen. Wie bei Colitis, so auch bei Dysenterie, besonders bei der hyperakuten sog. toxischen Form, werden immer auch Kreislaufstörungen beobachtet. Es ist schon seit

langem bekannt, daß in die Reihe der den Kreislauf und den Herzmuskel schädigenden Bakterientoxine außer dem der Diphtherie, des Scharlach, Typhus usw. auch das der Dysenterie gehört. MOTTA fand in Kaninchenversuchen, daß das SHIGA-KRUSE-Toxin im Ekg. den Dosen entsprechende feinere oder gröbere Veränderungen verursacht. Von den einfachen Frequenzänderungen angefangen, können T-Abweichungen, Knotenrhythmus, Parasystolie, Esyst., aber auch schwerere Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen eintreten; ein Beweis, daß das Toxin der SHIGA-KRUSE-Bacillen ein starkes Herzgift ist.

Mitteilungen über Ekg.-Veränderungen bei Dysenterie sind spärlich. HOSHI hat bei 36 Erwachsenendysenteriefällen (vorwiegend FLEXNER-Infektionen) das Ekg. untersucht. Er fand häufig auf Myokardschäden hinweisende Symptome, 2mal aurikuläre Esyst. und in 21% U-Zacken.

v. KISS und MARTYN beobachteten bei ihren im akuten Stadium letaler Dysenterie durchgeführten Ekg.-Untersuchungen eine extreme Sinustachykardie, ST-Senkung und T-Abflachung. Ziemlich häufig kommen Verknotungen, Aufsplitterungen, Einknickungen des R und S, ferner ein tiefes  $Q_{III}$  vor. Die hochgradige Tachykardie dauert fast bis zum Tode, die ST-Abweichungen werden immer ausgesprochener, die Größe des T nimmt allmählich zu, bis seine Höhe die des R erreicht. In der Agonie tritt Bradykardie, PQ-Verlängerung, später Deformierung der QRS-Gruppe ein. Bei den in die marantische Form übergehenden Fällen tritt der Tod ohne akute Kreislaufstörung ein. Das Ekg.-Bild ähnelt dem des Greisenalters: die Ausschläge sind träg, niedrig, unter 0,4 mV, aufgesplittert, das T abgeflacht, verbreitert. v. KISS und MARTYN haben Rhythmusstörungen in keinem einzigen Falle beobachtet. RASKINA und BRAUDÉ konnten bei allen toxischen Ruhrfällen Ekg.-Abweichungen auffinden, bei nicht-toxischen kamen diese in mehr als 50% vor.

In unserem Material (20 Säuglinge, 30 Kinder) haben wir besonders häufig ST- auf T-Abweichungen, Tachykardie, QT-Verlängerung mit Superposition des P auf T, bei toxischen Fällen außer der hochgradigen Tachykardie schon frühes Auftreten einer Coronarkreislaufstörung gefunden. Unter Rhythmusstörungen konnten wir einmal einen oberen Knotenrhythmus, 2mal aurikuläre Esyst. sehen, alle 3 Fälle schon bei älteren Kindern; unter Leitungsstörungen 1 mal ein Schenkelblock-Ekg. In einem Falle bildete sich endlich im Anschluß an eine schwere Myokarditis das eigentümliche oben schon ausführlich behandelte Bild des Ekg. mit verkürztem PQ und verbreitertem QRS aus (Abb. 16).

## 11. Das Ekg. bei angeborenen Herzfehlern.

Früheren Literaturangaben nach ist die Diagnose eines kongenitalen Vitiums eine der schwersten. In der neueren Literatur offenbarte sich in einer Zeit bezüglich dieses Gebietes ein gewisser Optimismus. ABBOT behauptete, daß, abgesehen von den ganz leichten und ganz schweren Fällen (welche meistens schon im frühen Säuglingsalter zum Tode führen), die angeborenen Herzfehler mit der kombinierten Anwendung moderner diagnostischer Untersuchungsmethoden meistens auch in vivo erkennbar sind. In der Literatur der letzteren Zeit aber vermehrt sich die Ansicht, daß obiger Optimismus doch nicht berechtigt ist. Die klinischen Diagnosen stimmen mit dem Sektionsbefund nur in der Hälfte der Fälle überein.

Die diagnostischen Schwierigkeiten sind leicht verständlich, denn bei den angeborenen Herzfehlern pflegen die Entwicklungsanomalien auch seitens des Herzens gehäuft vorzukommen. Während in den Lehr- und Handbüchern nur einige Haupttypen der angeborenen Vitien erwähnt werden, ist es auffallend, daß z. B. in dem sehr großen Sektionsmaterial von ABBOT, aber auch in den einzelnen kasuistischen Mitteilungen einfache, reine Formen nur ausnahmsweise vorkommen; meistens entstehen infolge mehrfacher Entwicklungsanomalien oder infolge der aus kreislaufmechanischen Gründen ausgebliebenen Schließungen (z. B. Foramen ovale, Ductus Botalli) verwickelte Bilder. Deshalb können wir von keiner einzigen Methode auf unsere Frage eine durchaus befriedigende Antwort erwarten; es ist aber zweifellos, daß die Elektrokardiographie in der Frage, ob der vorhandene Herzfehler angeboren oder erworben sei, aber auch in der Diagnose der einzelnen angeborenen Vitienformen und auch in der Prognose wertvolle Hilfe leisten und Hinweise geben kann.

Schon EINTHOVEN fand es auffallend, daß bei angeborenen Herzfehlern häufig ein tiefes  $S_I$  und atypische QRS-Komplexe zu sehen sind. HECHT und ebenfalls andere Autoren (HOFMANN, NICOLAI, STERIOPOLU usw.) betonen die große Häufigkeit eines tiefen  $S_I$ . Da aber dieses Symptom auch bei gesunden Individuen vorkommen kann, und zwar im Säuglings- und Kindesalter auch unter physiologischen Umständen, so ist es zur Diagnose der angeborenen Herzfehler kaum bewertbar. ROMINGER betonte die Wichtigkeit der atypischen QRS-Komplexe, WHITE und BURWELL die der Achsendeviationen und der P-Formveränderung. SORIANI würdigte auf Grund von 19 Fällen die diagnostische Bedeutung des Ekg. Er hielt die Verknotung, Aufsplitterung des R für wichtig; da er aber bei den 17 rechtsseitigen Herzfehlern nur in 10 Fällen ein rechtstypisches Ekg. gefunden hat, hielt er den Wert der Elektrokardiographie nur für beschränkt, um so mehr, weil im Kindesalter sehr häufig auch sonst ein rechtstypisches Ekg. vorhanden ist. STEJFA gab die charakteristischen Ekg.-Kurven der einzelnen Haupttypen bekannt. Mit den klinischen Symptomen und mit anderen Untersuchungsmethoden ist auch das Ekg. gut verwendbar. RÖSLER und KISS haben 100 angeborene Vitien untersucht. STANCANELLI berichtete über 36 Fälle, ferner gaben BATTRO und QUIRNO ihre Resultate bekannt. Nach den letzteren Autoren wird das Ekg. durch angeborene Herzfehler kaum beeinflußt. Im Gegensatz zu diesem schreibt ATTINGER in der Diagnose der kongenitalen Herzfehler dem Ekg. eine viel größere Rolle zu, besonders durch die Bewertung der Achsenverschiebungen. KATZ und WACHTEL behandelten die Bedeutung des diphasischen Initialkomplexes auf Grund von 43 Fällen. Sie betonten, daß durch seine Anwesenheit die Diagnose eines angeborenen Herzfehlers bestätigt wird, und daß eine gleich große positive und negative Phase des QRS-Komplexes immer als ein pathologischer Befund zu bewerten ist. PARDEE betonte die häufige Schädigung des A.V.-Systems, die zu Veränderungen des QRS-Komplexes führen kann. DRAWE-HAFKESBRING-ASHMAN behandelten systematisch im Anschluß von 50 Fällen die häufigeren Abweichungen der einzelnen Ekg.-Zacken. DRY würdigt die diagnostische Bedeutung des Ekg. MANNHEIMER und NORDENFELT berichteten über 4 Fälle und heben die diagnostische Bedeutung und Häufigkeit der atypischen QRS-Komplexe hervor. ASH gab auf Grund von 32 Fällen die bei kongenitalen Vitien vorkommenden Ekg.-Abweichungen bekannt.

Die wichtigeren Ekg.-Symptome, auf welche man bei der Diagnose eines angeborenen Herzfehlers achten muß, sind nach den Literaturangaben die folgenden:

1. *Achsenverschiebungen.* Im Säuglings- und Kindesalter befindet sich meist ein rechtstypisches Ekg.; dies kommt auch bei erworbenen Herzfehlern oft vor; der höhere Grad der Aschendeviation und die gleichzeitig vorhandenen anderen pathologischen Symptome helfen uns auf den richtigen Weg.

2. *Ein diphasischer Kammerkomplex* ist in der größeren Hälfte der Fälle vorhanden; er gibt ein so charakteristisches Bild, daß er schon auf den ersten Blick Verdacht erweckt.

3. *P-Veränderungen.* Die P-Zacke ist in vielen Fällen stark vergrößert, verbreitert, evtl. verdoppelt.

4. *Übergroße Ausschläge* (high voltage). Die Größe der QRS-Gruppe über 18 mm kommt ziemlich häufig vor (Abb. 22).

In dem Folgenden werden wir versuchen, mit Hilfe der bisherigen Literatur und unseres Materials über das charakteristische Ekg. der einzelnen angeborenen Herzfehler, der Einteilung von ABBOT folgend, zu berichten.

### I. Die nichtcyanotischen Fälle. Keine abnorme Kommunikation.

**Dextrokardie.** Dextrokardie ist die einzige Herzentwicklungsanomalie mit einem vollkommen typischen Ekg., das allein die Diagnose sichern kann. Die 1. Ableitung ist ein Spiegelbild des Normalen, alle Zacken sind also verkehrt gerichtet, die 2. und 3. Ableitung sind gegeneinander vertauscht (Abb. 23).

Da aber die Dextrokardie ziemlich häufig mit anderen Entwicklungsanomalien des Herzens kombiniert ist (komplizierte Dextrokardie), kann sich das typische Ekg.-Bild auch verwandeln (Abb. 24). Besonders die mit der Hypertrophie der rechten Kammer einhergehenden angeborenen Herzfehler führen zu weiteren Veränderungen des typischen Ekg.

MANDELSTAMM und REINBERG unterscheiden (nähere Literaturangaben s. dort) 3 Typen der unkomplizierten angeborenen Dextrokardie.

1. Dextrokardie bei Situs viscerum inversus totalis (Typus I), bei der das Ekg. das oben schon besagte Spiegelbild des Normalen darstellt. In 2 Fällen erhielten diese Autoren ein spiegelbildliches Ekg. nicht nur in Abl. I, sondern auch in Abl. II, was dadurch erklärt wird, daß infolge einer stärkeren Verlagerung des Herzens die elektrische Herzachse sich der Horizontalen mehr als gewöhnlich nähert.

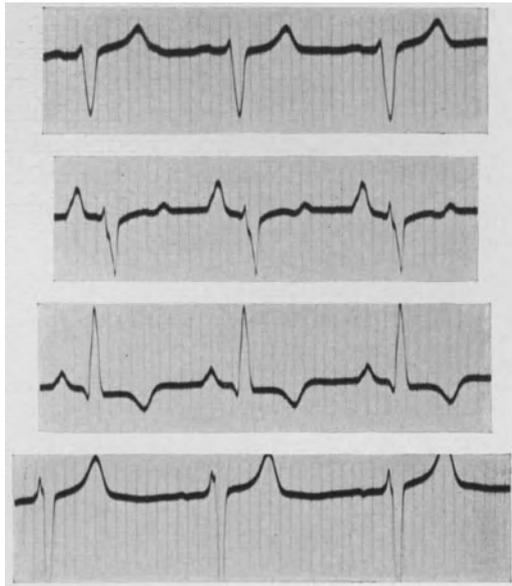


Abb. 22. Nikolaus Z., 14 Jahre alt. *Diagnose:* Angeborener Herzfehler. FALLOT'sche Tetralogie.  $P_{II-III}$  stark erhöht. Übergroße Ausschläge.  $QRS_{II-IV}$  aufgesplittert. Ekg. vom Schenkelblocktyp.

2. Isolierte, angeborene Dextrokardie mit Inversion der Herzhöhlen (Typus II), Ekg.-Befund negativ.

3. Isolierte, angeborene Dextrokardie mit normaler Anordnung der Herzhöhlen (Typus III), spiegelbildliches Ekg.

Die Autoren erwähnen noch die erworbene Dextrokardie (Typus IV).

In unserem Material haben wir 4 Fälle vom Typus I beobachtet, von denen 3 aber mit anderen angeborenen Herzfehlern kompliziert waren.

**Aortenstenose.** Bei ihren verschiedenen Arten ist das Ekg. nur insofern charakteristisch, daß es einen ausgesprochenen Linkstyp zeigt. HERKEL beobachtete noch einen diphasischen Initialkomplex in der Abl. II. Das S war in

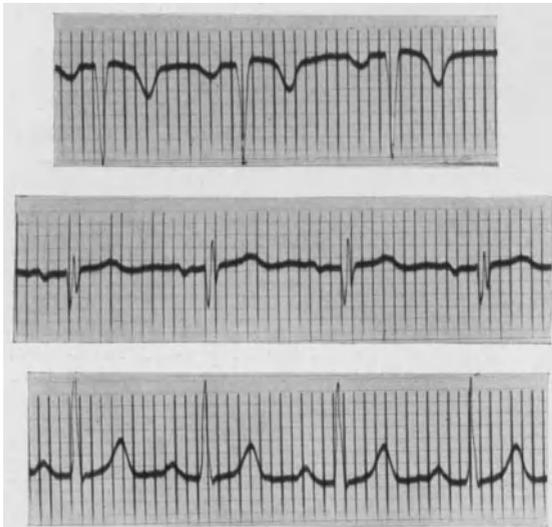


Abb. 23. Marie B., 10 Jahre alt. *Diagnose:* Situs inversus viscerum totalis. Angeborener Herzfehler. Vorhofscheidewanddefekt? Typisches Ekg.: spiegelbildliches Verhalten in Abl. I, II und III vertauscht.

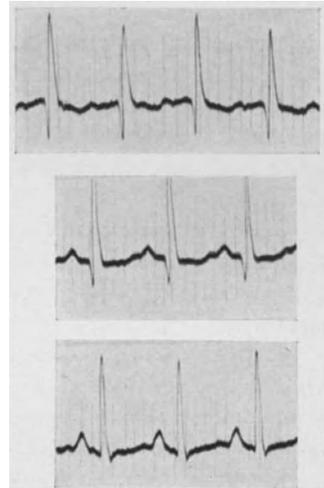


Abb. 24. Rudolf Sz., 9 Monate alt. *Diagnose:* Situs inversus viscerum totalis. Angeborener Herzfehler. *Obduktion:* Situs inversus visc. totalis. Truncus arteriosus communis. Kein spiegelbildliches Ekg. Klinischer und elektrischer Alternans.

allen 3 Ableitungen gut ausgeprägt. Er konnte in demselben Falle auch noch einen Wechsel des Sinus- und Vorhofrhythmus feststellen. Die letzteren Symptome sind aber nicht typisch; sie weisen entweder auf andere Entwicklungsstörungen oder auf eine sekundäre, erworbene Endomyokarditis hin.

**Die hohe Rechtslage der Aorta.** GRIESHABER teilte einen Fall mit, wo außer Situs inversus der Bauchorgane wahrscheinlich noch ein Kammerseptumdefekt und eine hohe Rechtslage der Aorta vorhanden war. In diesem Fall, aber auch in 2 ähnlichen Fällen von ASSMANN war das  $P_T$  ausgesprochen negativ. Dieses Symptom ist darauf zurückzuführen, daß die Stellung des linken Vorhofes zu der Herzachse infolge der hohen Rechtslage der Aorta verschoben wird.

**Angeborene Mitralkstenose.** Das Ekg. entspricht im allgemeinen dem Bild der erworbenen Mitralkstenose: Rechtstypisches Ekg., hohes verbreitertes, verdoppeltes P kommen vor; der kongenitale Charakter wird evtl. dadurch betont, daß auch übergroße Ausschläge (high voltage) vorhanden sind. Die auf Vorhofdilatation hinweisenden P-Veränderungen erreichen besonders dann einen höheren

Grad, wenn auch noch eine interaurikuläre Insuffizienz, ein Foramen ovale late apertum vorliegt.

**Angeborene idiopathische Herzhypertrophie.** Man betrachtet sie als einen Sammelbegriff von verschiedenen Krankheitsbildern. Hierher gehören die v. GIERKESche Glykogenspeicherkrankheit, die angeborene Rhabdomyomatose, aber auch die anderen durch entzündliche Prozesse oder durch die Anomalien (angeborene Mediasklerose) der Coronararterien zustande gekommenen Herzvergrößerungen usw. Charakteristische Ekg.-Veränderungen konnten nicht festgestellt werden (Abb. 25).

## II. Arterio-venöse Kommunikation mit terminalem Rückfluß (Cyanose tardive).

**1. Ductus Botalli persistens.** Das Ekg. zeigt meistens keine Abweichung. Eine Achsenverschiebung fehlt in den meisten Fällen, obwohl Rechts- und häufiger Linkstypen vorkommen können. Im allgemeinen nützt man die Negativität des Ekg.-Befundes zur Diagnose aus. WILKEN konnte bei normalem Extremitäten-Ekg. mit unipolarer Brustwandableitung eine Läsion der rechten Kammer bei einem Fall von Ductus Botalli persistens nachweisen.

**2. Foramen ovale apertum.** Es geht meistens mit ausgesprochener Rechtsverschiebung der elektrischen Herzachse einher. Der Grad der Rechtsverschiebung variiert mit der Ausdehnung des Defektes. TARNOWER und WOODRUFF haben bei Rechtstyp auch Vorhofflimmern bei einem Erwachsenen beobachtet. Das Vorhofflimmern wird im allgemeinen in solchen Fällen als häufig vorkommend betrachtet.

**3. Kammer-Septumdefekt.** Bei diesem angeborenen Herzfehler kann man am häufigsten Ekg.-Veränderungen beobachten. Da der Kammer-Septumdefekt häufig andere angeborene Herzfehler begleitet, ist es leicht verständlich, daß man bei kongenitalen Vitien in ziemlich großem Prozentsatz positive Ekg.-Befunde nachweisen kann.

Beim Kammer-Septumdefekt kommt sehr oft eine ausgeprägte Rechtsverschiebung der elektrischen Herzachse vor, aber sie muß nicht in jedem Fall vorhanden sein. Sehr häufig findet sich ein diphasischer Initialkomplex, Aufsplitterung, starke Verknotung, evtl. Verbreiterung der QRS-Gruppe. Die Aufsplitterung und Verknotung des QRS muß aber nicht in jedem Fall einen Kammer-Septumdefekt anzeigen. So haben MANNHEIMER und NORDENFELT bei einem Fall von reiner Aortenklappenstenose ausgeprägte QRS-Aufsplitterung gesehen. Öfters sind auch übergroße Ausschläge (high voltage) vorhanden (Abb. 26, 27, 28 und 29).

Ziemlich häufig kommen noch intraventrikuläre Reizleitungsstörungen (Schenkelblock-Ekg.), aber auch ein A.V.-Block vor. v. KNORRE fand oftmals

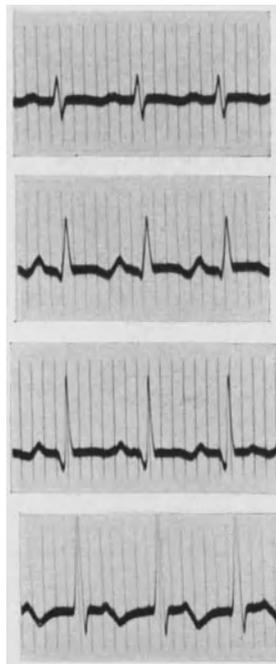


Abb. 25. Joseph G., 11 Monate alt.  
Diagnose: Angeborener Herzfehler. Grippe. Idiopathische Herzvergrößerung? (Kein Geräusch, stark vergrößertes Herz.)  
Obduktion: Myokardfibrose. — Sinustachykardie. Coronares T.

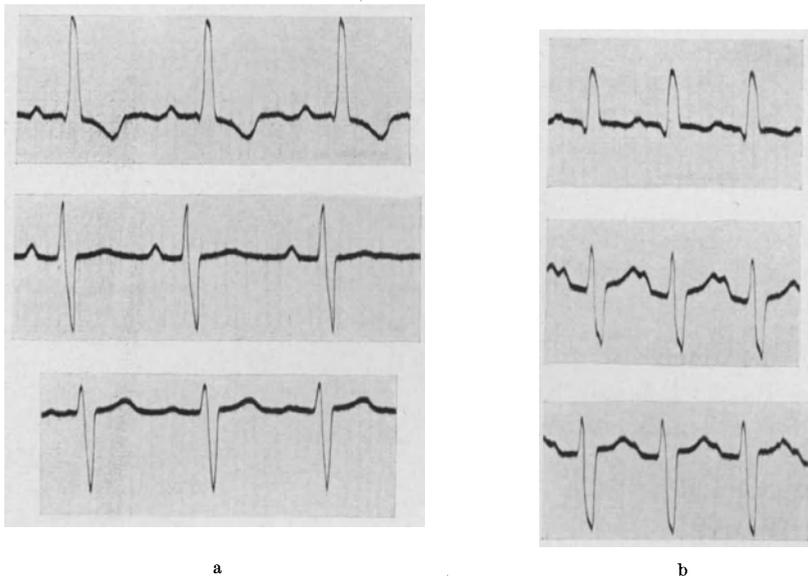


Abb. 26. Ladislaus M. *Diagnose:* Angeborener Herzfehler. Kammer-Septumdefekt? a) 4 Monate alt. Übergroße Ausschläge. Diphase. QRS verbreitert, verknötet, ähnelt einem Schenkelblocktyp. b) 1 Jahr alt. QRS-Verknötung und Verbreiterung gesteigert. Sinustachykardie. Superposition des P auf T.

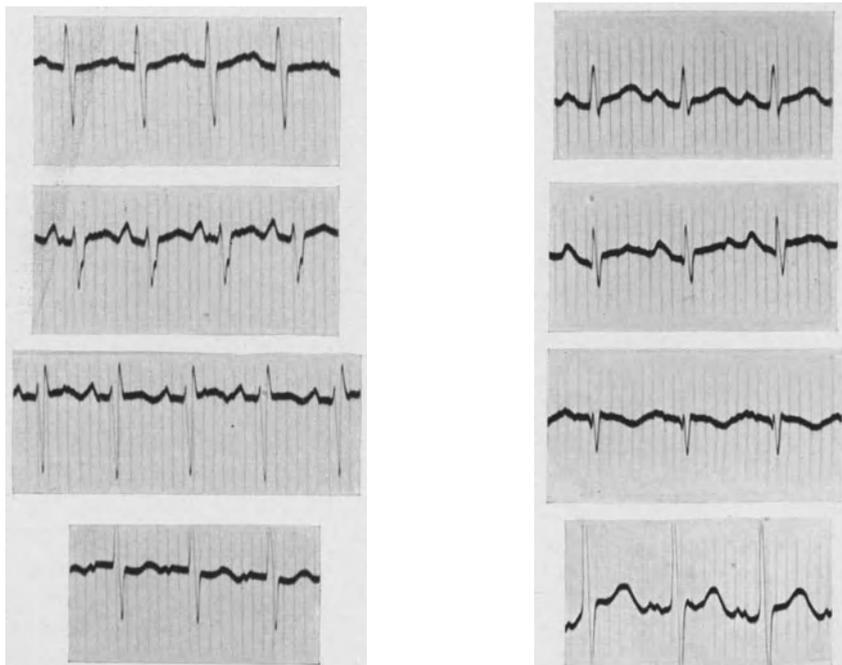


Abb. 27. Zoltán K., 3 Monate alt. *Diagnose:* Angeborener Herzfehler. Kammer-Septumdefekt? *Obduktion:* Großer Septumdefekt. Übergroße Ausschläge. Diphase. QRS-Verknötungen. P-Erhöhung. Coronares  $T_{III}$ .

Abb. 28. Edith K., 3 Wochen alt. *Diagnose:* Angeborener Herzfehler. Pneumonie. *Obduktion:* Transposition der großen Gefäße. Kammer-Septumdefekt. Ekg.: Linkstyp. Diphase. Hohe P-Zacken.

eine Interferenzdissoziation zwischen Sinus- und A.V.-Rhythmus. FRANK und BENE konnten in 5 von 8 untersuchten Fällen verlängerte Überleitungszeit und in einem Falle Zeichen intraventrikulärer Leitungsstörung feststellen.

Der kongenitale Herzblock kommt meistens mit Kammer-Septumdefekt zusammen vor. (Ursachen s. beim angeborenen Herzblock.)

### III. Bleibende venös-arteriöse Kommunikation und Verlangsamung des Flusses. Cyanotische Gruppe.

Die diagnostische Bedeutung des Ekg. ist in diesen Fällen nicht so groß, da klinische Symptome verraten, daß ein angeborener Herzfehler vorliegt. Die Differentialdiagnose der einzelnen Formen wird mit Hilfe des Ekg. kaum gelingen, da eben die größeren Entwicklungsfehler der cyanotischen Gruppe häufig kombiniert vorkommen. Um so größer ist aber in solchen Fällen die prognostische Bedeutung des Ekg., weil es über den Zustand des Herzmuskels Aufschluß geben kann.

Das Ekg. ist in cyanotischen Fällen immer pathologisch. DRAWE-HAFKESBRING-ASHMAN haben in jedem Fall der cyanotischen Gruppe Ekg.-Abweichungen gefunden. Die häufigsten von diesen sind die übergroßen Ausschläge (high voltage), der sehr ausgeprägte Rechtstyp, sehr häufig als Form einer überwiegenderen Hypertrophie- oder Verspätungskurve mit hohem, verbreitertem P.

**1. Pulmonalstenose.** Sehr ausgeprägter Rechtstyp. Nach Angaben mehrerer Autoren ist bei Pulmonalstenose oder bei mit Pulmonalstenose kombinierten Herzfehlern die Rechtsverschiebung der elektrischen Achse so hochgradig, wie es in keinem anderen Fall (z. B. Foramen ovale late apertum) vorzukommen pflegt. Im Säuglingsalter ist die Rechtsverschiebung noch nicht so leicht verwertbar, aber die anderen Symptome verraten uns das Vorliegen eines angeborenen Herzfehlers; bei Kindern ist das Bild schon typisch. Außer der Achsenverschiebung kommen übergroße Ausschläge, diphasischer Initialkomplex, Erhöhung und Verbreiterung des P häufig vor. DRAWE-HAFKESBRING-ASHMAN haben besonders in solchen Fällen außer dem hohen P eine Verbreiterung und Aufsplitterung der QRS-Gruppe gefunden.

Infolge der öfters sich dazu gesellenden bakteriellen Endokarditiden können (nach ABBOT kommt diese in 24% vor) schon früh die Zeichen der Myokardschädigung (ST-T-Abweichungen, PQ-Verlängerung, Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen) entstehen.

Wenn man bei einem cyanotischen Kranken keinen Rechtstyp findet, so kann man es als ein prognostisch ungünstiges Zeichen werten, weil es entweder eine Tricuspidalatresie oder eine Transposition bedeutet.

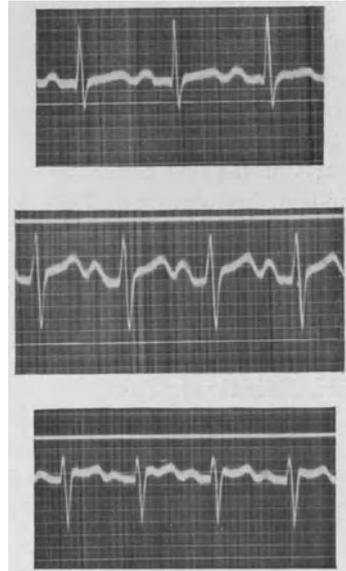


Abb. 29. Joseph G., 3 Tage alt. *Diagnose:* Angeborener Herzfehler. Schwerer Allgemeinzustand, cyanotisch. *Obduktion:* Atresia valv. tricusp. Foramen ovale late apertum. Ductus Botalli persistens. Ekg.: Linkstyp. Diphase. Hohe P<sub>II</sub>-Zacken.

**2. Triasfehlbildung. FALOTTSche Tetralogie.** Wenn die Pulmonalstenose mit Kammer-Septumdefekt und Dextroposition der Aorta zusammen vorkommt und sich zu diesen als vierter Faktor die Hypertrophie der rechten Kammer gesellt, so können wir von einer FALOTTSchen Tetralogie sprechen.

Das Ekg. gibt ein ziemlich gekennzeichnetes und ausgesprochen pathologisches Bild, was auch zu erwarten ist, da es aus der Superposition der auch an sich schon pathologischen Ekg. der Pulmonalstenose und des Kammerseptumdefektes entsteht. Die Rechtsverschiebung der elektrischen Herzachse ist meist sehr stark ausgeprägt (im Falle von ASH-WOLMANN-BROMER war der Rechtstyp nur ein mäßiger), mit übergroßen Ausschlägen, mit Diphase des QRS, mit hohem, breitem P; außerdem pflegen auch die für Kammer-Septumdefekt kennzeichnenden feineren oder gröberen Verknotungen, Aufsplitterungen des QRS nicht zu fehlen (Abb. 22).

Wegen der sich häufig anschließenden sekundären bakteriellen Prozesse (nach ABBOT in 25—33%) kann das Ekg. noch weitere Abweichungen aufweisen; deshalb sind in solchen Fällen öfters auch ST-T-Veränderungen, Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen zu beobachten. In einem Falle von CALO kamen bei einem 3jährigen Kind sehr wechselnde Ekg.-Bilder vor. Die PQ-Zeit war zeitweise normal, zeitweise verkürzt, manchmal trat ein sog. inkompletter Schenkelblock auf und in manchen Kurven ein elektrischer Alternans der R-Zacken. Die Ursache war wahrscheinlich eine kongenitale Anomalie der Coronarien, wozu auch Spasmen hinzugetreten sein mögen.

**3. Transposition der großen Gefäße.** Das Ekg. muß keine besonderen Abweichungen zeigen. Es kann ein Rechts- oder Linkstyp vorhanden sein, je nachdem die rechte oder linke Kammer stärker vergrößert ist. Im Falle eines gleichzeitigen Kammer-Septumdefektes können die für diesen charakteristische Ekg.-Veränderungen erscheinen.

**4. Hypoplasie der rechten Kammer mit Tricuspidalatresie oder Hypoplasie.** Infolge des Zurückbleibens der rechten Kammer entsteht ein Überwiegen der linken; das Ekg. wird also einen Linkstyp aufweisen. Es ist daher im Falle eines Linkstyps nicht nur an Aortenanomalien, sondern auch an andere Formen der angeborenen Herzfehler zu denken. So kann ein Linkstyp bei Transposition oder bei Pulmonalatresie mit oder ohne Tricuspidalatresie vorkommen. Beobachtet man einen ausgeprägten Linkstyp mit Cyanose zusammen, so muß immer an eine Hypoplasie der rechten Kammer mit Tricuspidalatresie bzw. Hypoplasie gedacht werden (TAUSSIG).

Die Diagnose anderer grober Entwicklungsstörungen des Herzens ist in vivo kaum zu stellen. Das Ekg. ist in solchen Fällen immer pathologisch; je schwerer die Anomalien, desto ausgeprägter sind auch die Ekg.-Abweichungen.

In unserem Material haben wir 76 Fälle von angeborenen Herzfehlern beobachtet. Unter diesen befanden sich 3 kongenitale Herzblöcke mit Septumdefekt, 4 Situs inversus viscerum totalis. Eine Sektion fand in 6 Fällen statt. Das Ekg. zeigte in 75% der gesamten Fälle (57mal) mehr oder minder ausgeprägte pathologische Veränderungen. Am häufigsten sind die schon obenerwähnten (Achsendeviation, Diphase und Verknotung des QRS, übergroße Ausschläge, P-Abweichungen). Seltener kamen vor: 2mal sinuaurikulärer Block, 1mal PQ-Verlängerung, 3mal A.V.-Rhythmus, 3mal V.Esyst., 1mal elektrischer Alternans.

Sehr häufig sind die intraventikulären Leitungsstörungen, hauptsächlich in Form eines Schenkelblock-Ekg., besonders bei fortschreitendem Prozeß.

Es ist merkwürdig, daß sich das Bild der Ekg.-Kurve mit fortschreitendem Alter stark verändern kann; manchmal zeigt sich eine Progression, manchmal eine Rückbildung. Wir hatten mehrmals Gelegenheit, solche Fälle zu beobachten, bei welchem im Neugeborenenalter trotz des positiven klinischen Befundes ein negatives Ekg. vorhanden war; erst einige Wochen oder Monate später bildeten sich Ekg.-Abweichungen aus, und das Bild wurde ausgesprochen pathologisch.

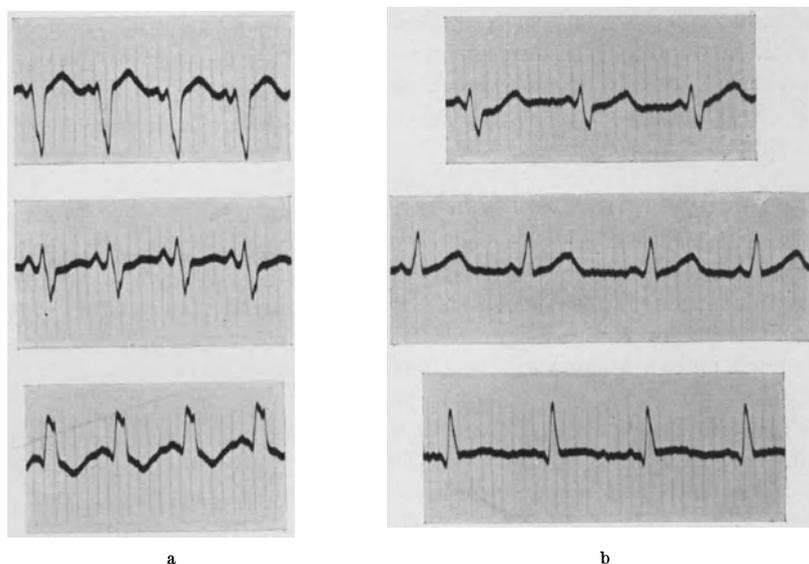


Abb. 30. Valér P. *Diagnose*: Angeborener Herzfehler? a) 2 Wochen alt. Übergroße Ausschläge. Diphase. QRS verknötet. Ekg. vom Schenkelblocktyp. b) 4 Monate alt. Fast normales Ekg.

In solchen Fällen kann man daran denken, daß auch ohne sekundäre bakterielle Prozesse, infolge des fehlerhaften Kreislaufmechanismus feinere oder gröbere Myokardschädigungen entstanden sind.

In jenen Fällen aber, wo die Ekg.-Abweichungen sich immer mehr zurückgebildet haben, kann man annehmen, daß das Geräusch, aber auch die Ekg.-Veränderungen durch einen kleineren, später an Bedeutung immer mehr verlierenden Fehler bedingt waren, oder daß eine gröbere intrauterin oder intra partum erlittene Schädigung des Herzens vorlag, welche später vollkommen ausgeglichen wurde.

V. P., 3 Tage alt. Erste, regelrechte Geburt. Geburtsgewicht 3300 g. Wegen Tuberkulose der Mutter wurde der Säugling in die Kinderklinik gebracht. Aufnahme 3. 10. 38. Bei der Untersuchung über dem Herzen ein lautes systolisches Geräusch, sonst o. B.

Von den 15 serienweise gemachten Ekg.-Aufnahmen teilen wir nur 2 mit (Abb. 30). Die in den ersten Lebenstagen ausgesprochenen Ekg.-Abweichungen (Schenkelblock-Ekg.) bildeten sich gleichzeitig mit dem systolischen Geräusch allmählich zurück.

Die in 25% negativen Ekg.-Befunde sprechen nicht für die Unbrauchbarkeit der Methode. Das Ekg. wird im Zusammenhang mit dem klinischen und Röntgenbild immer großen Nutzen bringen.

Im späteren Kindesalter kommen ähnliche Ekg.-Bilder (Diphase, übergroße Ausschläge, intraventrikuläre Leitungsstörungen, P-Veränderungen) auch bei erworbenen Herzfehlern vor (dann wird auch die Anamnese helfen); bei Säuglingen und jüngeren Kindern müssen aber solche Kurven immer den Verdacht auf das Vorhandensein eines angeborenen Herzfehlers erwecken.

#### IV. Die Elektrokardiographie im Kindesalter.

Die Krankheiten des Kindesalters unterscheiden sich von denen des Säuglingsalters betreffs der Häufigkeit, aber manchmal auch betreffs ihres Verlaufes. Hier möchten wir die charakteristischen Ekg.-Bilder einiger Kinderkrankheiten behandeln und auch die mit ausgesprochenen Ekg.-Abweichungen einhergehenden Infektionskrankheiten erwähnen, in welchen die Elektrokardiographie heutzutage unentbehrlich ist.

##### 1. Das Ekg. beim Rheumatismus.

In der Ätiologie der erworbenen Herzfehler spielt auch im Kindesalter das rheumatische Fieber die weitaus größte Rolle. Der Rheumatismus ist eine Erkrankung des ganzen Organismus, seine Prädilektionsstelle aber ist das Herz, welches fast immer an dem pathologischen Vorgang teilnimmt. Außerdem können auch andere Organe erkranken (Gelenke: Polyarthritus acuta, Gehirn: Chorea minor usw.).

Das zentrale Problem des rheumatischen Fiebers stellt das Herz dar. Diese Tatsache trat insbesondere durch die Elektrokardiographie zutage, da durch häufig wiederholte Untersuchungen in fast 100% Ekg.-Veränderungen nachgewiesen wurden. Während frühere Angaben mehr die ST- und T-Abweichungen betreffen, wurde später die Aufmerksamkeit auf die im akuten Stadium auffallend häufig vorhandenen Leitungsstörungen gelenkt. Die große Bedeutung dieser Frage wird auch durch die lange Reihe der diesbezüglichen Mitteilungen bewiesen (GROTEL, LUKOMSKI, OETTINGER-NESSLIN, HOCHREIN-SEGGELE, R. FISCHER, KUHN, DIETRICH, WOLF-ATHANASIOU, CLERC-R. LÉVY-VIALARD, LIAN-CALCENA, AUBERTIN-R. LÉVY-CACAULT, LAUBRY-LENÈGRE, LENÈGRE, RIVOALEN-GALLAIS-GUILLERMIN-RICHE; CAMPBELL, COHN-SWIFT, BRAKELY, POMERANCE-FRUCHT, BRUENN, KEITH, TARAN, MASTER-JAFFE, ARRIGONI, LUISADA-ANTONETTI, BOSCHETTI, SEBASTIANI; ETCHEVES, EDSTRÖM, BOROS, ERDÉLYI, REICHENFELD usw.).

Die Ekg.-Abweichungen werden in 2 Gruppen geteilt: 1. Formveränderungen, 2. Rhythmusstörungen.

Eine Formveränderung kann beim rheumatischen Fieber in jeder einzelnen Zacke auftreten.

Veränderungen der *P-Zacke* kommen ziemlich häufig bei akuten, aber noch öfters in subakuten oder rezidivierenden Fällen vor. LENÈGRE spricht deshalb von einer „Myocardite auriculaire“. Auch HOCHREIN hält sie für ein Frühsymptom der rheumatischen Myokarditis. Unter diesen Abweichungen sind Abflachung, Verbreiterung über 0,10 Sekunden, Aufspaltung, Doppel- oder Mehrspaltigkeit und Negativwerden des P zu beobachten. Diese Veränderungen (darunter am häufigsten eine Aufspaltung) konnten einzelne Autoren in 20%, andere in 35—40% nachweisen.

Bei der Beurteilung des Verhaltens der *QRS-Gruppe* kann man zwischen den früheren und späteren Angaben eine ziemlich große Verschiedenheit finden. In früheren Zeiten, als geringgradige, basisnahe Aufsplitterungen, Verknotungen, evtl. eine geringe Verbreiterung schon für pathologisch gehalten wurden, kamen QRS-Abweichungen in weit größerem Prozentsatz vor, neueren Angaben nach aber sind diese viel seltener (5—10%). Die QRS-Veränderungen kommen eher bei Rezidiven, bei schon ausgebildeten Herzfehlern vor, während sie in akuten Fällen selten sind. Ähnlich verhalten sich auch größere Achsenverschiebungen und Überwiegungskurven. BABONNEIX konnte eine Diphasie der schnellen Zacken (Q, R, S) häufig beobachten. ETCHEVES hält die Prognose für getrübt, wenn QRS-Veränderungen in allen 3 Ableitungen vorhanden sind oder gar ausgeprägter werden.

Die Abweichungen des *ST* und *T*, Abflachung oder Negativwerden des *T* in 2 oder allen 3 Ableitungen sind schon häufiger, im allgemeinen wurden sie in 30—40% nachgewiesen. Sie sind meistens reversibel; die *T*-Zacke gewinnt ihre Form nach der Entfieberung allmählich wieder zurück. Ungefähr in gleichem Prozentsatz (35—40%) schließt sich der *T*-Abweichung auch eine Senkung der *ST*-Strecke an. „Coronare Veränderungen des *ST*-Stückes und der Nachschwankung“ fanden WOLF-ATHANASIOU öfters. OETTEL-SCHLOTTMAN nahm außer der Deformierung des *T* häufig ein hochpositives *T* und eine *U*-Zacke wahr, während HOCHREIN die häufige Kombination eines hohen  $T_I$  mit einer Deformation von  $T_{III}$  für auffallend hält.

Formveränderungen des Ekg. (abgesehen von der des *P*) sind ziemlich alltäglich; sie können bei fast jeder Infektionskrankheit in ähnlichem Prozentsatze vorkommen. Eine wesentlich größere Bedeutung haben die vorwiegend bei akuten Fällen sichtbaren *Rhythmusstörungen*. Es können praktisch alle Rhythmusstörungen während des akuten rheumatischen Fiebers vorkommen. Dies ist leicht verständlich, denn — wie DIETRICH darüber berichtet — sitzen die Rheumaknötchen vor allem im intraventrikulären Septum und in der Nähe der Mitralklappe. Der A.V.-Knoten wird häufig direkt durch die rheumatische Myokarditis geschädigt. Deshalb können wir zu Beginn der Krankheit, wenn andere Zeichen einer Myokardschädigung noch gar nicht nachzuweisen sind, schon häufig Rhythmusstörungen beobachten.

Nach zahlreichen Autoren (GROTEL, LENÈGRE, LIAN-CALCENA, EDÉN usw.) kann sich während der Fieberperiode des akuten Gelenkrheumatismus eine Sinusbradykardie einstellen; deshalb kann man der relativen Bradykardie sowie bei Typhus und Grippe in einem gewissen Grade eine diagnostische Bedeutung beimessen. Nachdem aber Sinustachykardie fast ebenso häufig ist, hat obiges Symptom nur einen sehr beschränkten Wert. Eine Sinusbradykardie kann sich auch in der Rekonvaleszenz einstellen. Wie die Bradykardie, so kann in der Fieberperiode auch eine stark ausgeprägte Sinusarrhythmie vorkommen. Ihre Entstehung ist durch Vagus-Tonus-Erhöhung, nach anderen Autoren aber durch organische Veränderungen um den Sinusknoten bedingt.

Eine extrasystolische Arrhythmie findet sich ungefähr in 8—16%. Die Esyst. können verschiedene Ausgangspunkte haben, am häufigsten kommt die ventrikuläre Esyst. vor.

Zweifellos ist das häufigste und für den akuten Rheumatismus das meist charakteristische Symptom die Verlängerung der PQ-Zeit. Ihre diagnostische Bedeutung ist sehr groß, denn sie ist oft das einzige Zeichen einer Schädigung des Herzens und ermöglicht daher allein eine Frühdiagnose der Herzerkrankung. Ihre Häufigkeit geben einige Autoren mit 25—30%, andere, so REID-KENWAY, mit 92%, COHN und SWIFT mit 87% an, der Durchschnittswert liegt im allgemeinen bei 40—50%. Es ist zweifellos, daß man bei den vom frühesten Beginn der Krankheit an häufig mit Ekg. untersuchten Fällen Verlängerung der Überleitungszeit öfters nachweisen kann. Die PQ-Verlängerung verschwindet meist einige Tage nach der Entfieberung, ausnahmsweise kann sie aber noch lange Zeit bestehen bleiben.

Die Ursache der PQ-Verlängerung, ebenso wie die der Bradykardie und Sinusarrhythmie, sehen einige Autoren (RIVOALEN-GALLAIS-GUILLERMIN-RICHE, KEITH usw.) hauptsächlich in einer Vaguserregung. Der Beweis dafür ist, daß sich die Verlängerung nach Atropin oft zurückbildet oder vermindert. Wahrscheinlicher ist aber die Ansicht (MÖNCKEBERG, LUKOMSKI, KUHN, GROTEL usw.), daß die vorübergehenden Leitungsstörungen ein im Herzmuskel sich abspielender spezifisch rheumatischer Vorgang verursacht. Ob dieser nur durch ein flüchtiges Ödem oder in der Nähe des Leitungssystems sitzende ASCHOFFSche Granulome durch Kompression zu Leitungsstörungen führt, hat ein mehr theoretisches Interesse.

Außer der PQ-Verlängerung kommen noch sinuaurikuläre, partielle oder totale atrioventrikuläre Blocks vor. Das MORGAGNI-ADAMS-STOKESSche Syndrom tritt sehr selten auf, da der Kammerrhythmus eine ziemlich hohe Frequenz hat. Im Erwachsenenmaterial finden sich auch intraventrikuläre Leitungsstörungen (Schenkelblock, WILSONScher Block), (WOLF-ATHANASIOU u. a.).

Wir möchten eine eigentümliche, im Kindesalter beinahe für Rheumatismus spezifische Form der Rhythmusstörungen, die Interferenzdissoziation, ein wenig eingehender behandeln. Nach LUKOMSKI, OETTINGER, KORTH und SCHRUMPF, DIETRICH kommt sie ziemlich oft, ungefähr in 10%, vor, während andere Autoren sie merkwürdigerweise in keinem einzigen Fall beobachtet haben. Die Rhythmusstörung kommt besonders bei jüngeren Individuen fast immer mit Gelenkerscheinungen zusammen vor. Deshalb hielt sie OETTINGER analog den Erscheinungen in den Gelenken durch einen im Herzmuskel lokalisierten, flüchtigen exsudativen Prozeß bedingt. Diese Form der Interferenzdissoziation kommt nur selten mit Rhythmenverknüpfungen zusammen, viel häufiger ohne diesen vor. Kennzeichnend ist für sie, daß die Frequenz der durch den A.V.-Knoten geführten Kammern ein wenig höher liegt als jene der durch den Sinusknoten geführten Vorhöfe. „Die A.V.-Dissoziation bei dieser Störung entsteht infolge höherer Automatie des TAWARA-Knotens (im Vergleich zum Sinusknoten) bei gleichzeitig aufgehobener retrograder Leitung der autonomen A.V.-Impulse nach den Vorhöfen“ (OETTINGER).

Das Ekg.-Bild wird besonders dadurch sehr wechselvoll, daß infolge der meistens vorhandenen Sinusarrhythmie (OETTINGER-NESLIN) oder A.V.-Arrhythmie (SCHARF-WEISER) der Sinusknoten die Führung des ganzen Herzens noch vor der Rhythmenverknüpfung wiedergewinnen kann. In solchen Fällen fehlt

ein regelmäßiger zeitlicher Zusammenhang zwischen P und R vollkommen; das PQ wechselt immer, das P rückt immer näher dem R; es kann mit dem R verschmelzen, seltener rückt es hinter das R, bis infolge der Beschleunigung des Sinusrhythmus das Spiel wieder von vorne beginnt. Die P-Zacke bleibt immer positiv, ein Zeichen, daß in solchem Falle kein wandernder Reizursprung, kein Übergehen der Sinusführung in die A.V.-Führung, sondern tatsächlich eine

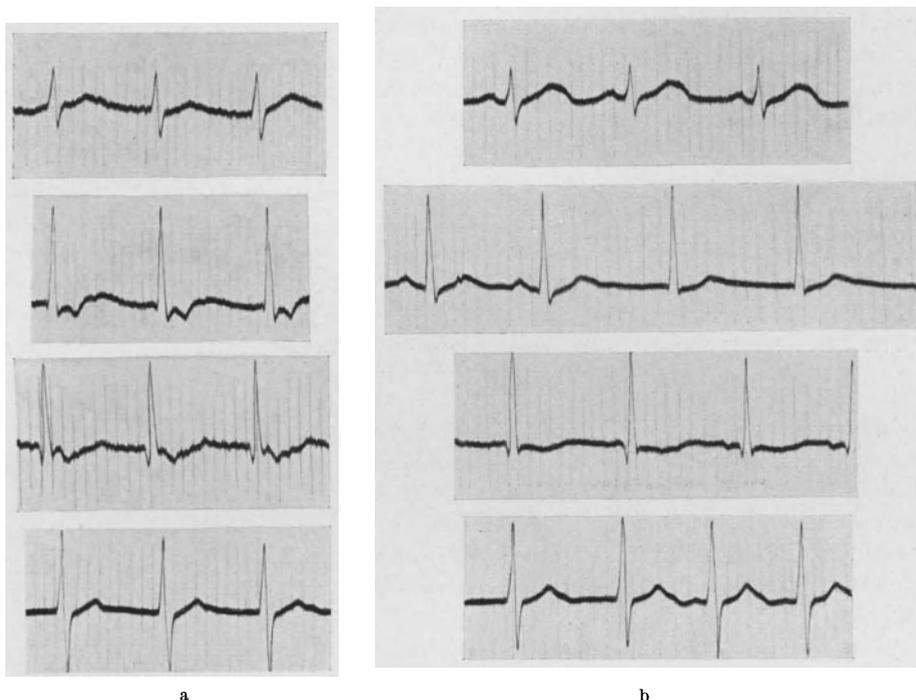


Abb. 31. Johann K., 4 Jahre alt. *Diagnose:* Akuter Gelenkrheumatismus. a) 29. 11. 38. Unterer Knotenrhythmus. b) 30. 11. Sinus-, später mittlerer Knotenrhythmus. In der Abl. III negatives P (oberer Knotenrhythmus?).

Dissoziation, eine gleichzeitige Tätigkeit zweier verschiedener, selbständiger Zentren vorhanden ist (Abb. 11, 32).

Diese interessante und früher kaum beobachtete Rhythmusstörung wird von zahlreichen Autoren erwähnt. Schon WENCKEBACH beobachtete sie im Jahre 1906; ausführlicher analysierte sie WHITE, der das Symptom „ventriculär escape“ nannte und es für auffallend hielt, daß die Kammerfrequenz höher als die Vorhoffrequenz ist. LEWIS nannte sie „unidirectional block“. MOBITZ reihte sie in die Gruppe der Interferenzdissoziationen ein. POMERANCE-FRUCHT hielten sie noch für ziemlich selten (LEA u. a.) und sprachen von einer besonderen Form der A.V.-Dissoziation. OETTINGER nannte sie dem gewöhnlichen A.V.-Rhythmus gegenüber, bei welchem die Kammern und die Vorhöfe unter der Führung des A.V.-Knotens stehen (A.V.-Automatie Typus I) (Abb. 31), Nodalrhythmus Typus II. In der letzten Zeit beschäftigte sich unter dem Namen „dissociation auriculoventriculaire isorhythmique rhumatismale interferentielle“ vorwiegend die französische und italienische Literatur mit dieser Frage.

Das Ekg.-Bild ist sehr charakteristisch. Sein relativ seltener Nachweis kann dadurch erklärt werden, daß diese Rhythmusstörung sehr flüchtig und nur durch häufig wiederholte Ekg.-Aufnahmen im ganz akuten Stadium zu erfassen ist. Im Kindesalter kommt sie vorwiegend bei akutem, rheumatischem Fieber vor, ferner bei Scharlach, welche Krankheit übrigens eine gewisse Beziehung zum Rheumatismus zeigt.

Nach WIGGERS entsteht diese Rhythmusstörung dadurch, daß der in einen synovialen Sack eingebettete Sinusknoten durch in diesem Sack sich sammelndes Exsudat komprimiert wird. Da aber der Sinusknoten von dieser Kompression nach der raschen Resorption des Exsudates wieder befreit wird, stellen sich schon in kurzer Zeit die normalen Verhältnisse wieder ein.

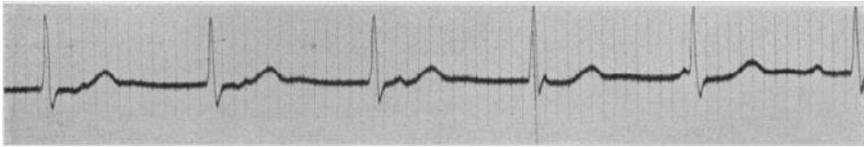


Abb. 32. Johann M., 11 Jahre alt. *Diagnose:* Gelenkrheumatismus, Rezidiv. Interferenzdissoziation ohne Rhythmenverknüpfung.

WINTERNITZ erklärt die Häufigkeit der Interferenzdissoziation bei rheumatischem Fieber mit einer besonderen Empfindlichkeit des spezifischen Systems für die rheumatische Noxe. Nach DIETRICH ist diese Annahme nicht notwendig, da durch veränderte Schwellungszustände in der Umgebung eines rheumatischen Granuloms flüchtige Wirkungen auf den A.V.-Knoten ausgeübt werden können. Solche flüchtige Wirkungen können auch von einem Narbenrezidiv eines rheumatischen Knötchens ausgehen.

In der ersten Periode des Rheumatismus kommen andere Rhythmusstörungen seltener vor. Nur ausnahmsweise ist Vorhofflimmern und -flattern oder eine paroxysmale Tachykardie zu beobachten. Um so häufiger wird das Vorhofflimmern bei späteren Rezidiven bei schon vorhandenen Herzfehlern.

In unserem Material haben wir P- und QRS-Abweichungen nur selten gesehen. Häufiger sind Veränderungen des ST- und T in 2 oder allen 3 Ableitungen. Ziemlich häufig konnten wir in der Fieberperiode eine ausgesprochene Verlängerung der QT-Strecke vom Myokardschädigungstyp nachweisen, eine bisher noch kaum erwähnte Veränderung.

Obwohl die Mehrzahl unserer Fälle nicht vom Beginn der Krankheit an unter unserer Beobachtung stand, konnten wir doch sehr häufig Rhythmusstörungen beobachten. Von den 55 Fällen war eine PQ-Verlängerung in 21 Fällen (38%), sinuaurikulärer Block bei 2 Fällen, partieller A.V.-Block in 1 Falle, ventrikuläre Esyst. bei 3 Fällen, aurikuläre bei 2 Fällen vorhanden.

Auffallend häufig, bei 9 Fällen (16%), beobachteten wir Interferenzerscheinungen mit und ohne Rhythmenverknüpfung (Abb. 11, 32). Diese können so flüchtig sein, daß sie manchmal nur in einer Ableitung zu beobachten sind.

## 2. Das Ekg. bei Tonsillitis.

Durch die allgemeine Verbreitung und Anwendung der Elektrokardiographie wurde entdeckt, daß man bei scheinbar banalen Erkrankungen, welche allerdings eine gewisse Verbindung mit dem Rheumatismus haben, in sehr großer Anzahl ausgesprochene Ekg.-Abweichungen auffinden kann. So wurden bei Tonsillitis, aber auch im Falle dentaler Herde sehr häufig Ekg.-Veränderungen nachgewiesen. Verlängerung der Überleitungszeit, partieller und totaler Block, Esyst. verschiedenen Ursprungsortes werden in zahlreichen Mitteilungen erwähnt (FREUNDLICH, DAVIS, ARRIGONI, ASSMANN). Außer diesen wurden auch ST-T-Abweichungen (WEICKER, WEICKER und NEHRKORN, WEICKER und RETZLAFF, HAUSS, MONDON, CHINI, RUPPERT, HOTZ), P-Veränderungen (HAUSS, OTTO, HOTZ) und Zeichen von Coronarkreislaufstörungen (PARADE, STRAUCH) bekanntgegeben. DITTMAR hat im Falle einer chronischen eitrigen Tonsillitis ADAMS-STOKESSche Anfälle gesehen. Über ein besonderes großes Material berichtete OTTO. Er führte seine Ekg.-Reihenuntersuchungen an 3—8jährigen Kindern im Anschluß an eine Angina lacunaris aus. Die ungefähr in 50% vorhandenen und flüchtigen Ekg.-Veränderungen glichen fast vollkommen den bei Erwachsenen unter ähnlichen Bedingungen beobachteten. Die Veränderungen beschränkten sich hauptsächlich auf das P, ST und T, während Reizleitungsstörungen im eigentlichen Sinne fehlten. In seiner Art einzig dastehend ist der Fall von v. KISS, der bei einer im Anschluß an eine Angina aufgetretenen Streptokokkensepsis ein ADAM-STOKESSches Syndrom beobachtete.

Die bei einfacher Angina vorkommenden Ekg.-Abweichungen sind ziemlich schwer zu deuten. WEICKER zieht auch wegen der großen Neigung des jüngeren Alters zu rheumatischen Infekten die Möglichkeit in Betracht, daß die besonders bei Jugendlichen vorkommenden Ekg.-Veränderungen vielleicht doch einer wahren rheumatischen Karditis entsprechen.

PARADE, der bei seinen Untersuchungen Ekg.-Abweichungen nur in kleinerem Prozentsatz gefunden hat, formuliert seine Meinung über diese Frage so: „Diese (Abweichungen) beruhen auf myokarditischen Veränderungen, die im Sinne von KLINGE als reaktive hyperergische Entzündungen gedeutet werden. Die sich wiederholenden, häufigen Tonsillitiden sind natürlich immer ungünstiger, weil der Organismus mehr und mehr sensibilisiert wird.“

Die bei Tonsillitis bemerkbaren Ekg.-Veränderungen sind jedenfalls beachtenswert, eben deshalb, weil dem Rheumatismus im Kindesalter häufig Tonsillitiden vorangehen. Diese Anginen sind nach der Vorstellung von PARADE meistens nichtspezifisch; sie können aber manchmal den Boden für einen wahren Rheumatismus bereiten. Ein anderes Mal kann es sich um eine wahre rheumatische Angina handeln, die nach HELMREICH als rheumatische Primärinfektion aufzufassen ist. Die Frage ist noch nicht endgültig beantwortet, und es sind noch weitere Untersuchungen zur Abgrenzung des Begriffs der rheumatischen Angina nötig.

## 3. Das Ekg. bei erworbenen Herzfehlern.

Es ist schon lange bekannt, daß man bei ausgebildeten Herzfehlern durch die infolge der veränderten hämodynamischen Verhältnisse entstandenen kompensatorischen Erscheinungen manchmal sehr kennzeichnende Ekg.-Abwei-

chungen findet. Aber auch diese typischen Ekg.-Bilder sind mit Vorsicht zu werten, da bei kombinierten Vitien, bei anschließenden Myokarditiden die Verhältnisse sich mehr oder weniger verschieben und so auch die Ekg. verwischt werden können. Die Ekg. der häufigeren Haupttypen der erworbenen Herzfehler im Kindesalter sind im folgenden kurz zusammengefaßt.

**Mitralinsuffizienz.** Da die linke Kammer hypertrophisch, aber auch die rechte wegen der Rückstauung einer Mehrbelastung ausgesetzt ist, muß das Verhältnis der Ventrikelmassen nicht unbedingt gestört sein. Eine Achsenverschiebung findet sich also gewöhnlich nicht. Ziemlich häufig sind Abweichungen der P-Zacke zu beobachten, welche dem dilatierten linken Vorhof entsprechend etwas höher und verbreitert verlaufen können. UHLENBRUCK hat außerdem auch eine relativ starke Ausbildung der S-Zacke in allen 3 Ableitungen angetroffen.

Wir konnten in unserem Material tiefe S-Zacken nur bei fortgeschrittenen Fällen bei wiederholten Rezidiven beobachten, in welchen die starke Diphase auch eine intraventrikuläre Reizleitungsstörung bedeuten konnte. P-Abweichungen kamen bei reiner Mitralinsuffizienz auch selten vor.

**Die Mitralstenose.** Das Ekg. ist schon weit charakteristischer. Außer der Hypertrophie und Dilatation des linken Vorhofes kommt nämlich nur eine Vergrößerung der rechten Herzhälfte zustande, und so kann man meistens eine ausgesprochene Rechtsverschiebung der elektrischen Herzachse sehen. Die typischste Veränderung zeigt aber die P-Zacke, welche in bekannter Weise vergrößert, verbreitert, verknötet, aufgesplittert oder zweigipflig in der Abl. I und II sein kann (P mitrale, WINTERNITZ), während das P<sub>III</sub> diphasisch oder negativ verläuft. In vorgeschrittenen Stadien der Mitralstenose, besonders bei Erwachsenen, kommt das Vorhofflimmern außerordentlich häufig vor. In unserem Krankengut aber haben wir unter den reinen Mitralstenosen kein einziges Mal eine Flimmertachykardie gesehen.

Die Möglichkeit einer Differenzierung zwischen Mitralstenose und Mitralinsuffizienz ist also auf Grund des Ekg.-Bildes gegeben, da bei Mitralinsuffizienz Achsendeviation, auch P-Veränderungen kaum vorhanden sind. In der Wirklichkeit sind aber die Verhältnisse viel komplizierter. Nach OETTINGER führt nämlich die die Mitralklappe ergreifende rheumatische Valvulitis und Fibrositis gleichzeitig zur Schrumpfung und Verkürzung der Klappensegel. Die Verengung des linken atrioventrikulären Ringes und die Verdickung und Verkürzung der Sehnenfäden wird neben der Insuffizienz der Klappe eine Stenose des Mitralostiums bedingen. MACKENZIE, LEWIS stellen sich deshalb auf den Standpunkt, daß die Diagnose „Mitralinsuffizienz“ aufzugeben ist; nach Oettinger ist es zweckmäßiger, nur über Mitralfehler oder Mitralleiden zu sprechen.

BERLINER und MASTER berichteten über Ekg. von 113 zur Sektion gekommenen Mitralstenosefällen. Bei den meisten Fällen waren außer den Veränderungen an den Mitralklappen auch Veränderungen an den Aorten und Tricuspidalklappen zu erheben. Die gespaltene P-Zacke ist die häufigste und prinzipiell wichtigste Ekg.-Veränderung der Mitralstenose. Ein hohes oder auch breit ausgezogenes P deutet auf eine Hypertrophie beider Vorhöfe, ein besonderes auffällig gespaltenes P auf eine Beteiligung der Tricuspidalklappen. Ein Rechtstyp war nur in der Hälfte der Fälle vorhanden, hauptsächlich bei Knopflochstenose; deshalb ist die Achsenverschiebung eigentlich kein verlässliches Symptom der

Mitralstenose. Besonders ausgeprägt war aber der Rechtstyp bei Mitralstenose + Tricuspidalinsuffizienz. Die Autoren konnten allerdings bei reiner Mitralstenose nie einen Linkstyp beobachten, sondern nur, wenn auch gleichzeitig Aortenklappenveränderungen vorhanden waren.

MATTIOLI fand bei Mitralstenose P-Anomalien in 70—80%, Rechtsverschiebung in 33%. Nach ihm haben die Ekg.-Abweichungen mehr prognostische als diagnostische Bedeutung. So meint auch ETCHEVES. Bei ausgeprägten Veränderungen der P-Zacke in allen 3 Ableitungen ist die Prognose schlecht. Die Abnahme der Spannung der P-Zacke ist meist ein Vorbote des Vorhofflimmerns.

Bei den im Kindesalter viel selteneren Aortenvitien ist nur Achsenverschiebung (Linkstyp) vorhanden.

**Cor bovinum.** Über die bei Cor bovinum vorkommenden Ekg.-Abweichungen berichtete HUTTMANN, der gefunden hat, daß die P-Zacke in solchen Fällen in der Abl. I meist klein, manchmal aber mehrgipflig, in der Abl. II und III erhöht, gespalten und über 0,1 Sekunden verbreitert ist. Das P ähnelt also dem von WINTERNITZ beschriebenen P pulmonale, unterscheidet sich jedoch davon durch eine meist deutliche Einkerbung, eine immer vorhandene Verbreiterung über 0,10 Sekunden und eine fakultativ vorkommende Mehrgipfligkeit in Abl. I. Die Ursache der P-Abweichungen ist eine Vorhoffypertrophie; die Vergrößerung betrifft vor allem den rechten Vorhof, der eine fast doppelt so große Blutmenge faßt wie der linke Vorhof.

Abgesehen von den P-Abweichungen hat das Cor bovinum kein typisches Ekg. Achsenverschiebungen können vorhanden sein, sie können wechseln; es ist aber auffallend, daß trotz des schwersten klinischen Befundes jener am Ekg. fast negativ bleibt. Wir hatten oft Gelegenheit, zu beobachten, daß bei mit schwerer Dekompensation zur Aufnahme gelangten Kindern das Ekg. stumm war, aber auch später bei Erholung

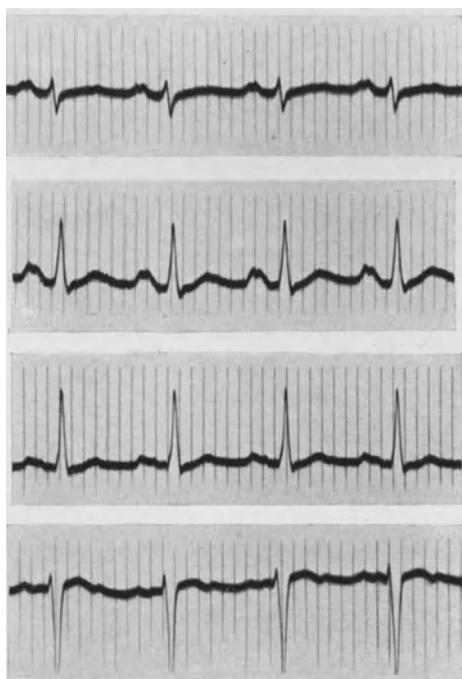


Abb. 33. Helene L., 7 Jahre alt. *Diagnose:* Cor bovinum. Moribund. Ekg.: Hohes, verdoppeltes P, aber sonst keine zu schwere Veränderungen.

oder Rezidiv keine besondere Abweichungen gezeigt hat (Abb. 33). Ziemlich häufig kommt noch bei anderen Fällen von Cor bovinum eine geringgradige Verbreiterung um 0,08 Sekunden und Aufsplitterung des RQS vor. Diese Veränderungen gehen parallel mit Herzdilatation einher. Die sicher vorhandenen schweren Veränderungen des Myokards waren aber mit dem Ekg. oft nicht nachweisbar.

Wir teilen aus unserem Krankengut in folgendem einen Fall mit, bei welchem im Anschluß an wiederholte rheumatische Rezidive sich ein Cor bovinum ent-

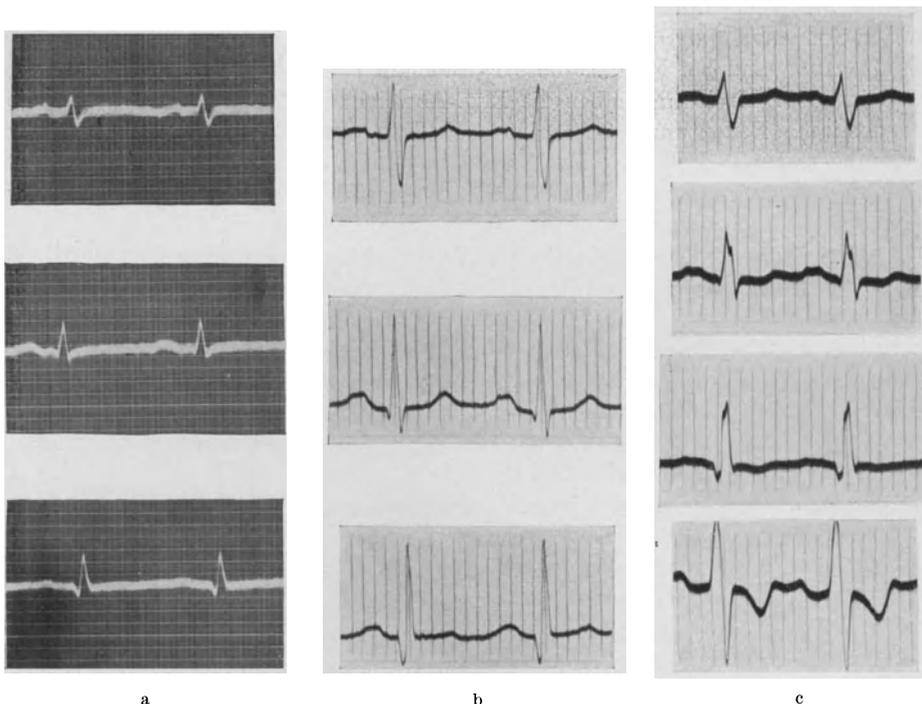


Abb. 34. Robert F., 8 Jahre alt. *Diagnose:* Endocarditis rheum. Vitium. a) 8. 3. 36. Niedrigere Ausschläge. P etwas verbreitert, Abgeflachte T-Zacken. b) 10. 8. 37. P erhöht, stark verbreitert, QRS<sub>III</sub> aufgesplittert. c) 29. 8. 40. P noch mehr verbreitert, QRS stark verknötet, verbreitert, in Abl. III aufgesplittert. T<sub>II-III</sub> diphasisch. Nach 2 Wochen gestorben.

wickelte. In den Kurven werden immer ausgeprägtere Abweichungen sichtbar, welche in diesem Falle die fortwährende Progression gut anzeigen (Abb. 34).

#### 4. Das Ekg. bei Perikarditis.

Das Auftreten einer Perikarditis bedeutet immer eine schwere, akute Belastung des Kreislaufes, eine eitrige Perikarditis sehr häufig auch den Tod des Kranken. Die Diagnose dieser außerordentlich schweren und meistens mit schlechter Prognose einhergehenden Krankheit stößt manchmal, besonders im Säuglingsalter, auf größte Schwierigkeiten. Auch in unserem Krankengut konnten wir nicht selten solche Fälle finden, wo die Diagnose der Perikarditis nur durch wiederholte sorgfältigste Untersuchung festgestellt werden. Hierbei hilft oft das Ekg. sehr wesentlich, ja es kann allein den Verdacht einer Perikarditis erwecken.

SCOTT-FEIL-KATZ (1929) haben als erste beobachtet, daß bei Perikarditis die ST-Strecke in allen 3 Ableitungen gleichsinnig gehoben ist. Später fanden PORTE und PARDEE bei rheumatischer Perikarditis ein coronares T. Nach SCOTT-FEIL-KATZ ist die Ursache der Ekg.-Abweichungen auf eine Druckerhöhung im Perikardialsack zurückzuführen, welche zur Anoxämie der Kammern führt.

Unabhängig von obigen Autoren berichtete SCHERF (1930) über das Ekg. bei größeren, chronischen, perikardialen Flüssigkeitsansammlungen. Dieses zeigt in solchen Fällen charakteristischerweise niedrige Ausschläge (Ekg. mit Niederspannung). Nach Entleerung einer größeren Exsudatmenge werden die Ausschläge höher, manchmal erscheint ein negatives T von Coronartyp in Abl. II und III. Die Ursache der Niederspannung ist in dem das Herz umgebenden Flüssigkeitsmantel zu suchen. Da die Perikardblätter schwer dehnbar sind, treten bei akuten Ergüssen Ernährungsstörungen des Myokards auf, im Ekg. wird eine ST-Erhebung sichtbar, während bei chronischen Prozessen, wo die Ausdehnung nur langsam vor sich geht, eine Niederspannung sichtbar wird.

Von den zahlreichen Nachuntersuchern erwähnen wir noch HOLZMANN, der bei 45 Perikarditisfällen Ekg.-Reihenuntersuchungen verfertigt hat. Er unterscheidet nach seinen Untersuchungen im Verlauf der Herzbeutelentzündung 4 elektrokardiographische Stadien. Das erste Ekg.-Stadium dauert 8—16 Tage und wird durch eine Erhebung der ST-Strecke, evtl. kombiniert mit hohem Abgang, vom absteigenden R-Schenkel gekennzeichnet. Im zweiten Stadium, welches von dem 10. Tage an beginnt und bis zur 5. Woche dauert, ist die Abflachung des T, in dem dritten, welches nach  $1\frac{1}{2}$ —3 Monaten des Krankheitsbeginns anfängt, die Negativität des T, endlich im vierten Stadium nach Monaten (bei den geheilten Fällen) die Wiederaufrichtung des T zu beobachten. Das Ekg.-Bild war in 16,7% der Fälle atypisch. Im zweiten Stadium kommt ein coronares T vor, aber die Gegensinnigkeit fehlt auch in diesen Fällen. Die ST-Erhebung war bei eitriger Perikarditis am stärksten ausgeprägt. Nach HOLZMANN können die ST-Erhebungen in jenen Fällen, wo die Herzbeutelentzündung nur partiell ist oder neuere Schübe entstehen, auch gegensinnig verlaufen. Eine Niederspannung hat er besonders bei subakuten und chronischen Fällen, aber vorwiegend bei tuberkulöser Perikarditis gesehen. In solchen Fällen zeigte auch die Brustwandableitung eine Niederspannung (dreidimensionale Niederspannung). Man kann aus den Ekg.-Veränderungen auch prognostische Folgerungen ziehen, eine hochgradige Erhebung deutet auf einen eitrigen Prozeß, hat also eine schlechte Prognose, eine Niederspannung weist meistens auf einen tödlichen Verlauf, während ein negatives Coronar-T an sich keine irreparable Schädigung bedeutet. Die Abweichungen sind in allen 3 Ableitungen gleich da sie auf eine subepikardiale, das ganze Herz schalenförmig umfassende Myokardschädigung zurückzuführen sind. Bei histologischen Untersuchungen hat HOLZMANN die Infiltration der subepikardialen Muskelschichten beobachtet.

Die Klärung dieser interessanten Ekg.-Abweichungen versuchte man durch Tierversuche zu fördern. So bemühten sich SCOTT-FEL-KATZ, SCHERF, die Richtigkeit ihrer Ansichten auch mit Tierversuchen zu begründen. Die Erhebung der ST-Strecke haben nach intraperikardialer Druckerhöhung auch EGEDY-KELEMEN, OTTO, BAY-GORDON-ADAMS beobachtet. Aber man kann auch ohne Druckerhöhung durch chemische Reize (intraperikardial eingebrachtes Jod, Crotonöl, Alkohol, Äther usw.) eine ähnliche ST-Erhebung herbeiführen (HERZOG, ÁNGYÁN-REICHENFELD-ANDIK u. a.). Neben entzündlichen Vorgängen können charakteristische ST-Erhebungen auch durch eine reflektorische Verengung der Coronarien hervorgerufen werden. Es ist also zweifellos, daß ST-Erhebungen im Experiment durch verschiedene Mechanismen zustande kommen können; es

ist auch wahrscheinlich, daß sie bei Kranken auf verschiedene Weise entstehen. Die Tatsache, daß das Bild eben bei akuter eitriger Perikarditis am meisten ausgeprägt zu sein pflegt, macht es wahrscheinlich, daß in solchen Fällen eine Entzündung der unmittelbar unter dem Epikard liegenden Myokardschicht eine Rolle spielt. Bei langsam fortschreitenden Prozessen aber, so z. B. bei rheumatischer Perikarditis, wird das Ekg.-Bild durch die zerstreuten Herde eher verwischt (ÁNGYÁN-REICHENFELD-ANDIK).

Das Ekg. selbst ist aber nicht vollkommen spezifisch für Perikarditis, weil Ähnliches auch bei anderen Krankheitsbildern vorkommen kann; so haben RAYBAUD-GIRAUD-COSTA beim Typhus, MASTER-ROMANOFF nach Pneumonie, ÁNGYÁN-REICHENFELD-ANDIK bei lobären und Grippepneumonien nach der Entfieberung ST-Erhebungen beobachtet.

ST-Erhebungen kommen, wie bekannt, auch bei Infarkten vor, Form und die fehlende Gegensinnigkeit ermöglichen meistens eine richtige Deutung. Nach WEBER erfolgt der hohe Abhang der ST-Strecke bei Perikarditis im Gegensatz zum Herzinfarkt nicht in nach oben konvexem, sondern in konkavem Bogen. Diese Beobachtung wird auch durch NOTH und BARNES bestätigt. Die Autoren versuchten übrigens eine Ekg.-Differentialdiagnose auch bei gemeinsamem Vorkommen von Infarkt und Perikarditis zu stellen. Wenn allein eine Perikarditis vorhanden ist, so fehlen Q-Abweichungen und Gegensinnigkeit der ST-Strecken, während die Brustwandableitung sich nicht immer charakteristisch verhält. Sie halten im akuten Stadium der Perikarditis neben der ST-Erhebung das ziemlich hohe T, später die Abflachung, das Negativwerden oder den coronaren Charakter des T für kennzeichnend. Nach WOOD sind die ST-Abweichungen bei Perikarditis in der Abl. II am stärksten ausgeprägt ( $T_{II}$ -Typ), im Gegensatz zum Herzinfarkt ( $T_I$ -Typ). ÁNGYÁN-REICHENFELD-ANDIK finden die voneinander nicht absonderbaren ST und T für rheumatische Perikarditis charakteristisch. In diesen Fällen verläuft die ST-Strecke nach einem ausgeprägten S steil nach oben über die Nullinie und bildet mit dem ansteigendem Schenkel des T ohne scharfen Übergang verschmelzend eine einzige, die ST-Strecke und die T-Zacke in sich fassende, sich langsam erhebbende und rasch abfallende, nach oben konvexe Welle. Solche T-Zacken lenken die Aufmerksamkeit auch ohne eine erhebliche Elevation auf eine Perikarditis, besonders bei Reihenaufnahmen, wenn später das ST sinkt und in einzelnen Ableitungen sich vom T trennt.

Das Ekg. leistet auch in der Diagnose einer Perikarditis adhaesiva gute Hilfe. Wenn nämlich das Herz wegen Adhäsionen vollkommen fixiert ist, werden bei der Seitenlage die sonst vorhandenen Bewegungen des Herzens (Rotation) fehlen, und so weisen die in verschiedener Lage gefertigten Ekg.-Aufnahmen ein vollkommen gleiches Bild auf. Das Symptom wurde zuerst von DIEÛAIDE beschrieben; FRANCE aber zweifelte an seinem Wert, da er bei 7 Fällen von fixiertem Herzen nur 2mal einen positiven Ekg.-Befund beobachten konnte. Nach SCHERF kann man auch nur einen *positiven* Befund bewerten.

In unserem Krankengut haben wir 8 eitrige und 14 rheumatische Perikarditiden beobachtet. Wir können die Feststellungen von HOLZMANN in allem bestätigen. Am meisten ausgeprägt sind die ST-Erhebungen in eitrigem Fällen, manchmal aber nur in Abl. I und II (Abb. 35). Das Bild ist schon verschwommen

bei rheumatischer Perikarditis, wo aber das Coronar-T fast immer auffindbar ist (Abb. 36). Bei größerem Perikarderguß konnten wir außer Spannungsschwäche auch ein Coronar-T wahrnehmen.

ST-Erhebungen kamen in unserem Material auch bei anderen Erkrankungen vor. Es war interessant, daß in 2 Fällen von akuter Appendicitis ausgeprägte ST-Erhebungen in Abl. I und II zu beobachten waren (reflektorische Coronarspasmen?). Die Form der ST-Erhebung aber hilft uns in der Diagnose (Abb. 37).

Das Perikarditis-Ekg. hat eine große diagnostische Bedeutung. Mit den klinischen Symptomen zusammen betrachtet wird es uns nie täuschen.

### 5. Das Ekg. bei Nephritis.

Es ist schon lange bekannt, daß bei akuter diffuser Glomerulonephritis auch das Herz und der Kreislauf geschädigt werden. VOLHARD sagt: „Jede frische diffuse Nephritis ist als ernste Herzkrankheit zu betrachten.“ Die Teilnahme des Kreislaufes wird klinisch durch Bradykardie, gespannten Puls, Blutdruckerhöhung verraten, aber bei hyperakuten diffusen Glomerulonephritiden das Syndrom einer akuten kardialen Insuffizienz auftreten. Das Bild entspricht vollkommen jenem bei akut dekompensierten Vitien zu beobachtenden; enorme Herzdilatation, Stauungssymptome: Hydrothorax, Ascites, Anasarca bilden sich aus, und nur eine gründliche Untersuchung, der positive Urinbefund und die hochgradige Blutdruckerhöhung weisen auf die richtige Diagnose hin.

Unsere obige Kreislaufstörungen betreffenden Kenntnisse waren aber ziemlich lückenhaft. Erst in der letzten Zeit, als bekannt wurde, daß man bei akuten Glomerulonephritiden, aber auch bei Urämie sehr häufig Ekg.-Abweichungen auffinden kann, bildete diese Frage den Gegenstand eines regeren Interesses.

Bei akuter Nephritis haben zuerst LANGENDORF und PICK (1937) Ekg.-Reihenuntersuchungen ausgeführt. Bei nach Tonsillitis aufgetretenen akuten diffusen

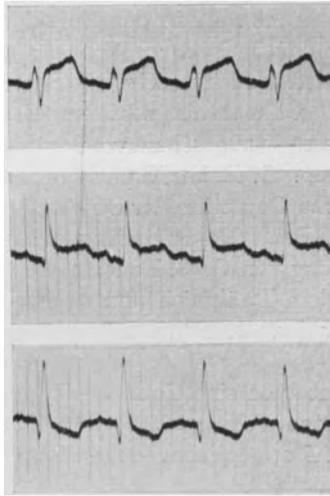


Abb. 35. Anna Sch., 4 Jahre alt. *Diagnose:* Empyem, eitrige Perikarditis. Ausgeprägte ST-Erhebungen. Atypischer gegensinniger Verlauf des ST<sub>I-III</sub>.

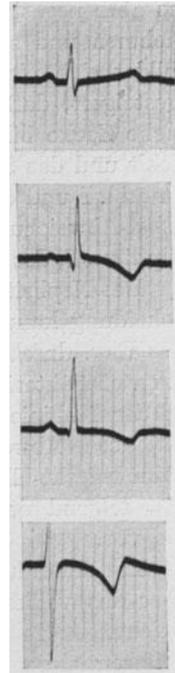


Abb. 36. Helene M., 6 Jahre alt. *Diagnose:* Rheumatische Perikarditis. Coronares T.

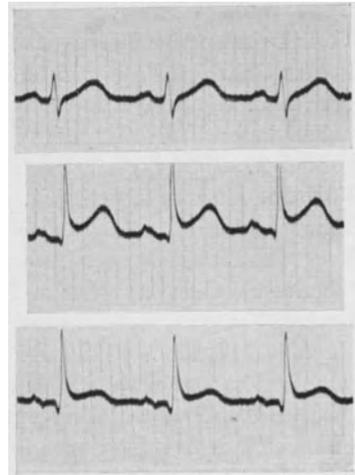


Abb. 37. Helene H., 12 Jahre alt. *Diagnose:* Akute Appendicitis. Herz: o. B. Ausgesprochene ST-Erhebungen in Abl. II—III.

Glomerulonephritiden ist in den ersten Tagen eine charakteristische Veränderung vom  $T_I$  beobachtbar. Zuerst erscheint eine Doppelgipfligkeit des  $T_I$ ; bald wird es aber negativ, während das  $ST_I$  eine nach oben konvex gebogene Form annehmen und so an ein Coronar-T erinnern kann. Der Coronarcharakter aber bildet sich nicht in jedem Falle aus. Dieser Coronartyp wird noch dadurch gesteigert, daß das  $T_{III}$  sich dem  $T_I$  gegensinnig verhält und eine auffallend hohe Zacke bildet. Es ist aber charakteristisch, daß, obwohl das  $S_I$  meistens fehlt und das ST stark abgerundet ist, die ST-Strecke während der ganzen Zeit in Abl. I und auch in Abl. III in der Nulllinie verläuft. Die charakteristischen Ekg.-Abweichungen dauern 1 oder 2 Wochen; später erscheint wieder ein doppelgipfliges T, das  $T_I$  wird wieder positiv, und das Ekg. kehrt zum Normalen zurück.

Das Nephritis-Ekg. ähnelt also sehr dem Vorderwandinfarkt-Ekg. Die Unterscheidung kann man — abgesehen vom klinischen Befund — auch mit Hilfe des Ekg. durchführen. 1. Beim Nephritis-Ekg. fehlt meistens die für Infarkt-Ekg. charakteristische Deviation der ST-Strecke; die ST-Strecke verläuft immer in der Nulllinie. 2. Beim Nephritis-Ekg. fehlt immer die für Infarkt charakteristische Abweichung von Q. 3. Es fehlt auch die Abweichung des  $T_{II}$ , welches beim Infarkt-Ekg. dem  $T_I$  ähnlich und so negativ, bei Nephritis aber eher dem  $T_{III}$  folgend positiv ist. 4. Beim Infarkt-Ekg. kommt ein doppelgipfliges T nie vor.

Manchmal kommt auch eine Unterscheidung vom Perikarditis-Ekg. in Frage; aber das vollkommene Fehlen einer Elevation und die Lokalisation der Abweichungen in Abl. I ermöglichen auch allein auf Grund der Ekg.-Kurve die Differentialdiagnose.

Die wahrscheinlichste Ursache der Ekg.-Veränderungen ist nach LANGENDORF und PICK die rasch entstandene Blutdruckerhöhung, welche eine große Mehrbelastung der rechten Kammer bedeutet. Aber dieser Faktor allein genügt nicht zur Erklärung, weil die Ekg.-Abweichungen manchmal auch nach dem Verschwinden der Blutdruckerhöhung sichtbar bleiben.

Im Jahre 1937 haben MASTER-JAFFE-DACK über ähnliche Beobachtungen berichtet. Sie haben ihre Untersuchungen bei 24 Nephritisfällen ausgeführt und haben besonders in Abl. I und II die obigen charakteristischen Abweichungen gefunden. Später bestätigten RUBIN-RAPOPORT, POPPI, SILVA-HERVÉ-NOGUES-FORERO, RUSSEL die Obigen. Aus den bisherigen Mitteilungen ergibt sich, daß außer den schon behandelten T-Abweichungen (welche manchmal nur in der Brustwandableitung zu beobachten sind), seltener auch die Verlängerung der Überleitungszeit und der QT-Dauer vorkommen können. Zwischen den klinischen Symptomen und dem Ekg. besteht kein inniger Zusammenhang, da die Ekg.-Veränderungen ihren Höhepunkt zu einer Zeit erreichen, als die Symptome seitens des Herzens und der Nieren bereits abgeklungen sind.

Die Ursache der Ekg.-Veränderungen ist noch nicht völlig geklärt. Am wahrscheinlichsten ist die Ansicht amerikanischer Autoren, nach welcher die bei akuter Glomerulonephritis immer vorhandenen Gefäßveränderungen zu Ernährungsstörungen des Herzens und so auch zu Ekg.-Abweichungen führen.

In unserem Krankengut (32 Nephritisfälle) konnten wir die oben beschriebenen Ekg.-Veränderungen nur ausnahmsweise finden. Der Grund dafür ist wahrscheinlich, daß unser Material vorwiegend Scharlachnephritiden enthielt. In

einem dieser Fälle (er wurde aus unserer Klinik von PINTÉR mitgeteilt) trat eine sehr schwere kardiale Dekompensation auf; später entstand wahrscheinlich infolge Gefäßspasmen eine vorübergehende Hemiplegie, gleichzeitig konnten wir einen coronarähnlichen Ekg.-Befund erheben. Nachdem die Abweichungen der ST-Strecke in Abl. I und III zu sehen waren, hielten wir es für wahrscheinlich, daß auch die Ekg.-Veränderungen auf Coronarspasmen zurückzuführen sind (Abb. 38).



Abb. 38. Eva S., 13 Jahre alt. *Diagnose:* Nephritis acuta. Coronares T in Abl. I. ST<sub>I</sub> gesenkt. Gegensinniges Verhalten des T<sub>I-III</sub>.

Bei Nephritis sind auch bei anderen Krankheiten vorkommende, auf diffuse Myokardschädigung hinweisende ST- und T-Abweichungen ziemlich häufig vorhanden. Bei ausgedehnten Ödemen kommt Spannungsschwäche vor, welche aber nicht vom Herzen, sondern von dem Ödem abhängig ist. Außer diesen ist auch Extrasystolie (vorwiegend ventrikuläre Esyst.) zu beobachten. Wir konnten in einem Falle bei einer sehr schweren Myokarditis im Anschluß an eine Scharlachnephritis außer den Zeichen einer diffusen Myokardschädigung auch gehäufte, verschiedenen Ausgangspunkten entspringende Esyst. sehen. Der Tod trat später bei einer minimalen körperlichen Anstrengung durch Synkope ein (Abb. 39).

Das Ekg. bei *Urämie* erinnert außerordentlich an das Ekg. der *Tetanie*; wahrscheinlich spielt auch in seinem Zustandekommen die bei beiden Krankheiten stets vorhandene Hypocalcämie eine große Rolle. Zuerst haben HEGGLIN und HOLZMANN darauf hingewiesen, daß bei Urämie eine QT-Verlängerung vom Hypocalcämietyp vorzukommen pflegt. BECHER berichtete über bei Urämie vorkommenden Ekg.-Veränderungen (ST-T-Abweichungen), die auf eine Affek-

tion des Myokards hinweisen. Er hielt es für wahrscheinlich, „daß in erster Linie die allgemeine Durchblutungsstörung im Sinne des VOLHARDSchen Arterienspasmus beim blassen Hochdruck die Ursache der Herzmuskelveränderungen ist. Daher ist es richtiger, von einer Myokarditis oder Myodegeneratio angiospastica als von einer Myokarditis uraemica zu sprechen“. JERVELL fand in einem Falle Blutungen in dem Sinusknoten, welche zum Verschwinden des P, später zu ADAMS-STOKESSchen Anfällen führten. MOORE-STEWART beobachtete bei Urämie einen intraventrikulären Block. MISSKE führte seine Ekg.-Untersuchungen bei 53 Fällen wahrer Urämie aus. Er fand in 9 Fällen ein auffallend hohes und

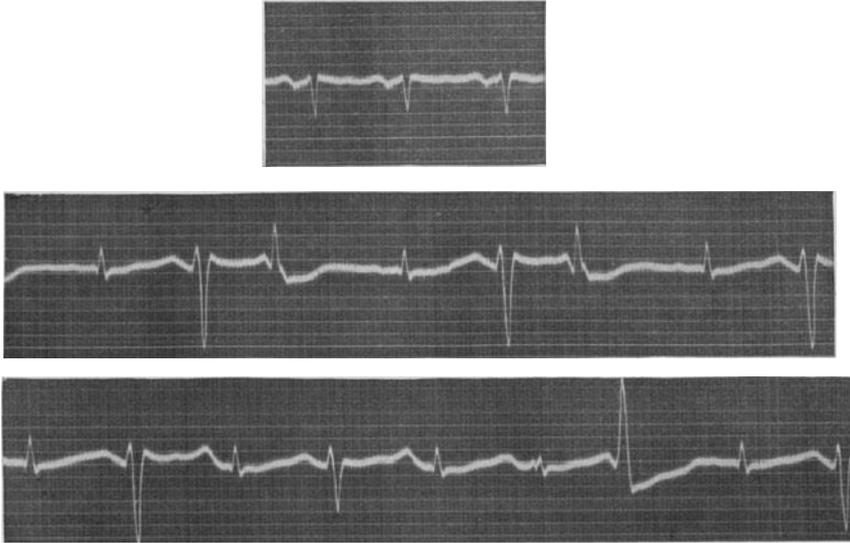


Abb. 39. Alexander K., 8 Jahre alt. *Diagnose:* Scharlach-Nephritis. Myokarditis. Kammer-Esyst. in Form von Trigeminnie.

spitzes T, welches als Erstickungs-T aufgefaßt wurde. Die Urämie kann, wie es durch Versuchserien von AGNOLI und BUSSA bewiesen wird, verschiedene Ekg.-Abweichungen hervorrufen. Die Autoren konnten durch Einspritzung urämischen Blutes beim Meerschweinchen verschiedene Ekg.-Veränderungen hervorrufen. Das sich als toxisch erweisende Serum war durch protrahierte Dialyse entgiftbar.

Die urämische Perikarditis geht mit den bei Perikarditis üblichen Ekg.-Abweichungen einher.

In unserem Krankengut (8 Fälle) haben wir meistens eine Verlängerung vom hypocalcämischen Typ und ein zugespitztes T gesehen. Es war aber auffallend, daß ebenso wie bei Tetanie sehr häufig auch P-Abweichungen vorkommen (Abb. 40, 41). Außer Formveränderungen (Abflachung, Diphase) und Näherücken des P zum R haben wir auch häufig ein negatives P beobachtet, so daß wir einen oberen Knotenrhythmus annehmen mußten. Ziemlich häufig kamen auch hochpositive T-Zacken vor.

In 2 Fällen konnten wir außer einer QT-Verlängerung und P-Abweichung auch einen coronarähnlichen Verlauf der ST-Strecke und des T feststellen. Das

Bild gleicht auch dem Perikarditis-Ekg. Stadium II, nur die Gegensinnigkeit von Abl. I und III und die ausgeprägten Veränderungen in Abl. II sprechen

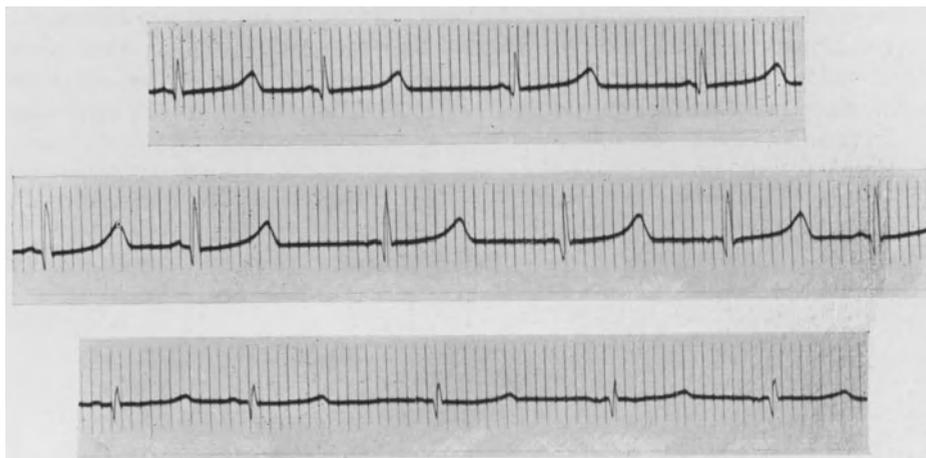


Abb. 40. Joseph P., 22 Monate alt. *Diagnose:* Ekzem-Nephritis. Urämie. Bradykardie. P-Formveränderungen in Abl. II—III. QT stark verlängert (+0,10 Sekunden), T relativ kurz, spitz.

dagegen. Der eine Fall endete mit Heilung, der andere kam zur Sektion, in keinem Falle war eine Perikarditis nachweisbar (Abb. 41).

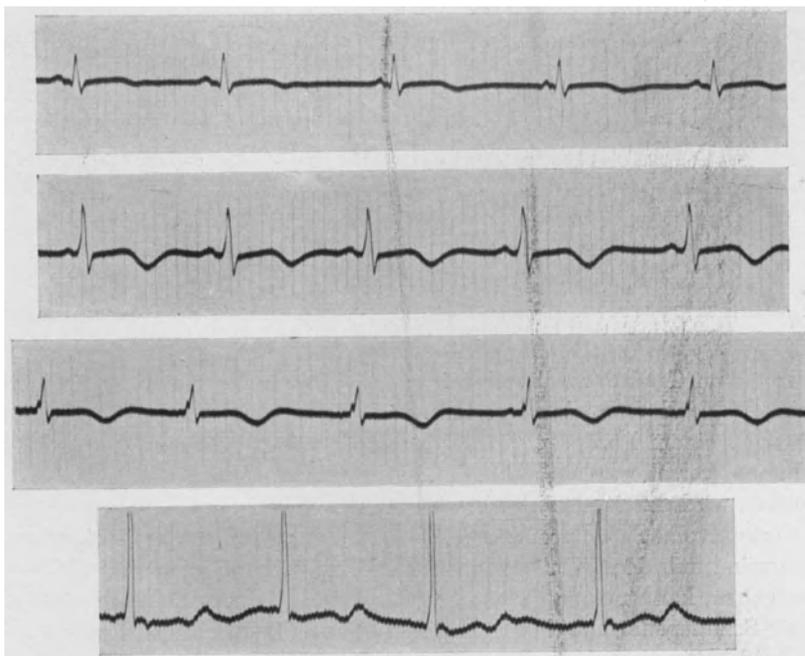


Abb. 41. Marie Gy, 10 Jahre alt. *Diagnose:* Nephritis, Urämie. PQ 0,10 Sekunden. P-Formveränderungen in Abl. III. Coronarähnliches T.

Endlich möchten wir hier die Frage des *Ekg. bei lordotischer Albuminurie* kurz erwähnen. GOLDSCHIEDER (1938) hat nachgewiesen, daß bei Kindern mit

lordotischer Albuminurie das Ekg. häufig pathologische Abweichungen zeigt (3 Fälle). Die Ursache dieser Veränderungen konnte die Autorin nicht angeben. Sie wies nur darauf hin, daß frühere Autoren (CALVIN-ISAACS-MEYER) die orthotische Albuminurie mit latenten Herdinfekten in Zusammenhang brachten, durch welche auch die Herzveränderungen leicht erklärt wären. LERBOULLET nahm einen primären Herzprozeß als Ursache der lordotischen Albuminurie an.

In unserem Krankengut haben wir bei 5 an orthotischer Albuminurie leidenden Kindern ausgeprägte ST-T-Abweichungen gefunden. Die Ekg.-Veränderungen

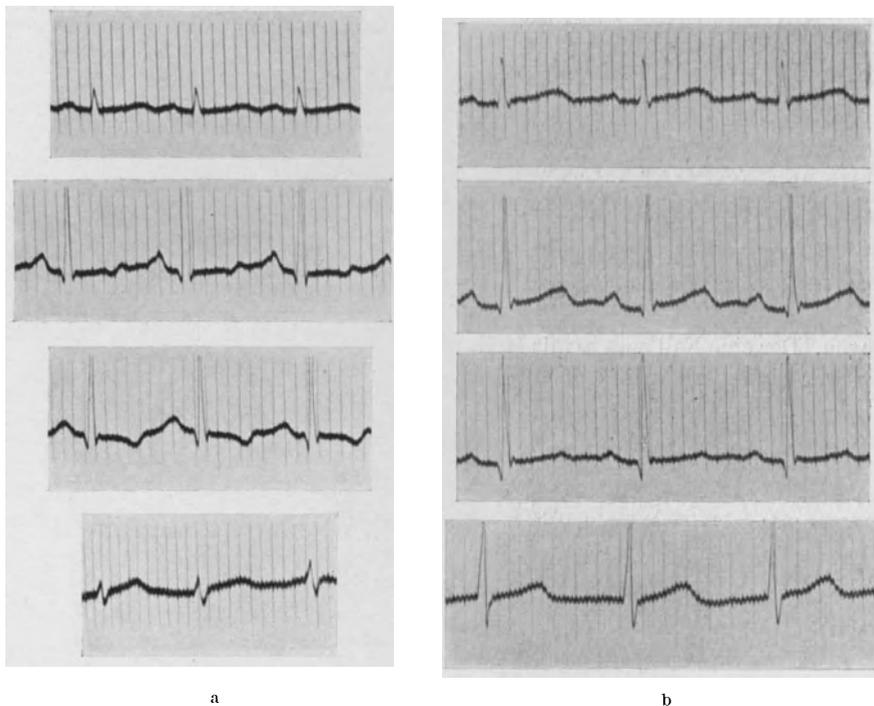


Abb. 42. Susanne Sz., 11 Jahre alt. *Diagnose:* Lordotische Albuminurie. a) Zeichen von Myokardschädigung. b) Nach einer halben Stunde langem Knien: Fast normales Ekg.

gehen mit dem Grad der Albuminurie parallel, nach der Heilung verschwinden auch sie. Jedoch haben wir wiederholt beobachtet, daß die Ekg.-Veränderungen gerade nach einem Lordoseversuch bei verstärkter Albuminurie vorübergehend vollkommen verschwanden (Abb. 42). Die funktionelle Natur der Ekg.-Abweichungen wird damit also klar bewiesen. Die Erklärung dieser merkwürdigen, nach Lordoseversuch entstandenen Diskrepanz zwischen der Steigerung der Albuminurie und dem Verschwinden der Ekg.-Veränderungen, welche sonst parallel gehen, kann nur so gedeutet werden, daß die zur Zeit noch nicht völlig bekannte Schadensursache (lokale Kreislaufstörungen durch Spasmen usw.) beim Knien beide Prozesse abweichend beeinflusst.

## 6. Das Ekg. bei Diphtherie.

Es sind so viele ausgezeichnete, sich mit dieser Frage beschäftigende Monographien schon erschienen (in der letzten Zeit die von v. KISS, BEER, HAMBURGER

und ZEDERBAUER usw.), daß es beinahe überflüssig scheint, diese Frage auch hier zu behandeln. Zwecks Vollständigkeit soll sie jedoch kurz erörtert werden. Dies erscheint schon darum gerechtfertigt, da bei Diphtherie alle Ekg.-Veränderungen, die bei anderen Infektionskrankheiten nur einzeln und zu verschiedenen Zeitpunkten aufzutreten pflegen, in ein und demselben Fall vorkommen, manchmal gleichzeitig beobachtet werden können. Bei Diphtherie bilden sich die Ekg.-Veränderungen rasch aus; bei täglich angefertigten Ekg.-Aufnahmen wandeln sich die verschiedenen Symptome in schneller Reihenfolge. Es ist also verständlich, daß die bei Diphtherie ausgeführten Ekg.-Untersuchungen die Anwendung der Elektrokardiographie stark förderten.

Die Ekg.-Abweichungen kommen am häufigsten bei Rachendiphtherie vor, während im Falle anderer Lokalisation (Kehlkopf-, Nasen-, Vulva-, Hautdiphtherie) diese viel seltener sind (HECHT und ZEDERBAUER). Bei milder Diphtherie kann man kaum Ekg.-Veränderungen sehen, bei schwerer, besonders aber bei toxischer, sog. maligner Diphtherie können wir eine Menge der verschiedensten Ekg.-Abweichungen beobachten, als Zeichen, daß durch das Diphtherietoxin der Herzmuskel, aber auch das spezifische System stark geschädigt wurden.

Die Ekg.-Veränderungen zeigen nach FRANK einen kurvenartigen Verlauf. Diese Kurve beginnt mit einem negativen  $T_{III}$ , wird mit ST-Senkung, QT-Verlängerung usw. fortgesetzt, und im Gipfel weist sie die schwersten Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen auf. Wenn der Kranke sich erholt, so bilden sich die Ekg.-Veränderungen wieder in umgekehrter Reihenfolge zurück. In jedem Punkte des aufsteigenden Schenkels kann der Tod eintreten, während im absteigenden Teil der Kurve die Gefahr schon viel geringer ist. Nach der Schwere der Krankheit, nach dem verschiedenen Genius epidemicus erreicht die Kurve evtl. in einigen Tagen einen ziemlich hoch liegenden Punkt, während sie in anderen Fällen, bei milderem Verlauf bis zur Heilung auf sehr niedriger Stufe bleibt. Eben deshalb ist es schwer, die Kurve zeitlich einzuteilen. Der ansteigende Teil der Kurve dauert ungefähr 2 oder 3 Wochen lang. Die ersten Ekg.-Abweichungen treten am 1. bis 3. Tage, schwere manchmal schon am 4. bis 5. Tage auf; wenn aber bis zum 9. Tag keine schwereren Ekg.-Störungen erscheinen, sind solche auch nicht mehr zu erwarten (FRANK).

Die diphtherischen Kreislaufstörungen werden, dem pathologisch-anatomischen Befund entsprechend, in 2 Gruppen eingeteilt: in die Gruppe der Früh- und Spätschädigungen (BEHR).

Das Frühstadium wird von einzelnen Autoren in mehrere Untergruppen geteilt; so unterscheidet v. KRISSE außer den Funktionsstörungen der ersten 2 bis 3 Tage anatomisch bedingte Störungen sowie das durch den Reizzustand der sekundären und tertiären Herzzentren gekennzeichnete dritte Stadium. BEHR teilte dagegen das Frühstadium nur in zwei Perioden ein, in die Periode der funktionellen und in die der organischen Störungen.

In der durch funktionelle Störungen gekennzeichneten allerersten Periode ist der allgemeinen Intoxikation entsprechend ebenso wie bei anderen schwereren Infektionskrankheiten nur eine Sinustachykardie wahrzunehmen. Infolge der hochgradigen Tachykardie kommt es bald zur Vorhoffpfröpfung, um so mehr, weil auch schon in dieser Zeit eine QT-Verlängerung auftreten kann. Durch

die Vorhofpfropfung leidet auch die Blutversorgung des Herzens selbst, und so kann der zunehmenden Verschlechterung des Coronarkreislaufes zufolge der Tod rasch eintreten. Auf dem Ekg. sind außer Sinustachykardie und P-Superposition die immer ausgeprägter werdende ST-Depression und evtl. eine beginnende Vertiefung des T infolge der akuten Coronarinsuffizienz zu sehen. Sonstige Ekg.-Abweichungen fehlen noch, weil zu ihrer Ausbildung wegen des frühen Todes nicht genügend Zeit zur Verfügung stand. Nach FRANK erleben die Kranken bei diphtherischen Früh Todesfällen nicht mehr ihre elektrokardiographischen Veränderungen. Die Dauer der Periode funktioneller Störungen ist variabel; im allgemeinen dauert sie 1—3 Tage. Der Tod kann zwar in diesem Stadium eintreten, ist aber selten.

Die Ursache der Sinustachykardie ist nach v. KISS die erhöhte Erregbarkeit des Reizbildungssystems; PARADE dagegen erklärt diese mit einer zentralen Sympathicus-Tonus-Steigerung. Es sind aber auch andere Zeichen eines Einflusses der extrakardialen Nerven vorhanden. Man kann nämlich manchmal eine ausgesprochene, von der Atmung unabhängige regellose Sinusarrhythmie beobachten, auf welche PARADE, ferner APPEL und PLÜGGE die Aufmerksamkeit lenkten. Nach den letztgenannten Autoren verdient sie eine größere Beachtung, weil sie, obwohl sie in leichteren Fällen auch vorkommen kann, doch besonders bei schwererem Verlauf auftritt und von anderen Ekg.-Abweichungen gefolgt wird. Nach PARADE ist der Grund obiger systemloser Arrhythmie hauptsächlich in einer toxischen Beeinflussung des Sinusknoten zu suchen; aber es ist möglich, daß auch eine Vagusirritation vorhanden ist.

Die Ursache der Früh Todesfälle wurde verschieden erklärt. In früheren Zeiten nahmen ROMBERG und andere den Zusammenbruch des peripheren Kreislaufes als Grund an. Diese Theorie hat auch noch heute viele Anhänger. So meinen HARTL und RICHTER, daß bei foudroyant verlaufender maligner Diphtherie die Lähmung des peripheren Gefäßsystems die Ursache der zum Tode führenden Kreislaufstörung ist; auch ZISCHINSKY erwähnt, daß in der 1. Woche hauptsächlich die Vasomotorenlähmung zum Tode führt.

GRUNKE, v. KISS und WOLLEK haben aber nachgewiesen, daß die zirkulierende Blutmenge sich auch bei schwerster Diphtherie nicht vermindert, sondern eher vermehrt. v. KISS und HORÁNYI-HECHST konnten im Gehirn histologisch keine pathologische Veränderungen in der Gegend des supponierten Vasomotorenzentrums nachweisen. Die Autoren folgern also, daß die zum Tode führende Blutdruckverminderung und der Verfall der Zirkulation nur auf das Sinken der Herzkraft zurückzuführen ist. Neuere Untersuchungen betreffs der wichtigen Rolle der Nebennieren, anderenteils Hundeversuche von MEESEN lenken die Aufmerksamkeit wieder, wie es auch APPEL und PLÜGGE betonen, auf die Rolle des peripheren Kreislaufes.

Die zweite Periode des Frühstadiums ist die Periode der organischen Schädigungen. Je schwerer die Infektion, desto schneller werden im allgemeinen die Ekg.-Veränderungen hervortreten, um so schlimmer ist auch die Prognose. Eine intraventrikuläre Reizleitungsstörung wurde von FRANK frühestens am 3., von GRUNKE am 4. Krankheitstage beobachtet. Schwere Ekg.-Abweichungen erscheinen meistens in der 2. Woche. Je später die Veränderungen erscheinen und je milder sie sind, um so besser ist auch die Prognose. Es können aber seltener

Ekg.-Abweichungen auch in der 3. bis 4. Krankheitswoche auftreten; diese sind gewöhnlich leichter und gehen bald zurück. Die frühen Ekg.-Veränderungen pflegen den klinischen Symptomen zuvorkommen.

Die Ekg.-Abweichungen sind bei diphtherischer Myokarditis außerordentlich bunt; es können alle möglichen Herzschädigungen, häufig auch Läsionen der einzelnen Herzabschnitte miteinander kombiniert vorkommen.

In zeitlicher Reihenfolge sind zuerst T-Abweichungen zu sehen. Die Veränderungen der T-Zacke sind auch am häufigsten, in schweren und mittelschweren Fällen sind sie ausnahmslos vorhanden, aber auch in leichten Fällen pflegen sie vorübergehend in Abl. III vorzukommen. T-Veränderungen kommen als Abflachung, Verschwinden, Diphasisch- oder Negativwerden vor. Die Abweichungen erscheinen zuerst in Abl. III, später in Abl. II, endlich auch in Abl. I. Wenn die T-Zacke auch in Abl. II eine Veränderung zeigt, ist fast immer auch eine Senkung der ST-Strecke in Abl. III vorhanden. Die ST-Senkung hinkt meistens ein wenig der T-Anomalie nach. In schweren Fällen sind schon in einigen Tagen die ST-Strecken gesenkt, die T-Zacken in allen 3 Ableitungen umgekehrt. Sehr häufig kann man gleichzeitig mit der ST-Senkung, ja oft auch schon von der ersten Periode übergreifend eine starke Verlängerung der QT-Dauer beobachten. Es ist auffallend, daß dieses sehr charakteristische Symptom, welches durch die langgedehnte ST-Strecke und die häufige Superposition des P noch mehr ins Auge fällt, kaum erwähnt, und höchstens als ein träger Verlauf des T bezeichnet wurde. Nach BOCK berichteten vor ihm nur SCHELLONG, HEGGLIN und HOLZMANN über eine QT-Verlängerung. Nach BOCKs Untersuchungen kommt die QT-Verlängerung bei Diphtherie außerordentlich häufig vor. Er unterscheidet 2 Typen, eine geringgradige Verlängerung, welche bei milden und mittelschweren Fällen nach der 2. Woche aufzutreten pflegt und bis zur Rekonvaleszenz verfolgbar ist, und eine hochgradige, welche schon in der 1. Woche erscheint und nur langsam zurückgeht. Der letztere Typ kommt vorwiegend bei toxischen Fällen vor; deshalb bildet er ein ernstes prognostisches Zeichen. Die QT-Verlängerung bedeutet zweifellos eine Myokardschädigung, ihre Ursache ist nach BOCK eine infolge der Diphtherie entstandene Stoffwechselanomalie bzw. eine darauffolgende Ernährungsstörung der Zellen und so Funktionsschwäche des Herzmuskels.

Bei solchem Ekg.-Bild — QT-Verlängerung, ST—T-Abweichung in 2 oder allen 3 Ableitungen — können auch schwere Leitungsstörungen auftreten; aber es kommt auch vor, daß noch vor dem Erscheinen dieser die P- und QRS-Abweichungen sichtbar werden.

Mit den Veränderungen der P-Zacke beschäftigten sich hauptsächlich BEHR, ferner HECHT und ZEDERBAUER. Bei Diphtherie kommen Verbreiterung, Spaltung, Plateaubildung, Steiler-, Flach-, Isoelektrisch- oder auch Negativwerden des P vor. Ein verbreitertes, gespaltetes P ist vorwiegend in Abl. I—II, seltener in allen 3 Ableitungen bemerkbar, eine diphasische oder negative T-Zacke ist dagegen hauptsächlich in Abl. III, seltener in Abl. II wahrzunehmen. Die P-Abweichungen sind, besonders wenn diese bei Reihenaufnahmen ein rasch wechselndes Bild zeigen, als Zeichen einer Schädigung des Vorhofmyokards zu betrachten.

Feinere Veränderungen der QRS-Gruppe kommen in einer Verknotung oder Aufspaltung geringerer Grade zum Ausdruck. Eine größere Bedeutung ist

diesen Veränderungen zuzuschreiben, wenn sie bei Reihenaufnahmen eine Progression zeigen und in mehreren Ableitungen erscheinen.

In diesem Abschnitt kommen noch zwei charakteristische Symptome vor. Das eine ist die besonders bei Reihenaufnahmen gut verfolgbare, immer ausgeprägter werdende Abnahme der Ausschlaggröße, welche sich unter 0,5 mV vermindern kann (Ekg. mit Niederspannung). Obwohl zwischen Ausschlaggröße und Herzkraft kein inniger Zusammenhang besteht, kann man eine stufenweise eintretende Abnahme doch als eine Verminderung der Herzkraft bewerten (v. KISS, PARADE). Die Spannungsschwäche wird aber meistens nicht zu dieser Zeit, sondern nach Verschwinden verschiedener schwerer Leitungsstörungen

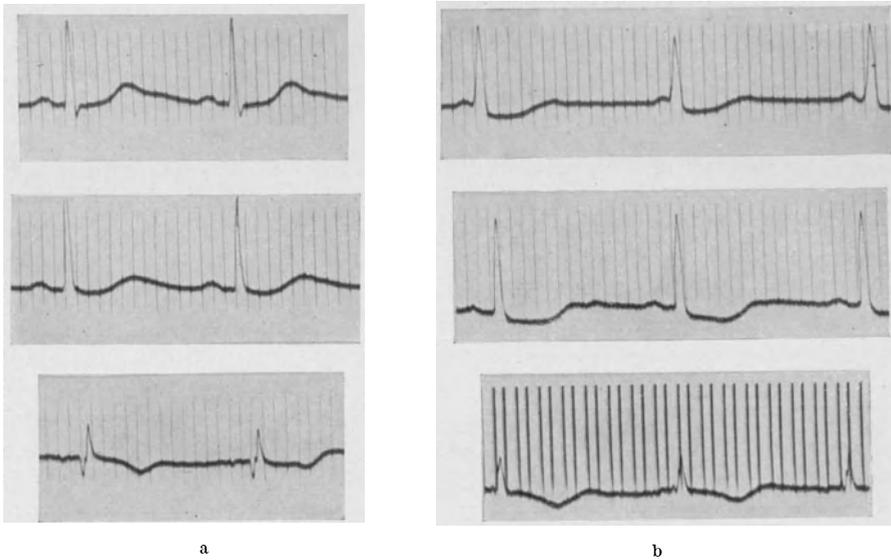


Abb. 43. Eugen P., 12 Jahre alt. *Diagnose:* Diphtherie. a) 5. 1. 40. 7. Krankheitstag: ST-Senkung in allen 3 Ableitungen. QT stark verlängert. T<sub>III</sub> negativ b) 7. 1. Interferenzdissoziation in der Abl. I.

hervortreten. HECHT und ZEDERBAUER haben sie häufig als Endstadium eines ausgedehnten Verzweigungsblockes beobachtet.

Das andere Symptom ist die rasch entstehende Achsenverschiebung. Im Kindesalter kommt meistens ein Rechtstyp vor, die Achsenverschiebung nach rechts wird jedoch viel ausgeprägter bzw. erscheint auch, wenn zuvor keine Achsendeviation vorhanden war. Nach FRANK kommt das Auftreten ausgesprochener Überwiegungskurven immer zur Zeit der Veränderung des T und ST vor. Im weiteren Verlauf können sich die einzelnen Überwiegungskurven ändern, ein Rechtstyp verwandelt sich in einen Linkstyp oder verschwindet. Dies kommt hauptsächlich vor, wenn die die Achsendeviation bedingende Herzhälfte stark geschädigt wird; dies führt zu einer partiellen Niederspannung in derselben (ZWILLINGER), wodurch ein passives Überwiegen der anderen Herzhälfte verursacht wird. Dieses passive Überwiegen wird von v. KISS, OTTO als wichtiges Symptom besonders betont. FRANK folgert in solchen Fällen, daß es durch die Diphtherietoxinwirkung zu einer Veränderung der elektrischen Erregung in

einem Herzteil kommt, und daß das passive Überwiegen nur der mildeste Grad eines Prozesses bildet, an dessen Ende der einseitige Schenkelblock steht.

FRANK reiht die zweite Periode der Frühschädigungen nach seiner eigenen

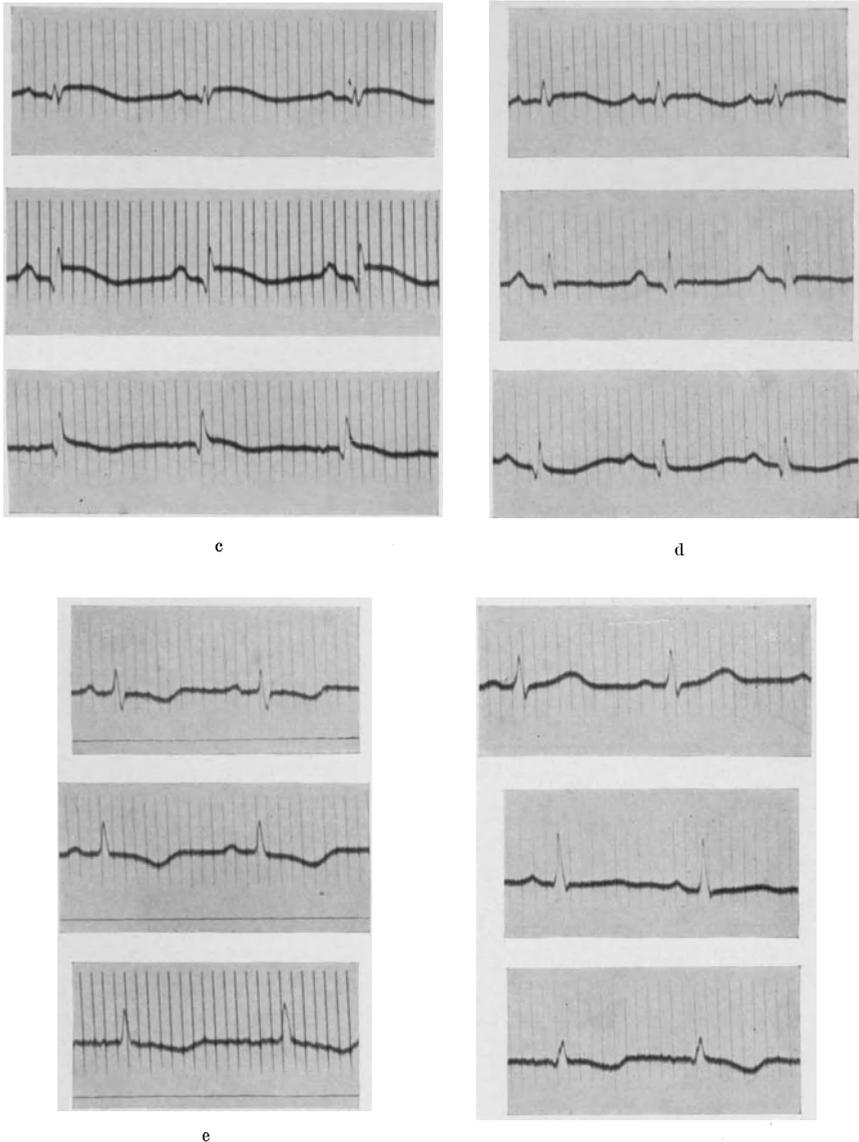


Abb. 43. Eugen P., 12 Jahre alt. *Diagnose:* Diphtherie. c) Zeichen von Coronarkreislaufstörungen. d) 12. 1. e) 22. 1. QT noch stark verlängert. Coronares T. f) 22. 1. T<sub>II</sub> noch abgeflacht, T<sub>III</sub> negativ, coronarähnlich.

Einteilung in das Stadium der beginnenden Herzschädigungen ein. Am Ende dieses Stadiums kommt häufig ein coronares T vor (Abb. 43). Die coronarähnlichen ST- und T-Veränderungen, auf welche die Aufmerksamkeit zuerst PARADE lenkte, bedeuten nach FRANK immer einen schweren Prozeß und sind

den schweren Leitungsstörungen gleichwertig. Je früher sich das negative T in ein Coronar-T verwandelte, um so früher trat der Tod ein. Tritt das Coronar-T erst nach dem 9. Tage auf, so ist die Prognose wesentlich besser. Neben einem Coronar-T kann man häufig auch ein tiefes Q wahrnehmen.

Die Leitungsstörungen kommen bei Diphtherie in verschiedenster Form in rascher Aufeinanderfolge vor; sie können sich auch miteinander kombinieren. Alle Formen des sinuaurikulären, atrioventrikulären Blocks, des Knotenrhythmus, der Interferenzdissoziation, des Schenkel- und Verzweigungsblocks sind zu sehen; vor dem Tode kann man häufig ein Kammerflattern beobachten. Manchmal zeigt die Ekg.-Kurve im Endstadium so schwere und groteske Abweichungen, „daß die wellenförmig abgerundeten, breiten QRS-Komplexe sozusagen über das Registrierpapier zu ‚kriechen‘ scheinen“ (PARADE).

Von den einzelnen Reizbildungsstörungen haben wir schon die Sinustachykardie und die regellose Sinusarrhythmie erwähnt. Selbst die respiratorische Arrhythmie ist nicht immer bedeutungslos (HECHT und ZEDERBAUER), denn eine in der Rekonvaleszenz auftretende respiratorische Arrhythmie beruht auf einer Läsion des neuromuskulären Apparates des Herzens (BLACHER, SECKEL und eigene Untersuchungen).

Sehr häufig kommt ein A.V.-Rhythmus vor, welcher meistens eine hohe Frequenz hat und so als eine aktive Heterotopie zu betrachten ist; sie deutet neben Sinusschädigung auf die erhöhte Erregbarkeit des sekundären Zentrums. Alle drei Formen des Knotenrhythmus können vorkommen, doch ist der mittlere Knotenrhythmus am häufigsten (Abb. 10).

Eine Kammerautomatie pfl egt besonders beim A.V.-Block vorzukommen; doch GEISSLER berichtet über einen Fall, wo bei Sinusschädigung vorübergehend ein Kammerersatzrhythmus erscheint; erst später springt der A.V.-Rhythmus ein.

Eine Interferenzdissoziation kommt auch bei Diphtherie nicht selten vor, wie in neuerer Zeit PARADE, BEHR, HUBENSACK, KEPPEL usw. berichteten. RISOTTO-NATIN-DA RIN beobachteten unter 1050 Diphtheriekranken in 26 Fällen eine Interferenzdissoziation, welche meistens auf den Ausfall der Sinuserregung zurückzuführen war. Prognostisch ist sie kaum zu bewerten.

Auch Esyst. sind bei Diphtherie nicht selten als Zeichen einer Schädigung des Myokards bzw. des neuralen Apparates des Herzens vorhanden. Nach SOLÉ kann man sie besonders häufig im Schlaf beobachten; eine größere Bedeutung kommt ihnen zu, wenn sie auch nach dem Erwachen fortgestehen. Man kann Esyst. von verschiedenem Ausgangspunkte begegnen, am häufigsten sind die Vorhof- und Kammer-Esyst. HARTL und RICHTER sowie FREY berichteten über eigenartige Beziehungen zwischen alternierendem Schenkelblock und Esyst. bei maligner Diphtherie. Aus der Läsionsstelle des Schenkels können Esyst. ausgehen, die den dominierenden Schlägen entgegengesetzt gerichtet sein müssen. PARADE konnte 2 Fälle beobachten, in welchen das einzige Symptom der Myokarditis die gehäufte Kammer-Esyst. bildeten. v. KRIS berichtet über normorhythmische Esyst., welche, da sie in der Mitte zwischen 2 R liegen, nur mit Ekg. nachweisbar sind; weder die Auskultation noch die Pulsuntersuchung kann sie aufdecken. OTTO fand häufig Vorhof-Esyst. mit veränderten P-Zacken. Auch ANDERSEN hat vorwiegend Vorhof-Esyst. gesehen. CHALLIER und FROMENT konnten vor dem Tode gehäufte Esyst. als Vorläufer des Kammerflimmern beobachten.

Eine paroxysmale Tachykardie kommt bei Diphtherie sehr selten vor; nur die amerikanische Literatur erwähnt 2 frühere Fälle. In neuerer Zeit beobachtete sie BEGG unter 100 Diphtheriekranken 8mal.

Auch das Vorhofflattern gehört zu den Seltenheiten. Außer den früheren Literaturangaben (PRICE-MACKENSIE, O'DONOVAN, LESNÉ-ZADOC-KAHN) berichteten BEER, BEHR über 1, BOLT über 2 Fälle. Nach BOLT ist die Prognose des Vorhofflatterns schlecht, wenn es mit einer Frühmyokarditis auftritt; wenn es aber nach dem Verschwinden der akuten myokarditischen Erscheinungen, in der Zeit der diphtherischen Nervenlähmungen, erscheint, ist die Prognose nicht ungünstig.

Noch seltener ist das Vorhofflimmern; HECHT und ZEDERBAUER konnten nur spärliche Literaturangaben sammeln. Das Kammerflattern tritt aber vor dem Tode häufig auf. JOSEPHTHAL gab einen Fall mit geheiltem Kammerflattern bekannt. Das Kammerflimmern spielt wahrscheinlich im diphtherischen Früh-, aber auch Spätstadium eine große Rolle.

Unter den Leitungsstörungen kann man die verschiedenen Formen des sinuaurikulären und atrioventrikulären Blocks auffinden. Besonders häufig kommt in schweren Fällen ein atrioventrikulärer Block (partieller oder totaler) vor, welcher sich öfters einem Schenkelblock anschließt. Der A.V.-Block ist immer als ein ernstes Symptom zu betrachten. Das Verschwinden des A.V.-Blocks selbst bedeutet nicht ohne weiteres eine Besserung des Prozesses; FREY hat in mehreren Fällen 1—2 Tage vor dem Tode ein Verschwinden des A.V.-Blocks und Wiederherstellung der normalen Leitung gesehen. Die schlimmste Prognose hat der langdauernde totale A.V.-Block mit langsamer Kammerautomatie; diese Kranken starben fast ausnahmslos (FRANK, HUBENSACK). BEHR hat an seinem großen Material nur einen Fall beobachtet, bei dem ein totaler Block mit langsamer Kammerautomatie in Heilung endete.

Die beim Übergang vom partiellen zum totalen Block auftretenden ADAMS-STOKESSchen Anfälle sind selten. v. KISS sowie BEHR berichteten über je einen Fall in der letzten Zeit.

Weit häufiger sind aber, besonders bei maligner Diphtherie, die intraventrikulären Leitungsstörungen. Schenkelblock kann bei malignen Fällen schon am 4. bis 5. Krankheitstage vorkommen; er macht die Prognose fast völlig infaust. Häufig schließt sich auch dem Schenkelblock ein A.V.-Block an. FREY hat wiederholt alternierende, in einem Falle eine intermittierende Form des Schenkelblocks beobachtet.

Mit der Progression wird die intraventrikuläre Leitung immer mehr verschlechtert; es tritt ein Verzweigungsblock auf, und nur niedrige, träge, atypische Ausschläge zeigen die Kammersystole an. Es ist auffallend, wie schwere Ekg.-Veränderungen restlos ausheilen können.

Das Spätstadium beginnt in der 3. bis 4. Krankheitswoche (FRANK spricht vom Stadium der Reparation und Rekonvaleszenz). Das Ekg. zeigt noch fast immer pathologische Veränderungen, bei Reihenaufnahmen stellt es sich aber heraus, daß die einzelnen Symptome sich schon in Rückbildung befinden. Die Kurve, welche die diphtherischen Ekg.-Abweichungen darstellt, erreicht schon ihren absteigenden Schenkel. Nach der 3. Woche kann man kein neues Aufblühen der diphtherischen Myokarditis erwarten. Die Gefahr ist aber noch

nicht endgültig vorbei; es droht nämlich noch der plötzliche diphtherische Spätod. Die genaue Erklärung dessen ist noch nicht völlig bekannt. Nach PARADE handelt es sich wahrscheinlich um einen infolge von Kammerflimmern auftretenden Sekundenherztod. Unterstützt wird diese Annahme dadurch, daß in solchen Fällen auch gehäufte Esyst. vorkommen können, welche auf eine Flimmerbereitschaft des Herzens hinweisen. Als zweite Möglichkeit des Spätodes erwähnt PARADE, daß von den Thrombenmassen im Herzen eine tödliche Embolie ausgehen kann. Eine Emboliegefahr tritt hauptsächlich bei Mehrbelastung des kranken Herzens ein. Deshalb müssen wir die Frage, wann der Kranke aufstehen darf, sehr vorsichtig beurteilen. Bei schwerem Verlauf müssen wir ohne Ekg.-Kontrolle 50—60 Tage lang Bettruhe verordnen, bei mit Ekg. untersuchten Fällen nur, bis das vorher negative T mindestens in 2 Ableitungen wieder positiv geworden ist (v. KISS). Mit solchen Vorsichtsmaßnahmen werden wir unangenehme Überraschungen, soweit überhaupt möglich, vermeiden.

BEHR lenkte die Aufmerksamkeit auf eine mit den Spätlähmungen gleichzeitig (4. bis 5. Woche) auftretende Tachykardie. Das Ekg. zeigt in diesen Fällen keine Symptome einer Myokardschädigung. Wahrscheinlich ist die Tachykardie auf eine Vagusläsion bzw. eine Tonusverminderung des geschädigten Vagus zurückzuführen. BEHR hielt die Ansicht GLANZMANN'S, daß die Ursache dieser Tachykardie eine nachträgliche aus okkulten Bacillenherden stammende Toxinüberschwemmung des Organismus sei, nicht für wahrscheinlich.

Die Frage der dauernden Herzschädigungen nach Diphtherie hat eine ziemlich große Literatur mit widersprechenden Angaben gezeitigt. Es steht zweifellos fest, daß man nach schweren diphtherischen Myokarditiden noch jahrelang geringere oder größere Ekg.-Abweichungen nachweisen kann. Diese Fälle sind aber viel seltener, als die ersten Untersucher es behaupten. Über Dauererschädigungen berichteten PARADE, HECHT, BEHR, SCHWENTKER und NOEL, PERRY, BUTLER-LEVINE, MAUTNER, THOMPSON, v. KISS, ANDERSEN, THOENES, BOSÁNYI u. a.

Prognostisch ist das Ekg. vorsichtig zu werten. Reihenaufnahmen ermöglichen die Beurteilung der Tendenz der Veränderungen. Eine langsame Verschlechterung des Befundes ergibt eine weniger schwere Prognose als eine rasche und wechselvolle Entwicklung schwerer Veränderungen.

Früher war die Frage, ob Zeichen einer diffusen Myokardschädigung oder Leitungsstörungen eine schlimmere Prognose bieten, Gegenstand eines Streites. Während v. KISS dem negativen  $T_{II-III}$  und den ST-Senkungen, der Spannungsschwäche, PARADE dem Coronar-T eine größere Bedeutung zugeschrieben haben, glauben FRANK, HARTL und RICHTER, KEPPEL, daß die Leitungsstörungen eine schlimmere Prognose ergeben. BURKHARDT-EGGLETON-SMITH betonen auch die schlechten Aussichten bei Leitungsstörungen. Die Autoren haben unter insgesamt 140 toxischen Fällen bei denen, in welchen nur T-Abweichungen vorlagen, eine Sterblichkeit von 13%, dagegen bei Leitungsstörungen eine von 76% gefunden. FRANK bestätigte die üble prognostische Bedeutung des Coronar-T. BEHR sagt, wenn „der initiale Kreislaufkollaps und eine Frühschädigung zusammentreffen, so wird die Prognose infaust. Da ist der Fall der sog. hyper-toxischen Diphtherie“. Die Prognose ist bei toxischer Diphtherie weniger aussichtslos, wenn der primäre Kollaps abgeklungen ist.

Von den Leitungsstörungen ist der totale, länger anhaltende A.V.-Block prognostisch fast ganz infaust (BEHR). STECHER beobachtete 19 totale A.V.-Blocks; alle Kranken starben. Intraventrikuläre Leitungsstörungen bieten schon eine relative bessere Prognose. Die Beobachtung von APPEL und PLÜGGE, daß selbst bei einem Schenkelblock klinische Symptome einer Herzschiädigung vollkommen fehlen können, ist allerdings auffallend. Nach diesen Autoren könnten vielleicht regionäre Unterschiede eine Rolle spielen. Aber man kann auch daran denken, daß eine Pathomorphose statthatte. Vor einigen Jahren hielt z. B. v. KISS noch die diffuse Myokardschiädigung für die gefährlichste; in unserem späteren, auch aus Ungarn stammenden Material sind es ohne Zweifel die Leitungsstörungen, welche fast immer letal verlaufen. In diesem Falle kann man kaum einen regionären Unterschied, sondern eher eine Pathomorphose annehmen.

Wir haben viele Hunderte von diphtheriekranken Kindern elektrokardiographisch untersucht. Bei leichteren und mittelschweren, aber auch bei schweren Fällen konnten wir hauptsächlich verschiedene ST- und T-Abweichungen, QT-Verlängerungen beobachten. Schwere Leitungsstörungen kamen relativ selten, nur in 31 Fällen vor, unter diesen ein Schenkelblock 18mal. Nach der klassischen Nomenklatur waren 10 rechtsseitige (geheilt 3), 3 WILSONscher Block (alle gestorben), 5 linksseitiger Schenkelblock (geheilt 1). Der jüngste Schenkelblockfall war ein 11 Monate alter Säugling. Verzweigungsblock wurde 14mal, davon 8mal nach Schenkelblock (geheilt 2), 6mal ohne vorherigen Schenkelblock (geheilt 5) beobachtet. Die Prognose des ohne vorangehenden Schenkelblock entstandenen Verzweigungsblocks scheint also viel besser zu sein als die des Schenkelblocks, oder die des nach Schenkelblock auftretenden Verzweigungsblocks.

Ein totaler A.V.-Block kam neben Schenkelblock 12mal vor, darunter 10mal nur kurz vor dem Tode.

Einen A.V.-Rhythmus konnten wir 13mal beobachten. Es war auffallend, daß vor dem Erscheinen eines Schenkelblocks häufig ein mittlerer A.V.-Rhythmus mit übergroßen Ausschlägen auftrat. Ein anderes interessantes Symptom, welches vor dem Erscheinen des Schenkelblocks aufzutreten pflegt, ist die Verkürzung der PQ-Zeit auf etwa 0,10 Sekunden. Diese beiden Symptome können manchmal 1—2 Tage dem Schenkelblock zuvorkommen und sind wahrscheinlich auf dieselbe Ursache zurückzuführen. Nach dem Verschwinden des Schenkelblocks bzw. Verzweigungsblocks, nach Herstellung des normalen Sinusrhythmus, kommt die ausgeprägte QT-Verlängerung, welche dem Schenkelblock voranzugehen pflegt, wieder zum Vorschein.

Eine Interferenzdissoziation war 4mal, in jedem Falle im Zusammenhang mit Schenkelblock, Vorhof-Esyst. 4mal, Kammer-Esyst. 5mal, PQ-Verlängerung 4mal (auch über 0,30 Sekunden), ein Coronar-T 5mal vorhanden.

Eine Spätschiädigung haben wir nur in 1 Fall beobachtet. Ein 9jähriger Knabe wurde 2 Jahre nach überstandener maligner Diphtherie mit einer schweren Herzdekompensation unter der Diagnose „rheumatische Karditis“ zur Aufnahme gebracht. Bei der Sektion wurden aber keine Klappenveränderungen, sondern nur Zeichen einer älteren schwierigen Myokarditis gefunden. Im Ekg. beide mal nur Zeichen einer diffusen Myokardläsion (ST-T-Veränderungen).

### 7. Das Ekg. beim Scharlach.

Betreffs der Schädigung der Kreislauforgane beim Scharlach stand früher besonders die Scharlachendokarditis im Mittelpunkt des Interesses. In der Ätiologie der Herzfehler schrieb man neben dem Rheumatismus dem Scharlach eine ziemlich große Bedeutung zu. Die Scharlachendokarditiden sind septisch oder allergisch, sie kommen hauptsächlich im Anschluß an das zweite Kranksein vor. Die Scharlachendokarditis ist, obwohl sie zu Herzfehlern führt, dennoch relativ gutartig, da sie nicht rezidiert. Ihre Häufigkeit schätzt man im allgemeinen auf 0,1—0,5%. ZISCHINSKY hat aber unter 20000 Scharlachkranken nur 6 septische Fälle beobachtet. Nach seiner Meinung spielt deshalb der Scharlach in der Ätiologie der Endokarditiden eine ganz untergeordnete Rolle. SCHWARZ fand dagegen unter 90 erworbenen Herzfehlern 16mal eine Scharlachätiologie. Unter diesen kamen bei 5 Fällen ausgesprochene rheumatische Symptome nach Scharlach vor, von den übrigen 15 Fällen haben 9 während des Scharlachs Gelenkerscheinungen gehabt. Eine Feststellung der Häufigkeit der Scharlachendokarditis wird, wie ersichtlich, durch die Mitwirkung des wahren Rheumatismus außerordentlich erschwert.

Im Vergleich zu der Seltenheit der Endokarditiden kann man auffallend häufig Veränderungen des Myokards finden. Als klinische Zeichen dieser werden eine meist geringgradige Herzdilatation und systolische Geräusche beobachtet; in vereinzelt Fällen tritt auch ein plötzlicher Herztod ein. BAMBERGER, HENOCH, ROMBERG konnten auch histologisch eine Myokarditis nachweisen.

Die im Scharlach vorkommenden Herzstörungen wurden von den einzelnen Autoren verschieden beurteilt. ESCHERICH und SCHICK sprechen von einer durch Toxinwirkung entstandenen Myasthenia cordis. LEDERER und STOLTE führen das unter „Scharlachherz“ bekannte Syndrom auf die sekundäre Anämie usw. zurück.

Einen tieferen Einblick in das Wesen des Scharlachherzens ermöglicht die Elektrokardiographie. Der erste, der Ekg.-Untersuchungen beim Scharlach fertiggestellt hat, war HECHT. Er konnte außer einer mäßigen Verlängerung der Überleitungszeit nur eine Sinustachykardie, seltener eine Spaltung des P feststellen. Nach BUCHEM-POLAK-DANIELS kommen hauptsächlich vorübergehende T-Abweichungen besonders in Abl. III vor. Sie fanden unter 211 Scharlachfällen bei 164 T<sub>III</sub>-Veränderungen, welche nach dem Verlauf des Scharlachs 105mal verschwanden. SHOOKHOFF und TARAN beobachteten nur T-Abweichungen; Rhythmusstörungen sahen sie keine. GERBASI führte bei 11 ausgewählten Fällen Reihenuntersuchungen aus. Er fand am häufigsten P-Veränderungen und eine Verminderung der R-Größe. In der Rekonvaleszenz waren häufig Sinusarrhythmie, aber auch sinuaurikulärer Block zu sehen. Später teilte er einen Fall von Vorhoffibrillation mit. BERGER und OLLOZ fanden bei 66 Fällen nur selten Abweichungen. Außer einer Negativität des T und Senkung des ST konnten sie 2mal einen A.V.-Block feststellen.

Eine wesentlich genauere Beschreibung des Scharlach-Ekg. gab WICKSTRÖM in seiner umfangreichen und wertvollen Abhandlung. Dieser Autor hat bei 100 Scharlachkranken (84 davon unter 15 Jahren) Ekg.-Reihenuntersuchungen (2669 Aufnahmen) ausgeführt und konnte in 86% Abweichungen nachweisen. Außer den schon bekannten T-Veränderungen fand er eine Verlängerung der

Überleitungszeit in 67%. Werte über 0,18 Sekunden oder darüber wurden nur in 13% beobachtet; in den anderen Fällen zeigte die PQ-Zeit während des Verlaufes größere Schwankungen und Verlängerungen, die 0,18 Sekunden nicht erreichten, jedoch zu den Verlängerungen gezählt wurden. Auch eine Verbreiterung des QRS (in 17 Fällen über 0,08 Sekunden, eine relative Verbreiterung auch eingerechnet, in 25 Fällen) wurde von WICKSTRÖM beobachtet. Irritative Störungen kamen aber nur sehr selten vor (1 mal nodale Esyst.). Der Autor erachtet die Ekg.-Abweichungen nicht als für Scharlach kennzeichnend, betonte aber die auffallende Ähnlichkeit mit dem Ekg. beim Rheumatismus.

Die Ähnlichkeit zwischen Scharlach- und Rheumatismus-Ekg. heben auch viele Literaturangaben — wie folgt — hervor. DUCHOSAL und SCICLONOFF berichteten über einen Fall, wo eine am 11. Krankheitstage wegen Herzklopfen gefertigte Ekg.-Aufnahme einen infranodalen A.V.-Rhythmus zeigte. WICKSTRÖM sah später in 3 Fällen WENCKEBACHSche Perioden, welche in der 5. Krankheitswoche erschienen. FAULKNER-PLACE-OHLER fanden unter 171 Scharlachkranken 13 mal eine PQ-Verlängerung über 0,20 Sekunden sowie häufig T-Abweichungen. Die Ekg.-Veränderungen kamen vorwiegend zwischen dem 18. bis 34. Krankheitstage vor. Die Autoren haben auch 3 Jahre später Nachuntersuchungen ausgeführt, bei welchen sie feststellen konnten, daß sich bei 7 Kranken inzwischen ein Herzfehler ausbildete. Sie betonen die große Ähnlichkeit zwischen dem Ekg. des Scharlachs und des Rheumatismus. Die Behauptung aber, daß ein schon lange hindurch ruhender rheumatischer Herzfehler durch Scharlach aufflackern könne, lehnen die Autoren ab. In BLUMBERGERS Fall kamen bei einem zum zweitenmal an Scharlach erkrankten 9jährigen Mädchen verschiedene Rhythmusstörungen vor. Vorhof-Esyst., Knotenrhythmus, Knoten-Esyst., später sinuaurikulärer Block traten auf, aber alle gingen vollkommen zurück. Während der Krankheit war auch ein Erythema multiforme zu beobachten. MAUTNER fand einmal PQ-Verlängerung, ein andermal eine Abflachung des P, aber in einigen Monaten war das Ekg. wieder normal. BEER hat in 5 mit Gelenkerscheinungen komplizierten Fällen Leitungsstörungen beobachtet. 2 mal war eine PQ-Verlängerung (0,26 Sekunden) und 3 mal waren WENCKEBACHSche Perioden vorhanden. Es handelte sich um Gelenkerscheinungen verschiedenen Ursprungs, 1 mal um ein Scharlachrheumatoid, 2 mal um pyämische Metastasen, 2 mal um Gelenkprozesse bei Serumkrankheit. Er hielt es allerdings für auffallend, daß andere Autoren keinen Zusammenhang zwischen Ekg.-Abweichungen und Scharlachkomplikationen nachweisen konnten, während in seinem kleinen Material die Gelenkerscheinungen so häufig mit Leitungsstörungen einhergehen. Eine vollkommen ähnliche Beobachtung machte auch HOLZ, der bei 7 Kranken im Anschluß an ein Scharlachrheumatoid verschiedene Leitungsstörungen, fast alle Grade des A.V.-Blocks, feststellen konnte. Die Ekg.-Veränderungen verlaufen mit den Gelenkprozessen parallel und sind wahrscheinlich viel häufiger, als man bisher glaubte. v. KRIS hat mit seinen Mitarbeitern zur Klärung der Frage des Scharlachherzens systematische Ekg.-Untersuchungen angestellt. Er hat während des Scharlachs mehrmals eine Interferenzdissoziation gefunden.

Alle diese, vorwiegend in Form von Leitungsstörungen sich äußernden Ekg.-Abweichungen betonen die schon seit langem gewürdigte große Ähnlichkeit des Scharlach- und Rheumatismus-Ekg. PAUL-SALINGER-ZUGER haben bewiesen,

daß man in der Familie von an postscarlatinöser Endokarditis oder Arthritis erkrankten Kindern in einem sehr großen Prozentsatz einen Rheumatismus nachweisen kann. Nach diesen Autoren ist es wahrscheinlich, daß in solchen Fällen eine Aktivierung des Rheumatismus durch die Streptokokkeninfektion eine Rolle spielt und diese nicht als spezifische Scharlachkomplikationen zu betrachten ist. Nach HOTTINGER-SCHLOSSMANN neigen die Kranken, die einen Gelenkrheumatismus überstanden haben, zum Scharlachrheumatoid. Auch DE RUDDER vertritt diese Ansicht. Nach ihm bestehen keine prinzipiellen Unterschiede zwischen Rheumatoid und echtem Gelenkrheumatismus, beide sind allergischer Natur. Noch entschiedener ist die Stellungnahme ASCHOFFS: „Es ist mir nicht bekannt, daß der Scharlach an sich eine Klappenentzündung, die zum Herzfehler führt, hervorrufen kann. Wenigstens haben wir solche Fälle unter unserem Material nie gesehen.“ Diese Feststellung wurde auch dadurch bestätigt, daß bei sog. Scharlachendokarditiden immer rheumatische Knötchen nachweisbar waren. In solchen Fällen ist also eine Doppelinfektion vorhanden. Auch KRAMER hielt das Scharlachrheumatoid für eine sekundäre rheumatische Infektion. BLECHMANN sah bei 6 an Scharlachrheumatoid erkrankten Kindern in jedem Falle auch eine Endokarditis; daraus schließt er, daß aller Wahrscheinlichkeit nach das Scharlachrheumatoid und der wahre Rheumatismus auf ein und demselben Prozeß zurückzuführen sind. Auch BARZAN-MAGGI ziehen aus ihrem großen Material die Schlußfolgerung, daß, während die Früharthralgie nichts mit Rheumatismus zu tun hat, das während des zweiten Krankseins oder in der Rekonvaleszenz auftretende Scharlachrheumatoid fast immer mit Endokarditis kompliziert ist und einen innigen Zusammenhang mit dem wahren Rheumatismus hat. Interessant sind auch die aus unserer Klinik erschienenen Mitteilungen von FRANK. Aus dem klinischen Bilde (häufige rheumatische Komplikationen; Erythema annulare, Rheumatismus nodosus, Chorea minor), aus dem familiären Vorkommen des Rheumatismus sowie aus den Resultaten seiner 5 Jahre später ausgeführten Nachuntersuchungen folgert er, daß, obwohl das Scharlachrheumatoid seltener auch als spezifischer Vorgang vorkommen kann, es ungefähr in 60% der Fälle als Manifestation eines gleichzeitigen wahren Rheumatismus zu betrachten ist.

Die Scharlachmyokarditis ist sonst histologisch von einer rheumatischen Herzmuskelentzündung gut differenzierbar (STOEBER). Sind auch ASCHOFFSche Granulome vorhanden, so muß man eine Doppelinfektion annehmen (MAGLADERY-BILLING).

Die große Ähnlichkeit des Scharlach- und Rheumatismus-Ekg. ist nach dem Obigen schon leicht verständlich. Sie wurde dadurch erklärt, daß die Ekg.-Veränderungen und die im Herzmuskel sich abspielenden Prozesse eine Teilerscheinung eines durch Streptokokkeninfektion ausgelösten Vorganges oder der — wie es scheint — in ziemlich großem Prozentsatz vorhandenen rheumatischen Doppelinfektion bilden. Auch die Tatsache, daß Ekg.-Abweichungen besonders im Falle der Gelenkerscheinungen zu beobachten sind, wird gut verständlich, da die Gelenkerscheinungen ebenso wie die Ekg.-Veränderungen durch ein und demselben (allergischen?) Prozeß bedingt sind.

In unserem Material konnten wir Ekg.-Abweichungen in einem ziemlich großen Prozentsatz (unter 150 Fällen 81 mal, 53%) nachweisen. Am häufigsten

waren ST- und T-Abweichungen, QT-Verlängerungen, seltener ein Coronar-T (2mal) vorhanden. PQ-Verlängerungen sind 15mal, sinuaurikulärer Block 4mal, A.V.-Rhythmus 2mal, Interferenzdissoziation 5mal, Sinus-Esyst. 2mal, Kammer-Esyst. 3mal, partieller Block 1mal (Abb. 44) vorgekommen.



Abb. 44. Margarete Cs., 8 Jahre alt. *Diagnose:* Scharlach. Vorher Zeichen von Myokardschädigung. Ekg.: Abl. II. WENCKEBACHSche Perioden, später partieller 2:1-Block.

### 8. Das Ekg. beim Typhus.

Der Typhus gehört zu jener Gruppe der Infektionskrankheiten, bei welcher der Kreislauf am häufigsten geschädigt wird. Im Kindesalter aber, in dem Typhuserkrankungen meist milde verlaufen, kann man klinisch selten ernste Erscheinungen seitens der Zirkulation feststellen. Außer Bradykardie, Pulsabilität weisen nur eine mäßige Herzdilatation, evtl. ein systolisches Geräusch darauf, daß auch das Herz an dem krankhaften Prozeß teilnimmt. Mit Ekg.-Untersuchungen aber gelang es ungefähr in der Hälfte der Fälle Myokardschädigungen nachzuweisen.

Systematische Ekg.-Untersuchungen haben bei 35 Typhusfällen zuerst ARJEFF und TIGI (1930) ausgeführt; vereinzelt Angaben stehen aber schon aus früherer Zeit zur Verfügung. ARJEFF und TIGI fanden besonders in der Acme und in der Rekonvaleszenz Ekg.-Abweichungen, vermißten sie dagegen in den ersten 2 Wochen der Krankheit. Die häufigste Ekg.-Veränderung ist eine Verlängerung der Überleitungszeit (in 50%), häufig kommen noch QT-Verlängerungen, Niederspannung, T-Negativität vor. 2mal haben sie Esyst. gesehen. In der Spätrekonvaleszenz bildeten sich die Ekg.-Abweichungen zurück.

Später beschäftigten sich mit dem Typhus-Ekg. CHAGAS, RAYBAUD-GIRAUD-COSTA. Nach den letztgenannten Autoren kann man häufig ST-Erhebungen, manchmal auch S-Verdickungen beobachten. LUKOMSKI fand im akuten Stadium Tachykardie in 68%. Im Falle einer hochgradigen Tachykardie ist die Prognose schlecht. Von den Ekg.-Veränderungen fanden sich T-Negativität in 40%, PQ-Verlängerung in 33%. In der Hälfte der Fälle war Spannungsschwäche zu sehen, welche aber von dem Autor wegen ihrer Häufigkeit nicht bewertet wurde. PORTER und BLOOM betonen die Häufigkeit der PQ-Verlängerungen. STEFANUTTI und BONOMO fanden am häufigsten P- und T-Abweichungen. Einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Krankheit und der Ekg.-Symptome konnten sie nicht nachweisen. ECHAGUE untersuchte 88 an Typhus erkrankte Kinder. Er konnte in 53% Ekg.-Veränderungen beobachten, besonders ST- und T-Abweichungen kamen während der Fieberperiode und Rekonvaleszenz im gleichen Prozentsatz vor. GUREWITSCH fand bei seinen Untersuchungen hauptsächlich P- und T-Anomalien. GODEL und STEPHAN berichteten über 3 Fälle von A.V.-Dissoziation, welche beim Typhus ziemlich selten vorzukommen scheint. Alle 3 Fälle traten in der Rekonvaleszenz auf; deshalb messen die

Autoren beim Entstehen von Rhythmusstörungen und auch von PQ-Verlängerungen dem erhöhten Vagustonus eine größere Bedeutung zu. v. KISS und WOLLEK hielten die QRS-Abweichungen für die häufigsten; auch niedrige Ausschläge kämen vor.

In unserem Krankengut (80 Fälle) haben wir in 78% feinere oder gröbere Ekg.-Abweichungen gefunden. Ekg.-Veränderungen kamen am häufigsten in der Fieberperiode vor, sind aber häufig auch in der Rekonvaleszenz zu sehen. Unter den Formveränderungen finden sich als Zeichen einer diffusen Myokardschädigung am häufigsten S-T und T-Abweichungen (in 30%). Namentlich ist

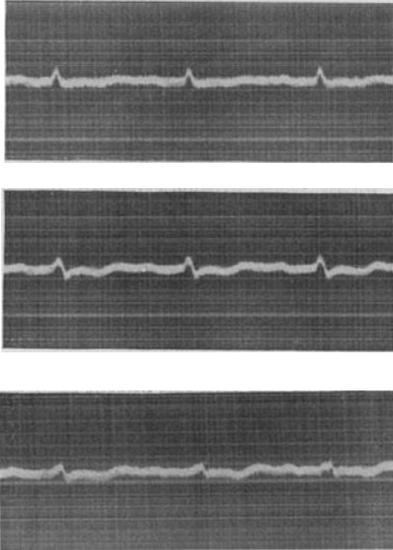


Abb. 45. Johann Sch., 11 Jahre alt. *Diagnose:* Typhus abdominalis. Niedrige Ausschläge (low voltage). ST-Senkung in allen 3 Ableitungen.

eine ST-Senkung vorhanden, aber in 10% konnten wir auch eine auf Coronarkreislaufstörung hinweisende ST-Erhebung beobachten. Auch Spannungsschwäche ist öfters zu sehen (in 25%) (Abb. 45). P-Veränderungen finden sich schon seltener; Kleinerwerden, Verschwinden des P sind die einzelnen Stufen desselben Prozesses, welcher auch zur PQ-Verlängerung führt. Sie entstehen entweder durch eine Vagustonuserhöhung oder (noch wahrscheinlicher) durch eine Läsion des Sinusknotens. PQ-Verlängerungen kommen in 30% vor. Andere Rhythmusstörungen sind schon seltener; 2mal war ein sinuaurikulärer Block, 1mal partieller 2:1-A.V.-Block, 1mal WENCKEBACHSche Perioden, 3mal Kammer-Esyst. vorhanden. In der Rekonvaleszenz tritt öfters eine Sinusarrhythmie auf; ansonsten ist in dieser Periode nur die allmähliche Rückbildung der Ekg.-Abweichungen zu beobachten.

In einem Falle konnten wir das eigentümliche Bild eines verkürzten PQ und verbreiterten QRS sehen. Nachdem aber keine vorherige Ekg.-Aufnahme zur Verfügung stand, konnten wir nicht mit Sicherheit entscheiden, ob dieses Ekg.-Bild im Verlaufe des Typhus zustande gekommen ist.

### 9. Das Ekg. bei Meningitis epidemica.

Bei dieser sehr schweren und vor Einführung des Sulfapyridins sehr häufig letalen Krankheit wurden außer den durch intrakranielle Druckschwankungen bedingten Frequenzveränderungen, abgesehen von der Agonie, Kreislaufstörungen kaum beobachtet. Nur bei septischen Fällen kommen manchmal Endokarditiden, noch seltener Myokarditiden vor. Nach den neueren Literaturangaben aber treten letztere häufiger auf, als man bisher glaubte (SAPHIR, HARTWELL).

Wir hatten bei Meningitis epidemica in 35 Fällen Gelegenheit, Ekg. aufzunehmen. Es gelang uns, auch bei dieser Krankheit ungefähr in der Hälfte der Fälle (16mal), hauptsächlich im akuten Stadium, Zeichen von diffusem Myokard schaden zu beobachten. Diese zeigten sich in ST- und T-Abweichungen im

Sinne einer Senkung bzw. Abflachung oder Negativität. Reizbildungs- und Leitungsstörungen waren schon viel seltener, Kammer-Esyst. kam 2mal, PQ-Verlängerung 3mal vor.

In einem Fall mit hyperakutem Krankheitsbeginn und mit schwersten Allgemeinerscheinungen und Kollaps konnten wir von dem 3. Krankheitstage an eine ausgesprochene Pulsirregularität beobachten. Die Ekg.-Aufnahme zeigte gehäufte, polytope Kammer-Esyst. (Abb. 46). Das Kind starb am 4. Krankheitstage (eine Hämokultur blieb steril) in tiefer Sensoriumstörung. Dieser Fall beweist, daß außer den leichteren Myokardschädigungen auch schwere Myokarditiden bei Meningitis epidemica vorkommen können.

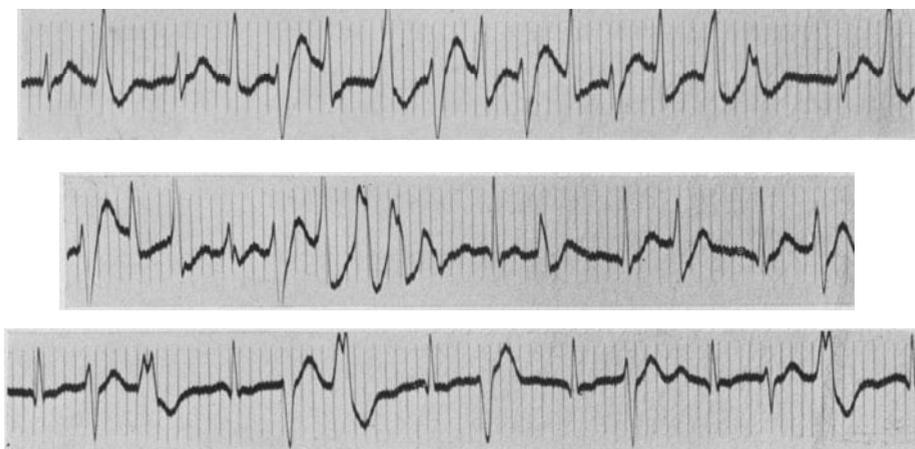


Abb. 46. Alexander H., 4 $\frac{1}{2}$  Jahre alt. *Diagnose:* Meningitis epidemica. Gehäufte, polytope Kammer-Esyst. P-Zacken kaum vorhanden. Nur vereinzelte supraventrikuläre Komplexe.

### 10. Das Ekg. beim Tetanus.

Der Tetanus hat im Kindesalter, wie auch bei Erwachsenen eine erschreckend hohe Sterblichkeit. Der Tod tritt etwa gleich häufig durch Atemlähmung und durch Zirkulationslähmung ein (NOEGGERATH). Es ist dennoch auffallend, daß während des Verlaufes der ganzen Krankheit Abweichungen in der Zirkulation kaum wahrnehmbar sind. Der Puls schlägt meist rasch, ist manchmal aber bradykardisch, der Blutdruck weist normale Werte auf. Während des Anfalles kann der Puls filiform oder aussetzend sein, aber nach dem Anfall regeln sich die Zirkulationsverhältnisse bald. v. STENITZER betonte, daß das Herz manchmal während der Anfälle größeren Schaden erleiden kann, was auch der aussetzende, andere Male längere Zeit hindurch kaum fühlbare Puls andeutet. Die zu Beginn tadellose Zirkulation leidet daher nur mit dem Fortschreiten der Krankheit mehr und mehr, bis sie am Ende ganz versagt und eine Herzlähmung dem Leben ein Ende machen kann. In der uns zur Verfügung stehenden Literatur fanden wir keine Angaben über beim Tetanus bemerkbare Ekg.-Veränderungen. Allein STEPHAN erwähnt in der veterinärärztlichen Literatur, daß er bei Pferden, bei denen der Tetanus häufig ist, manchmal atrioventrikuläre Leitungsstörungen und andere auf eine Schädigung des Herzmuskels und des Coronarkreislaufes hinweisende Ekg.-Abweichungen gefunden hat.

In unseren an tetanuskranken Kindern (15 Fälle) angeführten Ekg.-Untersuchungen konnten wir beobachten, daß Ekg.-Abweichungen auch beim Tetanus häufig vorkommen. Die Ekg.-Veränderungen verschlimmern sich parallel mit der Schwere des Tetanus. Man kann in dem 1., 2. oder auch noch im 3. Stadium, wenn diese sich nicht nach besonders kurzer Inkubationszeit entwickelten, nur geringe Ekg.-Abweichungen, ST-T-Veränderungen auffinden. Im 4. bzw. 5. Stadium waren aber, besonders bei kürzerer Inkubationszeit, immer ausgesprochene Ekg.-Abweichungen zu beobachten. Die wahrnehmbaren Ekg.-Ver-

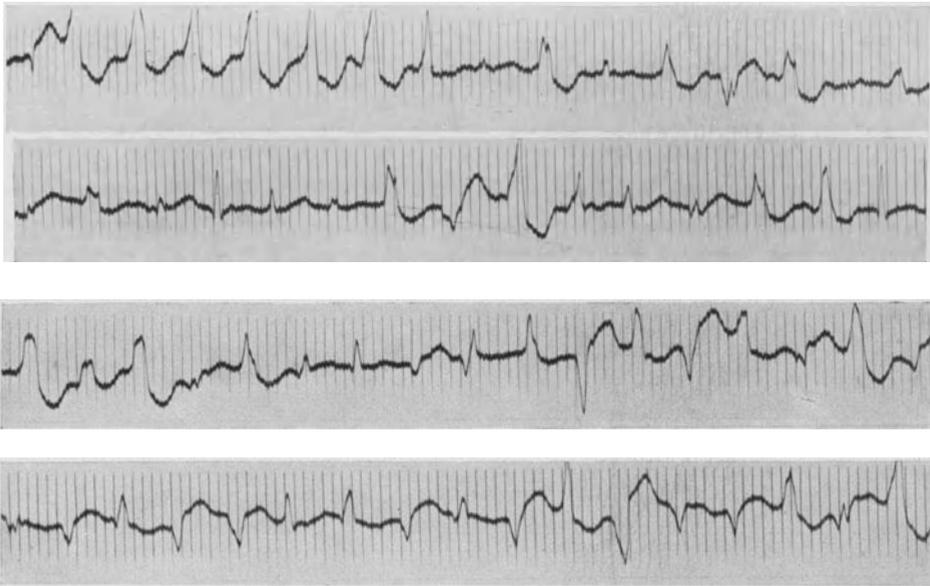


Abb. 47. Ludwig Cs., 6 Jahre alt. *Diagnose:* Tetanus. Unmittelbar nach einem Anfall. Gehäufte polytope Kammer-Esyst. In der Abl. I (oberste 2 Reihen) erinnert das Bild an Kammer-tachykardie. Geheilt.

änderungen waren: tiefe ST-Senkung, intraventrikuläre Leitungsstörungen, stärkere QT-Verlängerung, Spannungsschwäche. Vorwiegend unmittelbar nach einem Anfall kann man manchmal, später auch gehäufte, polytope Kammer-Esyst. wahrnehmen, zeitweise kann das Bild an eine Kammer-tachykardie erinnern (Abb. 47). Und da gehäufte polytope Esyst. und Kammer-tachykardie Vorläufer der Kammerfibrillation sind, so dürfen wir mit Sicherheit annehmen, daß die Ursache des während der Anfälle häufig vorkommenden plötzlichen Herztodes *Kammerflimmern* ist.

Die mit Ekg. nachweisbaren Veränderungen sind nicht bei jedem an Tetanus Erkrankten und nicht nach jedem Anfall wahrnehmbar; manchmal sind sie aber — besonders in schwereren Fällen mit kürzerer Inkubationszeit — auch in anfallsfreien Intervallen nachweisbar.

Die Ursache der Ekg.-Veränderungen ist wahrscheinlich die Erschöpfung des Herzens; sie kann aber auch durch die den Herzmuskel schädigende direkte oder indirekte Wirkung des Tetanustoxins hervorgerufen werden; letzteres kommt besonders im Falle des langsamen Herztodes in Betracht.

### 11. Das Ekg. bei Vergiftungen.

Außer den Bakterientoxinen sind auch viele, besonders organische Gifte bekannt, welche zur schwersten Myokardschädigung führen können. KOELSCH hat in seiner Abhandlung die Kreislaufschädigungen bei gewerblichen Vergiftungen zusammenfassend dar-

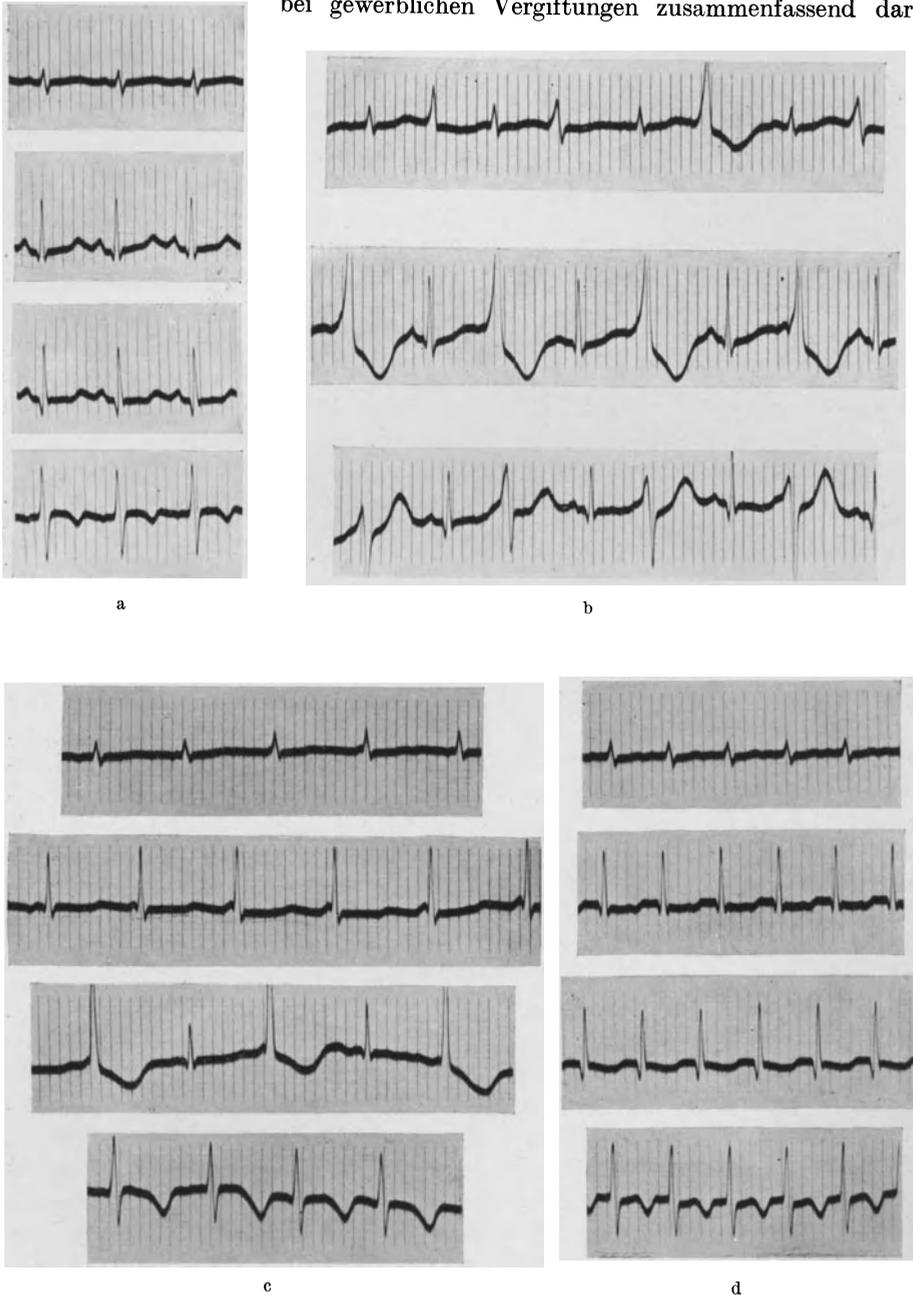


Abb. 48. Michael H., 4 $\frac{1}{2}$  Jahre alt. *Diagnose*: Formalinvergiftung. a) 12. 6. 40. Myokardschädigung. b) 13. 6. Kammer-Esyst. in Form von Bigeminie. c) 14. 6. Interferenzerscheinungen. d) 15. 6. Vorhofflattern.

gestellt. Diese zeigt, daß einzelne Vergiftungen oft mit Ekg.-Veränderungen einhergehen.

Wir erwähnen aus unserem Krankengut je einen Fall von Formalin- (Abb. 48) und Pilzvergiftung als Beispiel, daß bei Vergiftungen auch sehr schwere Myokardschäden vorkommen können.

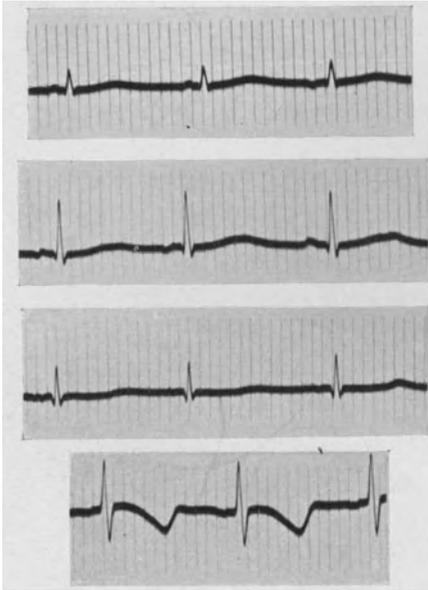


Abb. 48. Michael H., 4 $\frac{1}{2}$  Jahre alt. *Diagnose:* Formalinvergiftung. e) 16. 6. P-Formveränderungen. QT noch verlängert. T abgeflacht. T<sub>IV</sub> coronarähnlich, negativ.

KOELSCH erwähnte, daß bei peroraler Formaldehydvergiftung eine Tachykardie und Arrhythmie aufzutreten pflegt. Im Tierversuch wurden massige Blutungen und eine entsprechende Zerstörung von Muskelfasern beobachtet.

Bei dem anderen Falle geschah die Vergiftung mit einem unbekanntem Pilz. Beide Geschwister, die davon gegessen haben, sind in 2 Tagen gestorben. Die Ekg.-Aufnahmen zeigten in beiden Fällen schwere Veränderungen (intraventrikuläre Reizleitungsstörungen vom WILSONschen Blocktyp).

Wir behandelten unter den akuten Infektionskrankheiten nur die öfters mit ausgeprägten Ekg.-Abweichungen einhergehenden. Auch von den nichtinfektiösen Krankheiten wählten wir jene, bei denen charakteristische Ekg.-Abweichungen vorkommen. Aber es sind zahlreiche andere Infektionskrankheiten (Malaria, Lues, Tbc.

usw.) und nichtinfektiöse Erkrankungen (Diabetes, Myxödem, Hyper-, Hypothyreose usw.) bekannt, welche ziemlich ausgeprägte Ekg.-Veränderungen aufweisen können. Da aber diese Krankheitsbilder mehr der Erwachsenenpathologie angehören und diese sie auch ausführlich behandelt, da sie sich auch im Kindesalter betreffs des Ekg. ähnlich verhalten, sehen wir von ihrer Besprechung ab.

### Schlußwort.

Wie aus dem bisher Dargelegten klar hervorgeht, knüpft die Elektrokardiographie des Säuglings- und Kindesalters organisch an die Elektrokardiographie des Erwachsenenalters an und bildet einen ergänzenden Teil dazu. Dies gibt der Elektrokardiographie des Säuglings- und Kindesalters eine besondere Bedeutung. Da das Herz der Erwachsenen durch Nicotinismus, Arteriosklerose, Hochdruck, durch unzählige vorangegangene Infektionsnoxen schon geschädigt oder wenigstens tangiert sein kann, kann man die Einwirkungen der einzelnen Infektionskrankheiten nicht so klar erfassen wie beim kindlichen Herzen, welches meistens noch keinen tiefgreifenden, exogenen Schädigungen ausgesetzt war. Die Abweichungen der Herzstromkurve bei den einzelnen Krankheiten kann man also mit Hilfe des kindlichen Ekg. am klarsten erkennen, auch wenn man

nicht sog. Kinderkrankheiten gegenübersteht. Mit Hilfe dieser *vergleichenden Elektrokardiographie* kann man gute Hinweise für die Wertung der einzelnen Ekg.-Symptome gewinnen.

Noch viel Arbeit, Angabensammlung, genaue Beobachtung und auf großem Material fußende Erfahrung ist nötig, um die Resultate der auf das Herz vom Säuglings- bis Erwachsenenalter einwirkenden Faktoren konstruieren zu können. Die Spätfolgen der einzelnen Infektionen, das Verhalten der anscheinend schon geheilten Prozesse beim Auftreten einer neuen Infektion, die Rolle der gleichzeitig wirkenden einzelnen Faktoren usw. werden wir nur nach gründlichem Studium näher erkennen.

Die Elektrokardiographie schreitet mit großen Schritten vorwärts. Zahlreiche Probleme wurden schon mit Erfolg gelöst, aber noch sehr viele harren der Lösung. Mehrere Fragen sind nur mit Hilfe der Elektrokardiographie des Säuglings- und Kindesalters zu beantworten. Die Kinderheilkunde war schon mehrmals der Inneren Medizin behilflich, es wird dies wahrscheinlich auch bei der Elektrokardiographie der Fall sein.

## Namenverzeichnis.

Die *kursiv gedruckten* Ziffern beziehen sich auf die Literaturhinweise.

- Aalsmeer 315, 327, 328, 329, 333, 334, 335, 338, 339, 356.  
 — u. Wenckebach 315.  
 Abbott, F. F. 87, 90.  
 — s. Abbott, K. H. 72.  
 — K. H., u. F. F. Abbott 72.  
 — K. K. 87, 90.  
 — M. E. 689, 793, 798.  
 — u. E. Weiss 689.  
 Abderhalden 315, 321, 352, 446, 450, 459, 460, 463, 657, 681, 683, 686.  
 — E., u. R. Hanslian 446.  
 — u. Wertheimer 315.  
 Abeles, M. M. 753.  
 — u. D. E. Schneider 689.  
 Abilgaard, P. C. 208, 213.  
 Abrahám, J. 689, 777.  
 Abramson, D. J. 770.  
 — s. Roberts, G. H. 705.  
 Abrikosoff 508, 560.  
 Abt 72.  
 — J. A. 689, 781.  
 — u. M. J. Vinnecour 689.  
 Achard 171.  
 Ackermann 689, 765.  
 Adams, W. 689, 737, 809.  
 — s. Bay, E. B. 691.  
 Adelheim, R. 367.  
 Adler, A. 2.  
 — u. M. Bressel 2.  
 — -Herzmark, J. 367, 442.  
 Adlersberg 565, 626, 632, 635.  
 — u. Singer 565.  
 — u. Sugar 565.  
 Adorjan 175.  
 — s. Pensa 145.  
 Agduhr, E. 689, 785.  
 — u. N. Stenström 689.  
 Agid s. Minz 317.  
 Agnoli, R. 814.  
 — u. D. Bussa 689.  
 Aguilar-Giraldes, D. 711.  
 — s. Baila, M. R. 690.  
 Ahlberg, P. G. 426.  
 — u. N. G. Nordenson 367.  
 Ahlström, C. G. 367, 381, 388.  
 Ajiuriaguerra 116.  
 — s. Schiff, P. 76.  
 Akesson, S. 689, 743.  
 Akiba, K. 367.  
 Akiya s. Mozai 317.  
 Albers 179.  
 — D. 718, 719.  
 — s. Scheer, P. 706.  
 — u. P. Scheer 689.  
 — u. N. Urban 689.  
 Albrieux s. Mussio-Fournier 145.  
 Alchek, E., s. Paiseau, G. 373.  
 Alder 508, 561.  
 — A. 367, 401.  
 Aldrich, C. A. 690, 764.  
 Alexander 610, 626.  
 Alexiu 138.  
 Allen 156, 171.  
 Allmeling 98.  
 — s. Haselhorst 74.  
 Alpers s. Mazer 144.  
 Altes 750.  
 Altzitzoglou 72, 83, 108, 111.  
 Alvensleben 208, 209, 216, 220, 221, 222, 224, 227, 230, 233, 235, 236, 237, 256.  
 Amano, S. 419.  
 — u. K. Hagio 367.  
 Amberg, S. 758.  
 — u. F. A. Willius 690.  
 Ambrosi, F. 690, 753.  
 Amilibia 176, 181.  
 — de Mendizábal u. Botella-Llusá 138.  
 Ammon u. Dirscherl 315.  
 D'Amour 141, 160, 168.  
 — s. Halpern 143.  
 Andersag 320.  
 — u. Westphal 315.  
 Andersen, D. H. 367, 442.  
 — M. S. 690, 822, 824.  
 Anderson s. Hart 4.  
 Andik, I. 809, 810.  
 — s. Angyan, J. 690.  
 Andral 454.  
 André 315, 351.  
 — s. Clerc, A. 693.  
 Andrews 127, 129, 324, 348.  
 Andrus, E. P. 783.  
 — s. Carter, E. C. 692.  
 Angyan, J. 809, 810.  
 — L. Reichenfeld u. I. Andik 690.  
 Anselmino 92, 97, 100, 102.  
 — u. F. Hoffmann 72.  
 Antell, L. 690, 753.  
 Antognetti u. Geriola 139.  
 Antona, L. d' 368.  
 Antonetti 800.  
 Antoniazzi, E., s. Luisada, A. 701.  
 Apitz, K. 368, 381, 435, 436, 438, 508, 526, 528, 544, 560, 561, 562, 563, 564.  
 Appel, W. 747, 818, 825.  
 — u. H. Plügge 690.  
 Arago 209, 213, 214.  
 Arai 341.  
 Arana, R. M. 758.  
 — u. R. Kreutzer 690.  
 Aresu, M. 543.  
 — u. Scalabrino 508.  
 Arinkin, J. 378, 508, 541, 555.  
 Arjeff, M. J. 829.  
 — u. R. R. Tigi 690.  
 Arkwright 72, 106.  
 Armstrong, H. 763.  
 — u. J. G. Mönckeberg 690.  
 Arndt 139, 197.  
 Arnold 139, 178, 189, 190.  
 — Hamperl, Holtz, Junkmann u. Marx 139.  
 Arntzenius 108, 110.  
 — s. de Lange 75.  
 Arondel 72, 110.  
 Arrigoni, A. 690, 800, 805.  
 Arrowsmith s. Moore 448.  
 d'Arsonval 209, 215.  
 Arton 187.  
 — Cioglia u. Tore 139.  
 Arvay 185.  
 — s. Verzár 148.  
 Aryama 340, 357.

- Aschaffenburg, R. 451, 454, 464, 470, 471.  
 — s. Thoenes, F. 449.  
 Aschenbrenner, R. 287, 690, 713, 735, 753, 779, 783.  
 — u. Ph. Bamberger 277, 690.  
 — u. G. Bodechtel 690.  
 Aschoff 73, 272, 386, 657.  
 — L. 508, 509, 519, 526, 533, 540, 545, 553, 562, 690, 828.  
 — u. Kiyono 509.  
 Ascoli 565, 593, 594, 636, 640, 641.  
 — u. Izar 565.  
 Ash, R. 798.  
 — I. J. Wolman u. R. S. Bromer 690.  
 Ashby 57.  
 Ashford, Ch. A., s. Wilkinson, J. F. 377.  
 Asher 454.  
 Ashman, R. 711, 724, 731, 738, 792, 797.  
 — u. E. Hull 690.  
 — s. Drawe, C. E. 694.  
 — s. Hafkesbring, E. M. 696.  
 Askanazy, M. 368, 380, 509, 520, 521.  
 Assmann 73, 125.  
 — H. 690, 794, 805.  
 Astrachan 73, 75, 108, 109.  
 Athanasiou, D. J. 800, 801, 802.  
 — s. Wolf, J. 709.  
 Attinger, E. 690, 768, 792.  
 Aubertin 657, 676.  
 — Ch. 368, 397, 399, 405, 406, 417, 800.  
 — R. Lévy, u. P. Cacault 690.  
 Aujaleu 420.  
 — s. Costedoat 369.  
 Avery 30, 31.  
 — u. Morgan 2.  
 Avilés, M. 750.  
 — s. Lombardini, V. 701.
- Baader** 209, 242, 243.  
 — E. H., H. Marzahn u. G. Zaepfer 690.  
 Baar, H. 368, 420, 690, 779.  
 Babes 565, 654.  
 Babilotte, J. 690, 735.  
 Bablik 139.  
 Babonneix 657, 676.  
 Babonnaix, L. 801.  
 — u. R. Prieur 690.  
 Bach 139, 178.
- Bacq 139.  
 Badia 450.  
 Bälz 315, 322, 350.  
 Baer 100, 102.  
 — s. Schwartz 77.  
 Bayer, E. v. 368.  
 Baginsky 657, 672.  
 Baier, I. G. 209, 213.  
 Baila, M. R. 711.  
 — u. D. Aguilar-Giraldes 690.  
 Bainbridge, F. A. 690.  
 Bakalos 534.  
 — s. Thaddea 518.  
 — D. 383, 384, 385.  
 — s. Thaddea, S. 376.  
 — u. S. Thaddea 368.  
 Bakaltschuk 387.  
 — M., s. Dubinskaja, B. 369.  
 Bakker 566, 572, 573, 575.  
 Bakwin, H. 690, 777, 779.  
 Ball 464.  
 Ballantyne 73, 122.  
 Baló 190.  
 — u. Purjesz 139.  
 Balsler, E. 277, 293.  
 Baltacéano, Vasilin u. Paraschir 139.  
 Bamatter 509, 541.  
 Bamberger, Ph. 287, 713, 735, 783, 826.  
 — s. Aschenbrenner, R. 277, 690.  
 Bannik, E. 563, 564.  
 — u. C. Greene 509.  
 Banti 380.  
 Bantz, R. 368, 405, 420.  
 Barabas 657, 666, 675.  
 Barasciutti, A. 509, 557.  
 Barbagallo 530.  
 — s. Baserga 509.  
 Barchasch 545.  
 — u. Gurin 509.  
 Barcroft 2, 73, 100.  
 Barenther 190.  
 — u. Schabbel 139.  
 Barer, Adelaide P. 487.  
 — s. Fowler, W. M. 447.  
 Bargeton 391.  
 — s. Marchal, G. 373.  
 Bargmann, S. 531.  
 — W. 509, 521.  
 Barkan 3, 19, 30, 36, 37, 43, 56, 60.  
 — u. Schales 3.  
 — -Bechhold 451.  
 — G. 446, 450, 451, 453, 463, 464.
- Barker, P. S., s. Wilson, F. N. 709.  
 Barnes 179.  
 — Regan u. Nelson 139.  
 — A. R. 690, 810.  
 — s. Noth, P. H. 703.  
 Barnett s. Jones 316.  
 Barre, La 180, 634.  
 — s. Zunz 148.  
 Barthelheimer 139, 179.  
 Baserga 530.  
 — u. Barbagallo 509.  
 Basler 315, 352.  
 Bass, M. 690, 753.  
 Bassen 89, 111.  
 — s. Vogel 77.  
 Basso, H. 690, 736.  
 Batelli 26, 209, 215, 221, 230, 232.  
 — s. Prévost 211.  
 — u. Stern 3.  
 Battaglia 509, 560.  
 Batten 657, 673.  
 Battro, A. 792.  
 — u. N. Quirno 691.  
 Baty 128, 132.  
 — s. Diamond 73.  
 Baucke 315, 340.  
 Bauer 566, 629, 636, 649, 655.  
 — s. Lasnitzki 568.  
 — s. Sciclonoﬀ 319.  
 — u. Feil 139.  
 — u. Lasnitzki 566.  
 — F. 446, 461, 462.  
 Baumann 509, 546.  
 — Esser u. Wieland 509.  
 Bay, E. B. 809.  
 — W. Gordon u. W. Adams 691.  
 Bazan, F. 828.  
 — u. R. Maggi 691.  
 Bazett, H. C. 691, 737.  
 Beard 186.  
 — s. Pizzolato 145.  
 Becher, E. 691.  
 Beck 562.  
 — u. McClearly 509.  
 Becker 550.  
 — s. Wedekind 518.  
 Beckert, W. 446, 476.  
 Beckmann 566, 625, 626.  
 — s. Schridde 212.  
 Beer, A. 657, 663, 680, 681, 686, 691, 758, 816, 823, 827.  
 Begg, N. D. 691.

- Behr 550, 657, 658, 660, 661, 664, 667, 668, 674, 676, 677, 678, 679, 683.  
 — s. Held 512.  
 — W. 691, 751, 758, 764, 817, 819, 822, 823, 824, 825.  
 Beigelböck 558.  
 — u. Obersohn 509.  
 Beker 128.  
 — u. S. van Gelder 73.  
 Belak 139, 159.  
 — u. Szathmáry 139.  
 Bell, G. H. 691.  
 Beltrametti 139.  
 Benaros, M. 691, 756.  
 Benazzi 139, 175.  
 Benda 380.  
 Bene, E. 797.  
 — s. Frank, M. 695.  
 Benecke, E. 73, 124, 132.  
 Beneke, R. 73, 113, 117.  
 Benedetti, P. 691, 719.  
 Berliner, K. 806.  
 Bennhold 3, 48, 67, 509, 553, 554, 566, 586.  
 — Kylin-Rusznjak 509, 513.  
 — Thomsen 296.  
 Berblinger 187.  
 — s. Zondek 148.  
 — W. 368, 430, 509, 560.  
 Berg 3, 18.  
 Berger, W. 826.  
 — u. M. Olloz 691.  
 v. Bergmann 139, 149, 184, 197.  
 — Stachelin 657.  
 Bergonsky, I., s. Cossio, P. 693.  
 Berliner, K., u. A. M. Master 691.  
 Bernhardt, H. 139, 205.  
 Bernheim-Karrer 73, 88, 90, 91, 117, 130, 135, 136.  
 — u. Grob 73.  
 Bernuth, F. v. 691, 756.  
 — u. R. von den Steinen 691.  
 Bertho 31.  
 — u. Glück 3.  
 Berthold 139, 149.  
 Bertin 215.  
 Bessau 139, 184, 315.  
 Bethe 657, 684.  
 Bettoni, I., s. Greppi, E. 371.  
 Beumer 279, 551.  
 — u. Bürger 509.  
 Beutin 296.  
 Beyer, Ruth 139.  
 Bhattacharji 350.  
 Bianchi, C. 509, 558.  
 Bickel, L. 368, 420.  
 Bidermannus, J. G. 209, 213.  
 Bieling 6.  
 Biemond 117.  
 — u. van Creveld 73.  
 Bijtel s. Einthoven 209.  
 Billings, F. T. 828.  
 — s. Magladery, I. W. 701.  
 Billroth II 469.  
 Binder 139.  
 — L. 368, 419.  
 Bing 552, 657, 662.  
 — u. Plum 409.  
 Bingel 222.  
 — u. Meggendorfer 209.  
 Bingold, K. I, 3, 13, 16, 25, 61, 67, 69.  
 Bini 209, 222.  
 Biraud 209.  
 Birch 191.  
 Birk, W. 368.  
 Bischoff 73, 126.  
 — H. 275.  
 Biskind 158.  
 Blacher, W. 691, 822.  
 Blackfan 128, 132.  
 — s. Diamond 73.  
 Blancardi 324.  
 — u. Weiss 315.  
 Blaud, Pierre 453.  
 Blechmann 691, 828.  
 Bloom 386.  
 — N., s. Porter, W. B. 704.  
 Blumenberg 760.  
 Blumberger 209, 239.  
 — K. J. 691, 738, 827.  
 Blumencron, W. 466.  
 — s. Hitzenberger, K. 447.  
 Blumenfeldt, E. 691, 736, 762.  
 — s. Brugsch 692.  
 Blumenthal 566, 572, 593, 609, 627.  
 — s. Traube 569.  
 Blumer, G. 368, 689.  
 Boas 58.  
 Bock 73, 128, 139, 159.  
 — H. 691, 736, 819.  
 — H. E. 368, 389.  
 — u. K. Wiede 368.  
 Bodechtel, G. 753, 779.  
 — s. Aschenbrenner, R. 690.  
 Boden, E. 691.  
 Boechtel 139.  
 Böhm, K. 275, 304.  
 Boehneke 73, 113, 117, 136.  
 Böhne, C. 391, 420.  
 — s. L. Huismans 368.  
 Bönniger 509, 563.  
 Börner 73, 99, 140, 188.  
 Bogaert, van 315.  
 Boggian 139.  
 Bohnenkamp 209, 241, 255, 728.  
 — u. L. Delius 691.  
 Bohning, A. 715.  
 — s. Robinow, M. 705.  
 Bois, A. H. du, 407, 509, 562.  
 Boissezon 139, 174.  
 Bokay, v. 657, 658, 676, 677, 678.  
 Bókay, J. v. 691.  
 Bokelmann 73, 134, 139, 190, 191.  
 Bolt 559.  
 — s. Gohr 511.  
 — W. 691, 758, 823.  
 Bomskov 138, 140, 153, 155, 159, 160, 165, 182, 183, 186, 315.  
 — u. Sladovic 140.  
 — C. 480.  
 — s. Rominger, E. H. 278, 448.  
 Bonar 90, 127.  
 — u. Smith 73.  
 Bonnel, F. 420.  
 — s. Sabrazès, J. 374.  
 Bonomo, S. 829.  
 — s. Stefanutti, P. 707.  
 Bonsdorff, v. 509, 558.  
 Borchardt 426, 429, 441, 445.  
 — H. 368.  
 — L. 368.  
 Borgard, W. 691, 729, 731.  
 Borge 711.  
 — s. Rottöbl 705.  
 Bormann, v. 657, 658, 677.  
 Boros, v. 446.  
 — J. 691, 800.  
 Borst, Max 59.  
 — u. Hans Königsdörfer jr. 3.  
 Boruttau 209, 210, 216, 230.  
 — Mann 209.  
 Bosányi, A. v. 691, 764, 824.  
 Boschetti, A. 691, 800.  
 Bosler 129.  
 — u. Weitz 73.  
 Botazzi 566, 584.  
 — u. de Caro 566.  
 Botella-Llusiá 176, 181.  
 — s. Amilibia 138.

- Bouchert, L., M. Levrat u. A. Guichard 368.  
 Bourne 140, 172.  
 Bowers s. Sherwood 147.  
 Bracaloni, E. 368, 408.  
 Brakely, E. 692, 800.  
 Bramwell, E. 692, 757.  
 van Branden 324.  
 Brandis 209, 213.  
 Brauch 209.  
 Brauchle 362.  
 — u. Staehelin 315.  
 Braulke, H. 275, 285, 286, 287, 288, 301.  
 Braun 34.  
 — L., s. Reichenfeld, L. 704.  
 Braunmühl, v. 209, 222.  
 Breipohl s. Clauberg 140.  
 Brentano 140, 173, 186.  
 Bressel, M., s. Adler, A. 2.  
 Breu, W. 733.  
 — u. S. Zollner 692.  
 Brieger, H. 275, 283, 285, 286, 287, 299, 302, 303, 310.  
 Briem 315, 356.  
 Brinkmann 566, 576, 594, 603, 610, 628.  
 — u. van Dam 566.  
 — u. Szent-Györgyi 566.  
 — u. van de Velde 566.  
 Britton, Silvette u. Kline 140.  
 Brock 73, 74, 96, 98, 102.  
 Brockmann 561, 563.  
 — s. Gros 511.  
 — H. 275, 277, 295, 296, 302.  
 Brodin, P. 405.  
 — u. J. Dumas 368.  
 Bröder 315, 362.  
 — u. Engel 315.  
 Bromer, R. S. 798.  
 — s. Ash, R. 690.  
 Broster 140, 170, 171.  
 Broussolle, J., s. Fiessinger, N. 370.  
 Brown 86, 87, 209, 215, 586.  
 — Sèquard 140, 149.  
 — s. Harkins 567.  
 — Morrison u. Meyer 73.  
 — A. 755.  
 — s. Keith, J. D. 698.  
 Bruck 451.  
 Brucker 4, 47.  
 Brudé 791.  
 — s. Raskina 704.  
 Brückner 451.  
 — s. Guthmann 447.  
 Bruenn, H. G. 692, 715, 800.  
 — s. Levy, R. L. 700.  
 Brugsch 62.  
 — s. Misske, Br. 702.  
 — u. E. Blumenfeldt 692.  
 — u. Retzlaff 4.  
 — H. 368, 405.  
 — J. 726, 736.  
 Bruhs s. Romberg 705.  
 de Bruin, M. 692, 756  
 Brunelli 140.  
 Bruns 562.  
 — s. Jores 512.  
 Brunschwig, A., s. Kato, K. 372.  
 Brustolon, A. 389.  
 — s. Sega, A. 375.  
 Buchem, F. S. P. van 826.  
 — u. L. Polak Daniels 692.  
 Buckley, R. C., s. Marwin, H. M. 701.  
 Budelmann, G. 368, 442, 728.  
 — u. Tao Yuan Chin 692.  
 Büchmann, P. 368, 378, 416, 438, 443, 446, 447, 471, 488.  
 — s. Stodtmeister, R. 367, 376, 449.  
 — u. E. Heyl 447.  
 Büchner 209, 249, 250.  
 Bühler 140, 182, 185, 187.  
 — s. Schittenhelm 146.  
 — u. Rouenhoff 140.  
 Buell, M. 563.  
 — s. Wintrobe, M. 519.  
 Büngeler 140, 533, 536.  
 — u. Fischer-Wasels 509.  
 — W. 368, 380, 444.  
 Bürger 551, 565, 566.  
 — s. Beumer 509.  
 Bürgi 509, 553.  
 Bürker 140, 188.  
 Büttner, H. E. 419.  
 — u. K. L. Schmidt 368.  
 Buffo s. Mussio-Fournier 145.  
 Buglia 566, 583, 584, 586, 587, 625.  
 Buhrmann, W. L. 692, 711.  
 Bunge 447, 459, 460, 505.  
 Bur 352.  
 Burch s. Ellison 142.  
 Burchard, H. 275, 302, 304.  
 Burghard 115.  
 — u. Schleussing 73.  
 — E. 711, 753.  
 — u. A. Wunnerlich 692.  
 Burkhardt, E. A. 824.  
 — C. Eggleton u. L. W. Smith 692.  
 Burkley, G. G. 712.  
 — s. Heard, J. D. 697.  
 Burnett, C. T. 711, 717, 718, 720, 721, 722, 723, 728, 730, 731, 740, 742.  
 — u. E. L. Taylor 692.  
 Burrow u. Kennaway 140.  
 Burwell, C. S. 792.  
 — s. White, P. D. 709.  
 Busch 459.  
 Bussa, D. 814.  
 — s. Agnoli, R. 689.  
 Busser 561.  
 — u. Hugueny 509.  
 Butenandt 140, 153, 154, 156.  
 Butler 553.  
 Butt 541.  
 — s. Foord 511.  
 — E. M. 389.  
 — s. Foord, A. G. 370.  
 Buttler, S. 824.  
 — u. A. Levine 692.  
 Bykowa, O. 368, 390.  
 Cacault, P. 800.  
 — s. Aubertin, Ch. 690.  
 Caffier 140.  
 Cajal 684.  
 — s. Ramon 658.  
 Calceña, B. 800, 801.  
 — s. Lian, C. 700.  
 Callender, G. R. 368.  
 Callero, G. 369, 421.  
 Calo, A. 692, 798.  
 Calvin 816.  
 Cambier 181.  
 Camerer, F. 421, 432.  
 — s. Schmidtman, M. 375.  
 — J. 692.  
 Cammann, O. 692, 711, 713, 715, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 730, 735, 740, 763, 783, 785.  
 Campbell, A. C. P. 392.  
 — J. L. Henderson u. J. H. Croom 369.  
 — M. 692, 800.  
 — u. S. S. Suzmann 692.  
 Campellone, P. 509, 550.  
 Candi, S. de 369.  
 Cannon 315, 339, 340, 351.  
 Canse 562.  
 — s. Lemaire 513.  
 Capani, L. 692, 719.

- Capuani u. Durando 140.  
 Carcassone 382.  
 — s. Poinso 374.  
 Carleton 209, 214.  
 Caro, de 566, 583, 584.  
 — s. Botazzi 566.  
 Carr, J. G. 755.  
 — u. W. B. McClure 692.  
 Carrié 59.  
 Carter, E. C. 783.  
 — u. E. P. Andrus 692.  
 Cassidy, M. A. 727.  
 — u. H. B. Russell 692.  
 Cassuto, N. 369, 432.  
 Castellani 315, 324, 348.  
 Castle, William B. 562.  
 — s. Patek jr., Arthur I. 515.  
 Catel 191.  
 — W. 692, 777.  
 Catoretti 593.  
 — u. Micheli 566.  
 Cattaneo, L. 510, 533, 536.  
 Celli, P. 369, 382.  
 Celsus 450, 453.  
 Chadwick s. Wolfe 148.  
 Chagas, E. 692, 829.  
 Chahowitch, H., u. J. Ignatjatchev 369.  
 Chalier 822.  
 — Joseph, Lévrail, Froment, Roman, Monnier 692.  
 Champys 140, 196.  
 Charcot 675.  
 de Châtel, A. 693, 732.  
 Cheng s. Harkins 567.  
 Chen-Lang s. Tung 708.  
 Chester 510, 563.  
 Chevallier, P. 369, 405, 417.  
 Chiari, H. 510, 522, 553, 563.  
 Chiba 315, 343.  
 Chiodi 140, 182.  
 Chini, V. 693, 805.  
 Cieszynski, Fr. X. 753.  
 — s. Semrau-Siemianowski 707.  
 Chochlov 566.  
 Christian 510, 560.  
 Cioglia 187.  
 — s. Artom 139.  
 Cioni, C. 369.  
 Cionini 540.  
 — u. Rotta 510.  
 Clarke, T. Wood 693.  
 Clauberg u. Breipohl 140.  
 Clerc, A. 419, 764, 770, 771, 800.  
 — s. Lesné, E. 700.  
 Clerc, A., u. C. Cristesco 693.  
 — P. N. Deschamps u. R. Stieffel 369.  
 — u. J. R. Lévy 693.  
 — u. R. Lévy 693.  
 — u. S. Viallard 693.  
 — u. B. Zadoc-Kahn 693.  
 — B. Zadoc-Kahn u. R. André 693.  
 Cloëtta 460.  
 Clough, P. W. 369, 389.  
 Cobet 195.  
 — Ratschow u. Steckner 140.  
 — u. Ratschow 140.  
 Cohen, E. 369, 399, 405, 417.  
 Cohn, A. E. 800, 802.  
 — u. H. F. Swift 693.  
 Colarizi, A. 369, 427.  
 Collazo 341.  
 — u. Bonilla Marti 140.  
 Collens 180.  
 Collip 140, 178.  
 — s. Selye 147.  
 Comby 677.  
 — J. 693, 752.  
 Comes, Cesare, O., s. Forconi, A. 370.  
 Comroe, B. J. 405.  
 — s. Fitz-Hugh jr., Th. 370.  
 Condorelli, L. 693, 716, 741, 742, 765, 766, 771.  
 Conrad u. Haggard 209.  
 Conti, F. 369, 420.  
 Cook 155, 566.  
 — Dodds, Hewitt u. Lawson 141.  
 — A., s. McMillan, T. M. 702.  
 Cooke, J. V. 369, 382.  
 — W. E. 510, 541.  
 Cookson, H. 693, 757, 758.  
 Cooley 116.  
 Cooper 89.  
 — s. Wyatt 77.  
 Cornell, H. v., s. Yater, W. M. 710.  
 Cornil 180.  
 — u. Paillas 141.  
 — Paillas u. Rosanoff 141.  
 Coronini 542.  
 — u. Risak 510.  
 Corsdress, O. 693, 782.  
 Cortis-Jones, B., s. Lemberg 5.  
 Coryn 141.  
 Cossio, P. 770.  
 — I. Bergonsky u. R. Kreutzer 693.  
 Costa, da 457.  
 — V. S. 276, 300.  
 Costanzi, C. 369, 381.  
 Costedoat 420.  
 — u. Aujaleu 369.  
 Cotti, L. 369, 408.  
 Cowan, J. 753.  
 — u. W. T. Ritchie 693.  
 Coward, K. H. 279.  
 — u. K. M. Key 276.  
 Cowgill 315, 352, 353, 363.  
 Crabthree, Gl. 199.  
 — J. C. Ward u. J. F. Welch 141.  
 Craimician u. Mavromati 141.  
 Cramer 172, 179.  
 — u. Horning 141.  
 Cremer, M. 693.  
 Crespo, A. A., u. R. Garely delà Cámara 693.  
 Creveld, van 73, 117, 126, 136.  
 — s. Biemond 73.  
 — u. Heybroek 73.  
 — S. van 391.  
 — u. F. H. Ter Porten 369.  
 Cristesco, C. 770, 771.  
 — s. Clerc, A. 693.  
 Crooke 141, 169.  
 Croom, J. H. 392.  
 — s. Campbell, A. C. P. 369.  
 Csépai 141.  
 Cserna 96.  
 — u. Liebmann 73.  
 Cunningham 386, 531.  
 — s. Doan 510.  
 Curschmann 141.  
 Curtze, W. 510, 561.  
 Cushing 169, 197.  
 Cyran, W. 369, 419.  
 Dack, S. 715, 812.  
 — s. Master, A. M. 701.  
 Dam, van, s. Brinkmann 566, 576.  
 Damashek, W. 369, 391, 405.  
 — u. M. Ingall 369.  
 Dameshek 510, 541, 543.  
 Damy, H. 420.  
 — s. Laubry, Ch. 372.  
 Danforth 184.  
 — Greene u. Ivy 141.  
 Danner 141, 174.  
 Dastre, M. 510, 549.  
 Dattner 566, 615.  
 David s. Laqueur 144.  
 — de Jongh u. Laqueur 142.  
 Davidson 457, 586.

- Davis 805.  
 Davison 116.  
 — u. Wechsler 73.  
 Deanesly 160.  
 — u. Parkes 141.  
 Dearing 98.  
 — s. Lucas 75.  
 Debeye 566, 574.  
 Debre s. Ramon 658.  
 Debré 530.  
 — Lamy, Sée u. Mallarmé 510.  
 — R. 382.  
 — M. Lamy, P. Soulié u. P. Gabriel 369.  
 Deelen s. Laqueur 144.  
 Deelmann 652.  
 Deck 150.  
 Degiorgi 620, 636.  
 — s. Roffo 569.  
 Degkwitz 566, 571, 657, 658.  
 Delafond 454.  
 Delcopper 180.  
 Delius, L. 693, 728.  
 — s. Bohnenkamp 691.  
 Delort, J. 420.  
 — s. Milhit, J. 373.  
 Delrue 563.  
 — s. Perlzweig, N. A. G. 515.  
 Del Zoppo 142.  
 Demme 566, 610, 620.  
 Demole 315, 339.  
 — V. 276, 279.  
 Dennig 141, 197.  
 — H. 447, 476.  
 Deschamps, P. N. 419.  
 — s. Clerc, A. 369.  
 Desclin 141.  
 Deutsch 589.  
 — s. Rona 569.  
 Diamond 128, 132.  
 — Blackfan u. Baty 73.  
 Diegler 218.  
 — s. Gildemeister 210.  
 Dietericus 209, 213.  
 Dieterle, K. 693, 734.  
 Diethelm 202.  
 — s. Drigalski 141.  
 Dietrich, S. 693, 800, 801, 802, 804.  
 Dieuaide 810.  
 Dimmel, H. 369.  
 Dingemans s. Laqueur 144.  
 Dirr 510, 554.  
 Dirscherl s. Ammon 315.  
 Dischreit, J. 141, 168.  
 Disselhoff s. Widenbauer 319.  
 Dittmar, F. 693, 805.  
 Doan 386, 531, 540.  
 — s. Moore 448.  
 — Cunningham u. Sabin 510.  
 — u. Wiseman 510.  
 Dobeneck, Frhr. v., Hans 11.  
 — s. Fischer, Hans 4.  
 Dodds, E. C. 141, 155.  
 — s. Cook 141.  
 Döderlein 141.  
 Döring, G. 510, 544.  
 Dohrn 192.  
 — s. Hohlweg 143.  
 — s. Schoeller 146.  
 — s. Steinach 147.  
 Doisy 156, 161, 176.  
 — s. Thayer 148.  
 — u. Sidney 141.  
 — Veler u. Thayer 141.  
 Domagk 566, 654.  
 Dominici 474, 485.  
 Donally 73, 86.  
 Donath 320.  
 — s. Jansen 316.  
 Donati, A. 510, 543.  
 Doneddu, P., s. Manai, A. 373.  
 Donlin 209, 215.  
 Donnan 566.  
 O'Donovan, P. 693, 758, 823.  
 Dorner 657, 668.  
 Downey 391.  
 — s. Stasney 376.  
 — H. 548.  
 — u. J. Stasney 510.  
 Doxiades, L. 307, 693, 694, 711, 719, 753, 755, 782, 783, 784, 788.  
 — u. W. Schmidt 694.  
 — u. W. Uhse 277.  
 — u. H. Vollmer 694.  
 Doyon 549.  
 — u. Kareff 510.  
 — Morell u. Kareff 510.  
 Dozzi, D. L. 693, 749.  
 Drawe, C. E. 711, 724, 731, 792, 797.  
 — E. M. Hafkesbring u. R. Ashman 694.  
 — s. Hafkesbring, E. M. 696.  
 Dressen 726.  
 Dressler, W. 694, 714, 719, 789.  
 — u. A. Kiss 694.  
 Drigalski 202, 315, 340.  
 — u. Diethelm 141.  
 Dry, Th. J. 694.  
 Dubinskaja, B. 387.  
 — u. M. Bakaltschuk 369.  
 Dubois 324.  
 Duchosal, P. 694, 749, 827.  
 — u. Fr. Sciclounoff 694.  
 Dürck 315, 339, 340, 350, 351.  
 Duesberg 4, 37, 67.  
 Duff, G. Lyman, s. Wainwright, Ch. W. 377.  
 Duken, J. 694.  
 Dumas, J. 405.  
 — s. Brodin, P. 368.  
 Dumitresco-Mante 369, 419.  
 Dungere, Frhr. M. v. 694.  
 Dunis, E. 731.  
 — u. C. Korth 694.  
 Dunn 141, 169, 197.  
 Durando s. Capuani 140.  
 Dustin, A.-P. 369, 390.  
 — u. O. Weil 369.  
 Dutt 315.  
 Duyvené de Wit 141.  
 Duzár, J. v. 688, 694, 776.  
 Dwan, P. F. 715.  
 — u. M. J. Shapiro 694.  
 Dworak 447, 487.  
 Dymshitz 566, 635.  
 Easby, M. H. 694, 712.  
 Echagüe, S. E. 694, 829.  
 Eekey, P. 748, 772.  
 — A. Günzel u. H. W. Wünsch 694.  
 — u. E. Schäfer 694.  
 Ecklin 73, 85, 86.  
 Eckstein-Rominger 125.  
 Edén, L. 694, 801.  
 Edens 238, 239.  
 — E. 694, 755.  
 Ederle, W. 426.  
 — u. G. Esche 370.  
 Edlbacher 19, 37, 43, 60.  
 — u. v. Segesser 4.  
 Edsall, K. S., s. Thompson, W. P. 376.  
 Edström, G. 694, 800.  
 Egedy, E. 694, 739, 789, 809.  
 — u. L. Kelemen 694.  
 Eggers 198.  
 Eggleton, C. 824.  
 — s. Burkhardt, E. A. 692.  
 Ehrenstein 451.  
 — s. Guthmann 447.  
 Ehrhardt 533.  
 — s. Schittenhelm 517.  
 Ehrlich 4, 26, 490.  
 Eichelbaum 73, 132.

- Eichholtz, Fr. 447, 450.  
 — F., u. A. Ortega 447.  
 Eijkman 315, 320, 361.  
 Einhorn 457.  
 Einthoven 217.  
 — u. Bijtel 209.  
 — W. 694, 714, 720, 792.  
 Eisenheimer 142.  
 Eisenberg 158.  
 Eisenmenger 664.  
 Elert 142, 173, 188.  
 Elizondo Martel, G. 694, 746.  
 Ellinger s. Widenbauer 319.  
 Ellison 164.  
 — u. Burch 142.  
 — u. Wolfe 142.  
 Ellner 45.  
 Elsom u. Sample 315.  
 Emile-Weil, P. 370, 382, 443.  
 — u. P. Isch-Wall 370.  
 Enderlein 553.  
 Engel 362.  
 — s. Brüder 315.  
 — s. Fischer 142.  
 — s. Mussio-Fournier 145.  
 — s. Thorn 148.  
 — E. 694, 711, 717, 718, 720, 721, 722, 723, 730, 731, 740, 753.  
 — Max 4, 19, 36.  
 Engelbreth-Holm 510, 533.  
 — J. 370, 380, 383, 388, 447, 488.  
 Engelhard 450.  
 Engelkes 4.  
 Engle 142, 158, 172.  
 Eppinger 657, 663.  
 — H. 62, 447, 487, 502.  
 — u. E. Ranzi 4.  
 Erb 675.  
 Erdélyi, P. 694, 800.  
 Erhardt, W. 388.  
 — s. Schittenhelm, A. 375.  
 Erkelens, A. D. 694, 743.  
 Hernandez, G. 370, 389.  
 Ernst 657, 673.  
 — C. 695.  
 Esch 73, 113, 117, 128, 695.  
 Esche, G. 426.  
 — s. Ederle, W. 370.  
 Escherich 826.  
 — u. B. Schick 695.  
 Eskuchen 566, 610.  
 — u. Likint 567.  
 Esposito, A. 370, 391.  
 Esser 546, 547.  
 — s. Baumann 509.  
 Esser, M. 510.  
 Essig, B. 695.  
 Etcheves, C. J. 695, 800, 801, 807.  
 Euler 24, 34.  
 — u. Josephson 4.  
 — v. 315.  
 — s. Nylin 318.  
 — u. Höhberg 316.  
 Eustis, R. S. 762.  
 — s. White, P. D. 709.  
 Evans 352.  
 — u. Simpson 142.  
 — F. H. 510, 535.  
 Ewald 510, 540.  
 — Frehse u. Hennig 370.  
 — O. 370, 392, 394, 439.  
 Ewald s. Harkins 567.  
 Fabregat, A. 782.  
 — s. Plá, J. 704.  
 Faerber 102, 107.  
 — s. Schiff, E. 76.  
 Faessler, B. 695, 765.  
 Fahr 272, 657, 658.  
 Falconer, E. H. 370.  
 Faludi 510, 550.  
 Fanconi, G. 73, 131, 278, 293.  
 Farmer-Loeb 593, 594.  
 — s. Lasnitzki 568.  
 Fasshauer s. Thaddea 148.  
 Faugeres-Bishop, L. 695.  
 Faulkner, J. M. 695, 741, 827.  
 — E. H. Place u. W. R. Ohler 695.  
 Faure 192.  
 — s. Steinach 147.  
 Faxén 73, 83, 99.  
 Feer 657, 662, 665, 666, 667, 670.  
 — E. 695.  
 Feil s. Bauer 139.  
 — H. S. 808, 809.  
 — s. Scott, R. W. 706.  
 Fehling 178.  
 Feller, A. 370, 391, 442.  
 — u. R. Risak 370.  
 — E. 563.  
 — u. W. M. Fowler 510.  
 Ferenbach 631.  
 Fernbach, J. 695, 736, 770.  
 — u. Z. Szadányi 695.  
 Ferrata 379, 386.  
 — A. 510, 524.  
 Ferris 224, 227, 232, 233, 234, 236.  
 Ferris, King, Spence u. Williams 209.  
 Fevold, Hisaw u. Greep 142.  
 Fichera 164.  
 Fieschi 379.  
 — A. 510, 537, 546.  
 Fiessinger, N., u. J. Broussolle 370.  
 — M. Larget u. P. Isidor 370.  
 Fillipi 530.  
 — s. Storti 518.  
 Filo, E. 370, 419, 420.  
 Finkelstein, H. 695, 782.  
 Firor u. Grollmann 142.  
 Fischer u. Engel 142.  
 — -Wasels 73, 100, 380, 436, 533.  
 — — s. Büngeler 509.  
 — Hans 4, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 30, 36, 51, 59, 67, 71.  
 — u. Adolf Müller 4.  
 — u. H. Frhr. v. Dobeneck 4.  
 — u. Lindner 4.  
 — R. 695, 800.  
 Fittipaldi, C. 370, 391.  
 Fitz-Hugh jr., Th. 405.  
 — u. B. J. Comroe 370.  
 — u. E. B. Krumbhaar 370.  
 Fleischhacker, H. 508, 510, 545.  
 — u. Gillesberger 510.  
 — u. R. Klima 511.  
 — u. Lachnit 511.  
 — u. H. Seyfried 370.  
 Fleischmann 185.  
 — u. Kaunitz 142.  
 Flesch, H. 695, 765.  
 Fliederbaum 142, 196.  
 Florkin 19.  
 — s. Kuhn 5.  
 O'Flynn 128.  
 — s. MacKay 75.  
 Foà, C. 695.  
 Foerster, H. R., s. Parade, G. W. 703.  
 Folberth, S. 278, 302.  
 Fontana 209, 215.  
 — A. 370, 419.  
 Fontès 450.  
 Foord 541, 562.  
 — u. Lillian Randall 511.  
 — Parsons u. Butt 511.  
 — A. G. 389.  
 — L. Parsons u. E. M. Butt 370.

- Forconi, A., u. O. Cesare Comes 370.  
 Fordyce 129.  
 — u. McAfee 73.  
 Forero, L. G. 812.  
 — s. Silva 707.  
 Forkner 511, 535.  
 — C. E. 370, 386, 388.  
 Forsgren 73, 133.  
 Foster, Francis I. 178.  
 — s. Reynolds 146.  
 Fouquet, J. 420.  
 — s. Milhit, J. 373.  
 Powell 450.  
 Fowler, W. M. 370, 389, 487, 563.  
 — s. Feller, E. 510.  
 — u. Adelaide P. Barer 447.  
 Fowweather, F. S. 447, 451.  
 Fraenkel 511, 560.  
 — E. 59.  
 France, R. 695, 810.  
 Francke, E. 370, 398.  
 Frank 73, 88, 142, 403, 405, 418, 431, 432, 537, 817, 818, 820, 821, 823, 824, 828.  
 — s. Tischendorf 518.  
 — A., s. Tischendorf, W. 376.  
 — E. 370.  
 — H. 695.  
 — K. 695.  
 — M. 797.  
 — u. E. Bene 695.  
 Franke, K. 191.  
 — u. St. Litzner 142.  
 — W. 756.  
 — u. R. Weiner 695.  
 Fraser 323.  
 — u. Stanton 316.  
 Freed 168.  
 — s. Suzmann 147.  
 — s. Zondek 148.  
 Freeman 562.  
 — s. Reiter 516.  
 Frehse 392.  
 — s. Ewald 370.  
 Frei 550.  
 — s. Opitz 515.  
 — Magda 695, 782.  
 Freiberger 209, 216, 217, 218, 219.  
 Freud s. Laqueur 144.  
 Freudenberg 282, 286.  
 Freundlich 567, 578, 579, 580, 598, 599.  
 — J. 695, 805.  
 Frey, H. K. 511, 552.  
 — L. 695, 822, 823.  
 Friberger, R. 695, 742, 752.  
 Frick, P. 695, 777.  
 Friedemann 677, 678.  
 — U. 370.  
 Fridericia, L. S. 695, 735, 737.  
 Friedgood 142.  
 Friedländer 193, 196.  
 — Laskey u. Silbert 142.  
 Friess, J. 370, 417.  
 Fritsch, F. 462, 463.  
 — s. Reimann, F. 448.  
 Froboese 511, 560.  
 Froehner, M. 278, 293, 305.  
 Fromageot, Claude 31.  
 — u. J. Roux 4.  
 Froment 822.  
 — s. Chalier 692.  
 — R. 695.  
 Frucht, S. 800, 803.  
 — s. Pomerance, M. 704.  
 Frühauf 636.  
 Fuchs 117.  
 Fugii 589.  
 Fujimori 73, 127.  
 Full 511, 549.  
 Funakuto 340.  
 Funaro, R. 711.  
 — s. Nicolai 703.  
 Funk 316, 320.  
 Gaarenstroon 169.  
 Gabbe 628.  
 — u. Simchowitz 567.  
 Gabel 142.  
 Gabriel, P., s. Debré, R. 369.  
 Gaechtgens 316.  
 Gänsslen 447.  
 Gaessler 636.  
 — s. Louros 568.  
 Galinowski 511, 536.  
 Gall 511, 537.  
 — E. 370, 442.  
 Gallais-Guillermin 800, 802.  
 — s. Rivoalen 705.  
 Galli 142.  
 Gallien, U. 276, 301, 308.  
 Gardener s. Pfeiffer 145.  
 Garely dela Cámara, R., s. Crespo, A. A. 693.  
 Garretton, A., s. Silva 707.  
 Gartner 178.  
 Garver, Hortense 541.  
 — s. Kracke, Roy R. 513.  
 Gaucher 511, 542, 545, 546.  
 Gaule 447, 460.  
 Gavaret 454.  
 Gavrilov 635.  
 Gebert 192.  
 Gehrke 153.  
 — s. Schoeller 146.  
 Geiger 343, 352.  
 — u. Rosenberg 316.  
 Geipel 268, 269.  
 Geissler, H. 696, 822.  
 Gelder, S. van 128.  
 — s. Beker 73.  
 Gengou 657, 677.  
 Geoffroy 450.  
 Géraudel, E., u. M. Mouquin 695.  
 Gerbasi, M. 696, 826.  
 Geriola 142.  
 — s. Antognetti 139.  
 Gerlach, W. 371, 397, 405, 417.  
 Gerstenberger 278, 292, 304.  
 Gerstner 209, 226, 242.  
 — s. Koeppen, Siegfried 211.  
 Geschickter, Ch. 563.  
 — s. Perlzweig, N. A. G. 515.  
 Gessler 142, 176, 181.  
 — Halsted u. Stetson 142.  
 Ghon 562.  
 — u. Roman 511.  
 Giannini 73, 99.  
 Gibbs, J. W. 567, 579.  
 Gierke, v. 74, 78, 125, 126, 128, 130, 132, 135.  
 Gigante u. Schroeder 316.  
 Gildemeister 210, 217, 218, 222, 232.  
 — u. Diegler 210.  
 Gilder, M. D. 716.  
 — s. Lewis, T. 700.  
 Gillesberger 556.  
 — s. Fleischhacker, H. 510.  
 Gin 353.  
 Gingold, N. 371, 386, 511, 536.  
 Giongo, F., s. Macchi, A. 276.  
 Girard 156.  
 Giraud-Costa, Ed. 810, 829.  
 — s. Raybaud, A. 704.  
 Gittins s. Parsons 76.  
 Giuli, G. di 371, 427.  
 Glanzmann 316, 550.  
 — Steiner u. Keller 511.  
 — E. 276, 295, 696, 824.  
 Glass 142.  
 Globus 657.  
 Gloor, W. 371, 384, 434, 442, 447, 492.  
 Glück 31.

- Glück s. Bertho 3.  
 Gluzinski 560, 562.  
 — u. Reichenstein 511.  
 Godel, R. 829.  
 — u. E. H. Stéphan 696.  
 Görlitzer, V. 371, 382.  
 Göppert 657, 665, 666, 672, 673.  
 Göttche, O. 276, 279, 300.  
 Gohr 559.  
 — u. Bolt 511.  
 Goldbloom 93, 94, 102.  
 — u. Gottlieb 74.  
 — A. 757.  
 — u. H. N. Segall 696.  
 Golder, W. 696, 726.  
 Golden, E. Sherman, s. Thompson, W. P. 708.  
 Goldhammer 164.  
 — u. Krainer 142.  
 — St. 719.  
 — s. Scherf, D. 706.  
 Goldmann 511, 519.  
 Goldscheider, G. 696, 713, 783, 784, 815.  
 Golgi 657, 684.  
 Gonzalez Videla, I., s. Spangenberg, I. 707.  
 Goodhardt s. Joliffe 316.  
 Gordon 30, 31.  
 — s. McLead 5.  
 — W. 809.  
 — s. Bay, E. B. 691.  
 Gorter 753.  
 — E. 276, 311.  
 Gosch 342.  
 Gosse, A. H. 728.  
 — u. T. E. Lowe 696.  
 Goto 316, 340.  
 Gottlieb 93, 94, 102, 447, 459, 460.  
 — s. Goldbloom 74.  
 Goudsmit 340.  
 — s. Westenbrink 319.  
 Gouillon 184.  
 Gounelle 511, 533.  
 Goverts 181.  
 Govaerts 363.  
 Graef 272.  
 Grafe 603.  
 — u. Magistris 567.  
 Graff, A. C. 789.  
 — I. G. Travell, J. A. Yager 696.  
 Grange 210, 215.  
 Graser, E. 276, 278, 295, 296, 297, 298, 303.  
 Graser, E. s. Willstätter 6.  
 Grawitz 511, 560.  
 Greene 184.  
 — s. Danforth 141.  
 — C. 563, 564.  
 — s. Bannik, E. 509.  
 Greep s. Fevold 142.  
 Greif, St. 536.  
 — s. Schnetz, H. 517.  
 Grenet, H. 711.  
 — F. Joly u. J. Richard 696.  
 Greppi, E. 436.  
 — u. I. Bettoni 371.  
 Grewe 316.  
 Grieshaber, H. 696, 794.  
 Griffith 486.  
 Grijns 316.  
 Grillo 123.  
 — s. Paradiso 76.  
 Groat 89.  
 — s. Wyatt 77.  
 Grob 135.  
 — s. Bernheim-Karrer 73.  
 Groedel 210, 265, 266.  
 — T., u. J. G. Mönckeberg 696.  
 Grollmann 142, 171, 172.  
 — s. Firor 142.  
 Gros 511, 561, 563.  
 — u. Brockmann 511.  
 Gross, D. 696, 728.  
 Grosse-Brockhoff, F. 736.  
 — u. A. Strotman 696.  
 Grosser, R. 371, 30, 433, 442.  
 Grotel, D. 696, 800, 801, 802.  
 Grotepass 14, 16, 50, 51, 52, 58, 64.  
 — s. Hulst 4.  
 Gruber, Z. v. 696, 771, 772.  
 Grün 210.  
 Grumbrecht 142, 175, 176, 177, 184.  
 — u. Loeser 142.  
 Grunke, W. 696, 818.  
 Gsell 511, 557.  
 — O. 371, 427.  
 Gude 10.  
 Gümmler 185.  
 Günther 4, 59.  
 Günzel, Annemarie 696, 735, 748.  
 — A., s. Eckey, P. 694.  
 Guérin 542.  
 — s. Oberling 515.  
 — M. 390.  
 — s. Oberling, Ch. 373.  
 Guggisburg 316.  
 Guglielmo, di 512, 546.  
 Guichard, A., s. Bouchert, L. 368.  
 Guillain 657, 665, 675, 685.  
 — u. Laroche 657.  
 — Barré 667, 671.  
 Guillerm 316, 341.  
 Gunnarson, S. 276.  
 Gundel 657.  
 Gunewardene, T. H. 371, 382, 427.  
 Gurewitsch, F. D. 696, 829.  
 Gurin 545.  
 — s. Barchasch 509.  
 Gustavson 168.  
 Guthmann 451, 467.  
 — Brückner, Ehrenstein u. Wagner 447.  
 Guthrie 74, 114.  
 Guttmann 636.  
 György, P. 74, 127, 278, 293, 316, 318, 319.  
 Habelmann, Gerd 512, 557.  
 Haberlandt 16, 210.  
 Hadorn, W. 371, 392, 393, 394, 439, 696, 726, 729.  
 Händel 18.  
 — u. Segall 4.  
 Hässler, E. 276, 294, 295, 697.  
 Häusermann 450.  
 Hafkesbring, E. M. 711, 717, 718, 720, 721, 722, 723, 724, 730, 731, 740, 792, 797.  
 — C. E. Drawe u. R. Ashman 696.  
 — s. Drawe, C. E. 694.  
 Hafter, E. 406.  
 — s. Rohr, K. 374.  
 Haggard s. Conrad 209.  
 Hagio, K. 419.  
 — s. Amano, S. 367.  
 Hahn 464, 567, 603, 608.  
 — L. 719.  
 — u. R. Langendorf 696.  
 Hain 143, 159.  
 Haining, R. B. 389.  
 — Th. S. Kinsball u. O. W. James 371.  
 Halbertsma, Tj. 758.  
 — u. H. A. Hartog 696.  
 Halbron, Lenormand u. Jais 371.  
 — u. Klotz 143.  
 Halfer, G. 696, 711, 753.  
 Hall, Francis 143.

- Hall u. Korenchevsky 143.  
 Hallermann 210, 261, 512, 560.  
 Halpern u. D'Amour 143.  
 Halsey, R. H. 696, 752.  
 Halsted s. Gessler 142.  
 Hamburger 697.  
 — E. W. 447.  
 — W. 696, 771, 816.  
 Hamilton 143, 158.  
 Hampe 181.  
 — s. Thaddea 148.  
 Hamperl 189.  
 — s. Arnold 139.  
 Hampson 74, 129.  
 Hand 19.  
 — s. Kuhn 5.  
 Hansen 293, 294, 305, 657, 679.  
 — s. Rottøbl 705.  
 — u. von Staa 278.  
 Hanslian, R. 463.  
 — s. Abderhalden, E. 446.  
 Haranghy, L. 371, 430.  
 Harbitz, F. 371, 432.  
 Harkins 567, 573, 574, 576, 577, 586.  
 — u. Brown 567.  
 — u. Cheng 567.  
 — u. Ewing 567.  
 — u. Humphrey 567.  
 — u. King 567.  
 Harlow s. Selye 147.  
 Harnapp, G. O. 276, 277, 278, 280, 283, 285, 286, 288, 289, 290, 295, 298, 299, 301, 303, 304, 308, 309, 310, 312.  
 Harrison, C., u. McKelvey 371.  
 — V. 382.  
 — s. Vaughan, J. M. 377.  
 Hart 74, 113, 116, 512, 560.  
 — u. Anderson 4.  
 Hartenstein, H. J. 276, 285, 287, 295, 297, 301, 303, 304.  
 Hartge 74, 125.  
 Hartl, K. 696, 748, 818, 822, 824.  
 — u. W. Richter 696.  
 Hartleb, O. 789.  
 — s. Litzner, St. 701.  
 Hartog, H. A. Ph. 697.  
 — H. A. 758, 772.  
 — s. Halbertsma, Tj. 696.  
 Hartree 36.  
 Hartwell, R. M. 697, 830.  
 Haselhorst 97, 98.  
 — u. Allmeling 74.  
 — u. Stromberger 74.  
 Hashimoto 316, 333.  
 Hassko 191.  
 — s. Kocsis 143.  
 Hauptstein 143, 170.  
 Haurowitz 4, 19, 20, 23, 32, 34, 36, 37.  
 Hausmann 116, 129.  
 — s. Hoffmann, W. 74.  
 — W. 59.  
 — u. O. Krumpel 4.  
 Hauss, W. 697, 771, 772, 805.  
 — u. B. Schütt 697.  
 Hawes 316, 340.  
 Hawksley 129.  
 — s. Lightwood 75.  
 — s. Parsons 76.  
 Hayami 420.  
 — Yamamoto u. Tanaka 371.  
 Hayasaki 316, 341, 354, 357.  
 — s. Inawashiro 316.  
 — u. Inawashiro 316.  
 Haynal, E. 712.  
 — u. D. Kellner 697.  
 Hays, L. 697, 762.  
 Heard, J. D. 712.  
 — G. G. Burkley, C. Russell u. Schaefer 697.  
 Hechst 657, 658, 672, 673, 674, 675, 680, 681, 683, 686, 687.  
 Hecht 711, 717, 718, 720, 721, 722, 723, 730, 735, 737, 740, 743, 752, 754, 764, 769, 783, 788, 789, 792, 817, 819, 820, 822, 823, 824, 826.  
 — A. F. 697.  
 — u. G. Zederbauer 697.  
 — H. 697, 725.  
 — s. Korth, C. 699.  
 — u. C. Korth 697.  
 Hegglin 543.  
 — s. Rohr, K. 516.  
 — R. 735, 737, 783, 813, 819.  
 — u. M. Holzmann 697.  
 Hegler 67.  
 Heffter u. Heubner 447.  
 Heiberg, K. A. 371, 383.  
 Heilmeyer 4, 39, 40, 62, 99, 105.  
 — s. Otto 5.  
 — u. Oetzel 74.  
 — u. Otto 4.  
 Heilmeyer u. Plötner 371.  
 — L. 371, 378, 396, 401, 406, 411, 416, 417, 418, 437, 441, 444, 447, 452, 453, 456, 458, 464, 465, 467, 468, 470, 471, 473, 474, 480, 482, 485, 488, 492, 501, 506.  
 — u. H. Koch 447.  
 — u. Plötner 447.  
 Heisler, W. H. 276, 303, 304, 305.  
 Held 550.  
 — u. Behr 512.  
 Hellström 19.  
 — s. Zeile 6.  
 Helmreich 697, 805.  
 Hemmeler, G. 447, 502, 503, 505.  
 Henderson, J. L. 392.  
 — s. Campbell, A. C. P. 369.  
 Henke-Lubarsch 518.  
 Hennig 392.  
 — s. Ewald 370.  
 Henning, N. 371, 381, 396, 430, 433, 442, 522, 523, 530, 533, 535, 537, 541, 545, 552, 555, 558, 561, 562, 563.  
 — u. H. Keilhack 512.  
 Henoch 826.  
 Henschen, C. 419.  
 — u. A. Jezler 371.  
 Henszge 143.  
 Hercik 567, 594, 627, 636, 649.  
 Hergloz, J. 697, 715, 751.  
 Hering 210, 230, 232.  
 — H. E. 697, 738.  
 Herkel, W. 697, 736.  
 — u. W. Nürnberger 697.  
 Herman 333.  
 Hermann 614.  
 Hertz 562.  
 — u. Mamrot 512.  
 Hervé, L. 812.  
 — s. Silva 707.  
 Herxheimer 560.  
 — s. Scheele 516.  
 — G. 371, 382.  
 Herz 74, 84.  
 Herzberg 143.  
 Herzog, R. S. 697, 809.  
 Herzum, A. 697, 772.  
 Hess 278.  
 — W. 371, 442.  
 Hettche, H. O. 447, 473.

- Heubner 4, 19, 37, 41, 57, 61, 658, 659, 664, 666, 670, 672.  
 — s. Heffter 447.  
 — O. 697, 711.  
 — W. 447, 462.  
 Heuvel, G. C. J. van den 697, 762.  
 Hewitt 155.  
 — s. Cook 141.  
 Heybroek 136.  
 — s. van Creveld 73.  
 Heyl 175, 176, 416.  
 — de Jongh u. Kooy 143.  
 — E. 471.  
 — s. Büchmann, P. 447.  
 Heymann, W. 276, 305.  
 Heyne 223.  
 Heynemann 74, 95.  
 Hickl 210, 239.  
 Hideo s. Hori 698.  
 Hiege, A. 549.  
 — s. Krieger, I. 513.  
 Hildebrandt 316, 340.  
 Hilgenberg 74, 113, 128.  
 Hill s. Reece 146.  
 — I. G. W., s. Wilson, F. N. 709.  
 — R. 32.  
 Hinden, E. 697, 738.  
 Hirayama, J., s. Tanaka, M. 376.  
 Hirsch, A. 74, 92, 93.  
 Hirschfeld u. Hittmair 517, 519.  
 Hitti 74, 89.  
 Hittmair 512, 540, 541.  
 — s. Hirschfeld 517, 519.  
 — A. 371, 386, 387.  
 Hitzberger, K. 466.  
 — u. W. Blumencron 447.  
 Hisaw s. Fevold 142.  
 — s. Meyer 145.  
 Hochhaus 460, 464.  
 — s. Quincke 448.  
 Hochrein 143, 210, 242.  
 — M. 697, 800, 801.  
 — u. K. A. Seggel 697.  
 Högberg s. Nylin 318.  
 Högberg s. v. Euler 316.  
 Hoerner, G. 390.  
 — s. Waitz, R. 377.  
 Hoff 512, 533.  
 — F. 371, 433, 447, 479, 480.  
 — H. E. 739.  
 — s. Nahum, L. H. 702.  
 Hofferber, O. 279, 302, 305.  
 — O., s. Schermer, S. 277.  
 Hoffmann 90, 107, 512, 560.  
 — A. 697, 752, 792.  
 — C. F. 210, 213.  
 — F. 92, 97, 100, 102.  
 — s. Anselmino 72.  
 — P. 447, 459.  
 — W. 74, 116, 129.  
 — u. Hausmann 74.  
 Hoffmeister 143, 185.  
 Hohlweg 143, 154, 164, 192.  
 — s. Inhoffen 143.  
 — s. Schoeller 146.  
 — s. Steinach 147.  
 — u. Dohrn 143.  
 Holbøll 412.  
 Holfelder 296.  
 Holler 512, 533, 542.  
 Holtz 178.  
 — s. Arnold 139.  
 Holz, B. 697, 827.  
 Holzlöhner 772.  
 Holzmann, M. 697, 698, 714, 735, 737, 770, 771, 783, 809, 810, 813, 818.  
 — u. D. Scherf 698.  
 — s. Heggin, R. 697.  
 Honecker 74, 129, 132.  
 Honigmann 447, 459.  
 Hooper 57.  
 Hopkins 570.  
 Hopp 551.  
 — s. Moers 514.  
 Hoppe-Seyler 4, 36.  
 Horányi-Hechst, B. 818.  
 — s. Kiss, P. v. 699.  
 Horányi s. Molnar 317.  
 Hori 711.  
 — Hideo, Mizuo Imai u. Mikkio Sato 698.  
 Horning 172, 179.  
 — s. Cramer 141.  
 Horster, H. 295, 304.  
 — s. Rietschel, H. 277.  
 Horvath 143.  
 Horvens, P. 382.  
 — s. Picard, R. 374.  
 Hoshi, M. 698, 781, 791.  
 Hottinger 658, 660, 666.  
 — A. 828.  
 — u. A. Schlossmann 698.  
 Hotz 74, 135.  
 — H. W. 698, 805.  
 Hrom, St. 698.  
 Hubble, D. 422.  
 — s. Lescher, F. G. 372.  
 Hubensack, E. 698, 822, 823.  
 Huber 210, 543.  
 — s. Weber 518.  
 Hubert, G. 698, 789.  
 Hübschmann 356, 512, 554.  
 — s. Kuhn 316.  
 Hüllstrung 210, 238, 239, 241.  
 Hug 316.  
 Hugueny 561.  
 — s. Busser 509.  
 Huhn s. Widenbauer 319.  
 Huismans, L. 391, 420.  
 — s. Böhne, C. 368.  
 Hull, E., s. Ashman, R. 690.  
 Hulst 14, 16, 50, 51, 52, 64.  
 — u. Grotepass 4.  
 Hummel, H. 371, 413.  
 Humphrey s. Harkins 567.  
 Hunger 143, 199.  
 Hunter 143, 149, 293, 294.  
 — Warren 562.  
 — s. Osgood, E. 515.  
 Hutcheson 391.  
 Huttmann, A. 698, 719, 807.  
 — s. Rihl, J. 705.  
 Huwer 74, 109, 113.  
 Hymans v. d. Bergh 4, 58, 59, 61, 67, 93, 94, 96, 107.  
 — u. J. Snapper 4.  
 Ibanez, J., s. Maranon, G. 144.  
 Ibrahim 74, 114.  
 — I. 698, 782.  
 Ibuti 341.  
 — s. Okada 318.  
 Ignajatchev, J., s. Chahowitch, X. 369.  
 Igura 175.  
 — u. Kubosono 143.  
 Imperati 143.  
 Inada 316, 329, 334, 340.  
 Inawashiro 316, 340, 341, 354, 357.  
 — s. Hayasaki 316.  
 — s. Nakazawa 317.  
 — u. Hayasaki 316.  
 Inchauspe, L., s. Moia, B. 702.  
 Inden 316, 338.  
 Ingall, M., s. Damashek, W. 369.  
 Inhoffen 154.  
 — u. Hohlweg 143.  
 Introzzi 512, 537.  
 Isaacs 816.  
 — R. 512, 531.

- Isch-Wall, P. 382.  
 — s. Emile-Weil, P. 370.  
 Ishida 143.  
 Ishii, Z. 404.  
 — s. Tanaka, M. 376.  
 Isidor, P., s. Fiessinger, N. 370.  
 Israel s. Mazer 144.  
 Israels, M. C. G. 412.  
 — u. J. F. Wilkinson 372.  
 Itami 5.  
 Ito, N. 5.  
 Ivy 184.  
 — s. Danforth 141.  
 Iwabuchi, T. 698, 782.  
 Iwao 531.  
 — Toku, Tsugihiko Yoshida u. Ryoji Kato 512.  
 Iwasaki 329, 332, 350, 365.  
 — u. Shiba 316.  
 Izar 567, 593, 594, 636.  
 — s. Ascoli 565.  
  
 Jackson jr., H. 372, 421, 428.  
 Jacksch-Wartenhorst 237, 251, 253.  
 — u. Rihl 210.  
 — Hayem 78.  
 Jacobowitz, L., s. Schultz, W. 375.  
 Jacoby 658, 665.  
 — G. 276, 283, 285, 287, 290, 302.  
 Jäger, G., s. Parade, G. W. 703.  
 Jaffe, H. L. 715, 789, 800, 812.  
 — s. Master, A. M. 701.  
 Jaffé, R. H. 372, 382, 405.  
 Jagic 385, 454, 508, 533, 535, 560.  
 — u. Klima 512.  
 Jaïs s. Halbron 371.  
 Jakesch 74, 122.  
 Jakobsen 23, 286.  
 Jakowlewa 658, 675, 679, 685.  
 James, O. W., s. Haining, R. B. 371.  
 Jansen 316, 320, 340.  
 — u. Donath 316.  
 Janz, G. 372, 409.  
 Janzen, R. 698, 743.  
 Jedlicka, V. 372, 419, 420.  
 Jellinek 210, 216, 222, 224, 225, 230, 236, 239, 240, 262, 271.  
 Jenks, H. H. 711.  
 — s. Krumbhaar, E. B. 699.  
  
 Jennings, K. G. 754, 755.  
 — s. Taran, L. 708.  
 Jervell, A. 698, 814.  
 Jezler 512, 559.  
 — A. 419.  
 — s. Henschen, C. 371.  
 Joachim 698.  
 Joffe 628.  
 — s. Pines 568.  
 Johnson s. Thomson 319.  
 — G. O. 698, 756.  
 Johnston 584, 585, 586.  
 — F. D., s. Wilson, F. N. 709.  
 Joliffe 316, 363.  
 — u. Goodhardt 316.  
 Joly, F. 711.  
 — s. Grenet, H. 696.  
 Jonas 184.  
 — u. Markolans 143.  
 Jones 512, 537.  
 — u. Barnett 316.  
 Jonescu 108.  
 — s. Slobozianu 77.  
 Jongh, de 175, 176.  
 — s. David 142.  
 — s. Heyl 143.  
 Jong, S. J. de 381.  
 — u. Louet 372.  
 Jordan 577.  
 Jores 138, 143, 151, 158, 163, 206, 562.  
 — u. Bruns 512.  
 Joseph s. Chalier 692.  
 Josephson s. Euler 4.  
 Josephthal, F. 698, 823.  
 Josey, A. J. 389.  
 — s. Lawrence, J. S. 372.  
 Jürgens 189, 658, 681.  
 — R. 512, 549, 550, 551, 552.  
 — u. Trautwein 512.  
 Juillard 372, 389.  
 Jundell, I. 711.  
 — u. N. Stenström 698.  
 Jung, Fritz 5, 19, 36, 41, 57.  
 Junkmann 189.  
 — s. Arnold 139.  
 Zusatz 5, 18.  
  
 Kabelitz 179.  
 Kabeshina 341.  
 — s. Okada 318.  
 Kafka 567, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 618, 621.  
 Kagan 567, 636.  
 Kahler 512, 559.  
 Kahlmeter 143.  
 Kahlstorf 698, 789.  
  
 Kann 185.  
 Karasek 143, 194, 195.  
 Karczag 5, 33, 34.  
 Kareff 549.  
 — s. Doyon 510.  
 Kariya 334.  
 Karlmark 407.  
 — u. Olovson 372.  
 Kartagener 210, 239.  
 Kasahara 341.  
 — u. Mori 316.  
 Kassirsky 512, 530.  
 Kathan, J. 372, 410.  
 Kato 74, 83, 513, 541, 546.  
 — K., u. A. Brunshwig 372.  
 Katz, L. N. 715, 727, 728, 792, 808, 809.  
 — s. Robinow, M. 705.  
 — s. Scott, R. W. 706.  
 — S. M., u. S. R. Slater 698.  
 — u. H. Wachtel 698.  
 Kaufmann 158, 513, 560, 749, 750.  
 Kaunitz 632.  
 — s. Fleischmann 142.  
 — u. Kent 567.  
 Kawamura 210, 223.  
 Kaznelson 457, 555.  
 — s. Weiner 518.  
 Keefer 316, 329, 333.  
 Kehrer, E. 698, 779.  
 Keilhack, H. 513, 522, 523, 530, 533, 535, 537, 541, 546, 551, 552, 554, 555, 558, 561, 562, 563.  
 — s. Henning, N. 512.  
 Keilin 36.  
 Keith, J. D. 698, 755, 800, 802.  
 — u. A. Brown 698.  
 Kelemen, L. 809.  
 — s. Egedy, E. 694.  
 Keller 143, 550, 567, 585, 586, 589, 590, 596, 597, 605, 607, 608, 611, 612, 615, 617, 618, 619, 642, 643, 645, 648.  
 — s. Glanzmann 511.  
 — u. Künzel 567.  
 — Ch. J. 621.  
 Kelling 567, 593.  
 Kellner, D. 712.  
 — s. Haynal, E. 697.  
 Kelvey 382.  
 Kennaway s. Burrow 140.  
 Kennedy, A. W. 372, 407, 409.  
 — F. 210.

- Kennely, A. E. 210.  
 Kent 632, 770.  
 Kent s. Kaunitz 567.  
 Kenway 802.  
 Keppel, C. 698, 751, 822, 824.  
 Kerr, W. J. 762.  
 — s. White, P. D. 709.  
 Kervran 210.  
 Key, K. M. 279.  
 — s. Coward, K. H. 276.  
 Kielhorn, E. 307, 698, 785.  
 — u. H. Rübenhagen 278, 698.  
 Kien Tsing 143, 174.  
 Kihn 316.  
 Kimm 191.  
 King 74, 128, 224, 227, 232, 233, 234, 236.  
 — s. Ferris 209.  
 — s. Harkins 567.  
 Kinsball, Th. S., s. Haining, R. B. 371.  
 Kippen 184.  
 — u. Loeb 143.  
 Kisch 567, 609, 626, 627, 634.  
 — u. Remertz 568.  
 Kiss, A. 789.  
 — s. Dressler, W. 694.  
 — s. Rösler, H. 705.  
 — P. v. 699, 746, 751, 760, 764, 776, 790, 791, 805, 816, 817, 818, 820, 823, 824, 825, 827, 830.  
 — u. B. Horányi-Hechst 699.  
 — u. R. Martyn 699.  
 — u. B. Wollek 699.  
 Kissel, P. 442.  
 — s. Lamy, M. 372.  
 Kiyono 386, 513, 520, 532, 533, 535.  
 — s. Aschoff, L. 509.  
 — u. Nakanojin 513.  
 — K. 513.  
 Klein, F., s. Netousek, M. 373.  
 — L., s. Wilkinson, J. F. 377.  
 Kleinschmidt 74, 107, 108, 109, 111, 129, 658, 677.  
 Klemperer, P. 513, 561.  
 Kletzinsky 447, 459.  
 Kligger 352.  
 Klima s. Jagic 512.  
 — R. 385, 412, 448, 513, 523, 524, 525, 526, 528, 533, 535, 536, 537, 538, 539, 543, 545, 553, 555, 558, 560, 561, 562, 563.  
 Klimas. Fleischhacker, H. 511.  
 Kline s. Britton 140.  
 Klinge 210, 272, 654, 805.  
 Klinke, K. 699.  
 Klostermann 174, 205.  
 — s. Ratschow 146.  
 Klostermeyer, W. 372, 390.  
 Klotz, U. 276, 294, 300, 301, 305.  
 — s. Halbron 143.  
 Knake s. Sauerbruch 146.  
 Knauer 74.  
 Knoll 74, 82.  
 Knorre, G. v. 699, 795.  
 — s. Pinke, I. 704.  
 Knudsen, O. 372, 420.  
 Kobajashy 340.  
 Kobert u. Koch 448.  
 Koch 143.  
 — s. Kobert 448.  
 — s. Renqvist 211.  
 — Eb. 699, 713, 728, 729.  
 — H. 448, 458, 464, 476, 482.  
 — s. Heilmeyer, L. 447.  
 Kochakian 185.  
 — u. Murlin 143.  
 Kocsis 191.  
 — u. Hassko 143.  
 Koelsch 210.  
 — F. 699, 833, 834.  
 Königsberger 59.  
 Königsdörfer, Hans, jr. 59.  
 — s. Borst, Max 3.  
 Köppe 5, 18.  
 Koeppen, Siegfried 208, 210, 211, 216, 220, 222, 223, 226, 232, 233, 236, 240, 246.  
 — u. Gerstner 211.  
 Köttgen 568, 627.  
 Kohlmann, G. 513, 560.  
 Kollath 53.  
 — u. Stadler 5.  
 Kolle 676.  
 — Hetsch 658.  
 Konjetzny 435.  
 Kooy 175, 176.  
 — s. Heyl 143.  
 Kopaczewsky 568, 609, 652.  
 Korallus 5, 18.  
 Korbsch 144, 205.  
 Korenchevsky 199.  
 — s. Hall, Francis 143.  
 — V., u. M. A. Ross 144.  
 Korotkow 335.  
 Korth, C. 699, 731, 735, 737, 802.  
 — s. Dunis, E. 694.  
 Korth, C., s. Hecht, H. 697.  
 — s. Spang, K. 707.  
 — u. H. Hecht 699.  
 — u. W. Schrupf 699.  
 Kotlarenko 557.  
 — s. Tuschinsky 518.  
 Kovacs 74, 128.  
 Kracke, Roy R. 541.  
 — u. Hortense Garver 513.  
 Krainer 164.  
 — s. Goldhammer 142.  
 Krajewsky 599.  
 — u. Wwedensky 568.  
 Kramár, E. 699, 789.  
 Kramer, P. H. 699, 828.  
 Kramsztyk 74, 110.  
 Kratter 211, 215.  
 Kraus 735.  
 — Brugsch 707.  
 — E. J. 513, 545.  
 — Fr., u. G. F. Nicolai 699.  
 — Kraut 20.  
 — u. Rubenbauer 5.  
 Krebs, H. A. 503.  
 — s. Warburg, O. 449.  
 Kreitmair 298, 299, 310.  
 — u. Sieckmann 276.  
 Kremer 712.  
 Kress, H. Frhr. v. 372, 379, 380, 393, 430.  
 Kretzler, R. 758.  
 — s. Arana, R. M. 690.  
 — s. Cossio, P. 693.  
 Krieger, I. 549.  
 — u. A. Hiege 513.  
 Krinskij, L. 699, 789.  
 Kriszt, I. 699.  
 Krjukoff 513, 560.  
 Krönig 658, 665, 666, 667, 676, 679, 683.  
 Kröning 467.  
 — s. Wildegans 449.  
 Krogh, H. 5.  
 Kroner 144.  
 Krüger 541, 568, 628.  
 — s. Schultz, Werner 517.  
 — v. 5, 26.  
 — u. Schuhknecht 5.  
 — E. 392, 393, 394, 439.  
 — s. Schultz, W. 375.  
 Krumbhaar, E. B. 405, 513, 541, 711, 717, 718, 720, 721, 722, 723, 730, 740.  
 — s. Fitz-Hugh jr., Th. 370.  
 — u. H. H. Jenks 699.  
 Krummel 385, 437, 439.  
 — E. u. R. Stodtmeister 372.

- Krumpel, O., s. Hausmann W. 4.  
 Ku 127.  
 — u. Li 74.  
 Kubosono 175.  
 — s. Igura 143.  
 Kühnau 316.  
 — s. Stepp 319.  
 — u. Schiering 316.  
 Kühne, K. 700, 741.  
 Künzel 585, 586, 589, 590, 596, 597, 605, 606, 607, 608, 612, 615, 617, 618, 619, 642, 643, 645, 648.  
 — s. Keller 567.  
 — O. 565, 568.  
 Kürten 563, 581, 582, 583, 587.  
 Küster 5.  
 — F. 276, 301, 700, 785.  
 Kuhn 19, 34, 35, 356.  
 — s. Widenbauer 319.  
 — s. Willstätter 6.  
 — Hand u. Florkin 5.  
 — Wieland u. Hübschmann 316.  
 — B. W. 699, 800, 802.  
 Kulmey 144, 180.  
 Kun 186, 196, 197.  
 — s. Steinach 147.  
 — u. Peczenik 144.  
 Kunkel 448, 459, 460.  
 Kuo 316, 342.  
 Kup, J. v. 191.  
 Kupffer, C. v. 513, 519.  
 Kusumoto 334.  
 Kuthan, St. 513, 561.  
 Kylin 513, 553, 568, 586, 587.  
 Lachnit 513, 562, 563.  
 — s. Fleischhacker, H. 511.  
 — u. Walterskirchen 513.  
 Lagrèze 74, 106.  
 Lahm 74, 129.  
 Lambert, J. 700.  
 Lambin 533.  
 Lamy 530.  
 — s. Debré 510.  
 — M. 382, 419, 427, 442.  
 — s. Debré, R. 369.  
 — s. Milhit, J. 373.  
 — P. Kissel u. L. Pierquin 372.  
 Landau, M. 513, 519.  
 — Nelly 700, 735.  
 Landé 74.  
 Landes, G. 381, 396, 430, 433, 442.  
 — s. Voit, K. 377.  
 Landois-Rosemann 75, 98.  
 Landsteiner-Suranyi 681.  
 Lange 144.  
 — de 75, 108, 109, 110, 113, 115, 116, 123, 124, 128, 130, 136, 137.  
 — u. Arntzenius 75.  
 — u. van Westrienen 75.  
 Langen, de 316, 338.  
 Langenbeck 5.  
 Langendorf, R. 700, 719, 811, 812.  
 — s. Hahn, L. 696.  
 — s. Winternitz, M. 709.  
 — u. A. Pick 700.  
 Langer-Toldt 658.  
 — A 448, 451.  
 Langeron 317.  
 — L. 405.  
 — M. Paget u. T. Senellart 372.  
 Langmuir 568, 573, 574.  
 Langstein, L. 700, 777.  
 Laporta 584.  
 Laqueur 153, 156, 160.  
 — s. David 142.  
 — David, Dingemans u. Freud 144.  
 — u. Deelen 144.  
 Larget, M., s. Fiessinger, N. 370.  
 Laroche 667, 675.  
 — s. Guillain 657.  
 Laskey s. Friedlander 142.  
 Lasnitzki 594, 636.  
 — s. Bauer 566.  
 — u. Bauer 568.  
 — u. Farmer-Loeb 568.  
 Lauber 568, 654.  
 Laubry, Ch. 420, 728, 750, 800.  
 — G. Marchal u. H. Damy 372.  
 — u. J. Lenègre 700.  
 — P. Soulié u. P. Laubry 700.  
 — P. 728.  
 — s. Laubry, Ch. 700.  
 Laufer, S. 700, 741, 742.  
 Laurentius, P. 700, 755.  
 Lawrence 464.  
 — J. S. 389.  
 — A. J. Josey u. M. W. Young 372.  
 Lawson 155.  
 — s. Cook 141.  
 Lea, E. 700, 803.  
 Leader, S. D. 700, 749.  
 Leaman, W. G., s. Yater, W. M. 710.  
 Lebedev, B. 700, 789.  
 Leconte 754.  
 Lederer, E. 372, 443.  
 — R. 826.  
 — u. K. Stolte 700.  
 Lee s. Yun 148.  
 Leech, Cl. B. 700, 762, 763.  
 Leent, van 317, 322.  
 Leff, M. 700, 778.  
 Leffkowitz, M. 700, 753.  
 Legge s. Lemberg 5.  
 Lehmann 341, 348, 362.  
 — u. Nielson 317.  
 Lehwirt 144, 180.  
 Lehndorff 75, 79, 80, 85, 132.  
 Lehnartz, E. 5, 18, 448.  
 Lelkes, Z., s. Nádrai, A. 703.  
 Lemaire 562.  
 — Uhry, Mallarmé u. Canse 513.  
 Lemberg 5, 19, 30, 36, 37, 43, 58, 60.  
 — B. Cortis-Jones u. McNorrie 5.  
 — Legge u. Lockwood 5.  
 Lemery 450.  
 Lenart 75, 96, 97.  
 Lenard 568, 575.  
 Lenègre, I. 700, 800.  
 — J. 750, 800, 801.  
 — s. Laubry, Ch. 700.  
 Lenormand s. Halbron 371.  
 Leonhard s. Meyer 145.  
 Lepeschkin, E. 700, 715.  
 Lereboullet 816.  
 Lescher, F. G. 422.  
 — u. D. Hubble 372.  
 Lesné, E. 758, 823.  
 — A. Clerc, B. Zadoc-Kahn 700.  
 — u. B. Zadoc-Kahn 700.  
 Leszler, A. 550.  
 — u. L. Pauliczki 513.  
 Letterer 513, 540.  
 Leupold 187.  
 Leuthardt 559.  
 — s. Wuhrmann 519.  
 Levi, G. M., s. Penati, F. 373.  
 Levie, L. H. 144.  
 Levin s. Thayer 148.  
 Levine, A. 824.  
 — s. Buttler, S. 692.  
 — V. 486, 513, 541.  
 Lévrail s. Chaliar 692.

- Levrat, M., s. Bouchert, L. 368.  
Lévy 110, 136.  
— s. Montlaur 75.  
— J. R. 764, 770, 771.  
— s. Clerc, A. 693.  
— R. 800.  
— s. Clerc, A. 693.  
— s. Aubertin, Ch. 690.  
— R. L. 715.  
— u. H. G. Bruenn 700.  
Lewin, M. 372, 411.  
Lewis 588, 589.  
— T. 714, 716, 755, 766, 806.  
— u. M. D. Gilder 700.  
Li 127.  
— s. Ku 74.  
Lian, C. 800, 801.  
— u. B. Calcena 700.  
Liberson, F. 765.  
— s. Lieberon, A. 700.  
Lichtenstein 89, 561.  
— s. Zadek, J. 519.  
— u. Nordenson 75.  
Liebe, S. 278, 304, 700, 771.  
Liebegott 75, 124, 125, 126, 135.  
Lieberon, A. 765.  
— u. F. Liberson 700.  
Liebich s. Schroeder 319.  
Liebmann 96.  
— s. Cserna 73.  
Liebold 568, 611.  
Lièvre 561.  
— s. Weissenbach 518.  
Lightwood 129.  
— u. Hawksley 75.  
Lignac, G. O. E. 372, 380.  
Likint s. Eskuchen 567.  
Limper, E. 700, 736, 787.  
Lincoln, E. M. 711, 717, 718, 720, 721, 722, 723, 730, 731, 740.  
— u. G. H. B. Nicolson 701.  
Lindeboom, G. A. 372.  
Lindner, F. 36.  
— s. Fischer, Hans 4.  
Linnig, H. 421, 432.  
— s. Schmidtmann, M. 375.  
Lintzel, W. 5, 63, 448, 459, 463, 464.  
Lippmann 75, 83.  
Lippross 144, 179, 180, 184.  
— s. Veil 148.  
Lipschütz 144, 165.  
de Lisi 144.  
Litvak, A. M. 755.  
— s. Shookhoff, Ch. 707.  
Litzner, St. 191, 789.  
— s. Franke, K. 142.  
— u. O. Hartleb 701.  
Lobstein 295.  
Locke 451, 470, 471, 474.  
— Main u. Rosbash 448.  
Lockwood s. Lemberg 5.  
Loeb 184.  
— -Farmer 568.  
— s. Kippen 143.  
— J. 568, 584, 586.  
Loebl 211, 216, 221.  
Löhr 211.  
Löper, B. J. 276, 285, 286, 301.  
Loesch, J. 372.  
Loeschke, A. 278, 291.  
Loeser 144, 175, 176, 177, 178, 184.  
— s. Grumbrecht 142.  
Löwe 10.  
Loewenstein u. Neumann 317.  
Löwinger 513, 546.  
Löwy 75, 100, 184.  
Lohmann 317, 320, 342, 343.  
Lombardini, V. 750.  
— u. M. Avilés 701.  
Londe, Sol 701, 711, 753.  
Lorey 67.  
Louet 381.  
— s. Jong, S. J. de 372.  
Louros 636.  
— u. Gaessler 568.  
Lowe, T. E. 728.  
— s. Gosse, A. H. 696.  
Lu 317, 342, 347, 352.  
— s. Platt 318.  
— u. Needham 317.  
— u. Platt 317.  
Lubarsch-Ostertag 518.  
— O. 513, 525, 560.  
Lucas 98.  
— u. Dearing 75.  
Lucchi, G. 513, 564.  
Lucherini 514, 541.  
Lucke, H. 701, 753.  
Luckner 317, 356, 357.  
— u. Scriba 317.  
Lübbers 513, 542.  
Lüdke, H. 372.  
Luisada, A. 701, 765, 800.  
— u. E. Antoniazzi 701.  
Luisi, Manilio 144.  
Lukács, J. 789.  
— u. K. Waltner 701.  
Lukowski, P. 701, 741, 747, 800, 802, 829.  
Lund 317.  
Lungwitz 317, 363.  
Lupu, N. Ch., u. G. C. T. Nicolau 372.  
Lutembacher, R. 701, 789.  
Luzzato 408.  
Lyon, R. A. 753.  
— u. L. W. Rauh 701.  
Lyons s. Pencharz 145.  
McAfee 129.  
— s. Fordyce 73.  
MacCallum, A. B. 448, 460.  
McClearly 562.  
— s. Beck 509.  
McClure 75, 108, 110.  
— W. B. 755.  
— s. Carr, J. G. 692.  
McCrudden, F. H. 693.  
MacGrath 144, 193.  
MacGregor 144, 180.  
McIntosh 380.  
McKelvey s. Harrison, C. 371.  
McKenzie 317.  
MacLanghlin 348.  
McLead 30, 31.  
— u. Gordon 5.  
MacLeod, A. G., s. Wilson, F. N. 709.  
McMillan, T. M., u. A. Cook 702.  
McNaughton, E. 562.  
— s. Muller, G. 514.  
McNorrie s. Lemberg 5.  
Macchi, A., u. F. Giongo 276.  
Macdonald 215.  
— u. Spitzka 211.  
Machold, K. 701, 772.  
Mackay 128.  
— u. O'Flynn 75.  
Mackensie 823.  
— s. Price 704.  
Mackenzie 741, 758, 806.  
Macklin 75, 129, 130.  
Madelung 5, 35.  
Madinaveita 5, 24.  
Maekawa, M. 701, 712, 738.  
— u. J. Toyeshima 701.  
Magarasevic, M. 701, 737.  
Magat 5, 18.  
Magath 165.  
— u. Rosen 144.  
Maggi, R. 828.  
— s. Bazan, F. 691.  
Magistris 568, 603.

- Magistris, s. Grafe 567.  
 Magladery, I. W. 828.  
 — u. F. T. Billings 701.  
 Magnus-Levy 514, 552, 563.  
 Magyar 317, 341.  
 Mahaim, I. 701, 768.  
 Mahoudeau 391.  
 — s. Marchal, G. 373.  
 Main 451, 470, 471, 474.  
 — s. Locke 448.  
 Mallarmé 530, 562.  
 — s. Debré 510.  
 — s. Lemaire 513.  
 Malloy 94.  
 — s. Ross 76.  
 Malossi, C. 701, 711.  
 Mamrot 562.  
 — s. Hertz 512.  
 Manai, A., u. P. Doneddu 373.  
 Mandelstamm, M. 793.  
 — u. S. Reinberg 701.  
 Mann 211, 232.  
 — W. N. 373, 388.  
 Mannheim 75, 89.  
 — E. 792, 795.  
 — u. P. J. Nordenfelt 701.  
 Mansfeld 144, 184.  
 Marani Davolio 514, 537.  
 Maranon 144.  
 — G., u. J. Ibanez 144.  
 Marat 211, 215.  
 Marburg 317, 338, 351.  
 Marchal, G. 391, 420.  
 — s. Laubry, Ch. 372.  
 — Bargeton u. Mahoudeau 373.  
 Mark 158.  
 Markoff, N. 514, 522, 524, 525, 537, 538, 539, 552, 557.  
 Markolans s. Jonas 143.  
 Marrian 159.  
 — u. Parkes 144.  
 Marti, Bonilla, s. Collazo 140.  
 Martin 144, 157, 172.  
 — s. Meyer 145.  
 Martolos 184.  
 Martyn, R. 791.  
 — s. Kiss, P. v. 699.  
 Marwin, H. M., u. R. C. Buckley 701.  
 Marx 178, 189.  
 — s. Arnold 139.  
 Marzahn, H. 701, 735, 783.  
 — s. Baader 690.  
 Mas y Magro 514, 533.  
 Maselli, D. 701, 728.  
 Master, A. M. 715, 789, 800, 806, 810, 812.  
 — s. Berliner, K. 691.  
 — S. Dack u. H. L. Jaffe 701.  
 — H. L. Jaffe u. S. Dack 701.  
 — A. Romanoff u. H. L. Jaffe 701.  
 Materna, A. 387.  
 — u. F. Niesner 373.  
 Mathews, A. 514, 549.  
 Matthiessen 575, 576.  
 Mattei, V. 373, 382, 387.  
 Mattioli, M. 701, 807.  
 Matusoff, I. 755.  
 — s. Shookhoff, Ch. 707.  
 Mautner, H. 701, 753, 824, 827.  
 Mavromati s. Crainician 141.  
 Maximow 386.  
 — A. 514, 520, 521, 527, 529, 534.  
 Mayeda, I. 702, 737.  
 Mayer 75, 109, 529, 544, 658, 666, 672, 673, 674, 675, 680, 681.  
 — u. Wolfram 514.  
 — A., s. Neumann A., 448.  
 — Eduard 5.  
 Mayerhofer 132.  
 Mazer, Israel u. Alpers 144.  
 Mebius 317, 340, 356.  
 Meessen, H. 702, 769, 818.  
 Megaw 317, 350.  
 Meggendorfer 222.  
 — s. Bingel 209.  
 Meixner, K. 702, 782.  
 Meldosi 13, 71.  
 Melzer 658, 666.  
 de Mendizábal 176, 181.  
 — s. Amilibia 138.  
 Menge 145, 202, 203.  
 Menghini 450.  
 Mengoli, V. 702, 742, 790.  
 Merkelbach, O. 702, 772.  
 Merklen, P., u. M. Wolf 373.  
 Mertens 568, 627, 636.  
 Messeloff, Ch. R. 715.  
 — u. A. Pomerantz 702.  
 Metschnikoff, E. 514, 519, 529.  
 Meulengracht, E. 278, 293, 294.  
 Meyer 86, 87, 95, 543, 561, 658, 672, 673, 816.  
 — -Betz 59.  
 Meyer s. Brown 73.  
 — s. Ritchie 516.  
 — s. Rominger, E. H. 278.  
 — s. Rosenthal 76.  
 — Leonhard, Hisaw u. Martin 145.  
 — E. 448.  
 — Hans 459.  
 — u. F. Williams 448.  
 — Hugo 480.  
 — s. Rominger, E. 448.  
 — Ovid, s. Middleton, William S. 514.  
 — R. 514.  
 — Rob. 568, 570.  
 Meyers 317, 358.  
 Mezger 145.  
 Michaelis 28, 568, 586.  
 Michel, J. 5, 41.  
 Michelazzi, A. M. 702, 750.  
 Micheli 593.  
 — s. Catoretti 566.  
 — F. 427.  
 — u. F. Penati 373.  
 Middleton, William S. 529.  
 — u. Ovid Meyer 514.  
 Migliori, V. 702, 711, 735, 783, 784.  
 Miki 702, 735.  
 Mikio Sato 711.  
 — s. Hori 698.  
 Milhit, J. 419, 420, 427.  
 — u. M. Lamy 373.  
 — J. Fouquet u. J. Delort 373.  
 Miller 127, 352, 538.  
 — s. Roads 516.  
 Minot 479.  
 Minz 317, 356, 364.  
 — u. Agid 317.  
 Mirus 658, 671.  
 Misske, Br. 702, 726, 814.  
 — u. J. Brugsch 702.  
 Misslbeck 295, 304.  
 — s. Rietschel, H. 277.  
 Mitchell, L. A. 373, 389.  
 Miura 317, 322, 324, 328, 329, 335, 337, 339, 340, 346.  
 Miyake, M., s. Tanaka, M. 376, 404.  
 Mizuo Imai 711.  
 — s. Hori 698.  
 Mobitz, W. 702, 749, 750, 751, 803.  
 Möller, Hans 13.  
 — s. Siedel, Walter 5.  
 — W. 278, 282, 286.

- Mönckeberg 702, 763, 764, 802.  
 — J. G., s. Armstrong, H. 690.  
 — s. Groedel, T. 696.  
 Moers 551.  
 — u. Hopp 514.  
 Moeschlin, S. 381, 391, 395, 426, 428, 429, 433, 435, 437, 438, 514, 544, 548, 553, 561.  
 — s. Rohr, K. 374, 516.  
 — u. K. Rohr 373, 448, 514.  
 Mohr 317, 362.  
 Moia, B. 702, 715, 771.  
 — u. L. Inchauspe 702.  
 Møller 317.  
 Molnar 317.  
 — u. Horányi 317.  
 Molteni, P. 373.  
 Moltschanow, V. 702.  
 Momigliano-Levi 534.  
 — s. Penati 515.  
 — u. Penati 514.  
 Monnier s. Chalier 692.  
 Mondon, H. 702, 805.  
 Monti 666.  
 Montlaur 110, 136.  
 — u. Lévy 75.  
 Moore 165, 458.  
 — Arrowsmith, Quiligan u. Read 448.  
 — Doan u. Arrowsmith 448.  
 — u. Price 145.  
 — N. S. 814.  
 — u. H. J. Stewart 702.  
 Morales, Diaz J. 702, 711.  
 Moralli 341.  
 Morawitz 5, 62, 454.  
 — P. 514, 549, 552.  
 — u. E. Rehn 514.  
 Morell 172, 549.  
 — s. Doyon 510.  
 — s. Swingle 147.  
 Morgan 30, 625, 634.  
 — s. Avery 2.  
 Morgenstern, K. 702, 783.  
 Morgulis 5.  
 Mori s. Kasahara 316.  
 Morimoto 145, 190.  
 Moritz-Tabora 336.  
 Morris, N. 302.  
 — u. M. M. Stevenson 278.  
 Morrison 86, 87, 558.  
 — s. Brown 73.  
 — u. Samwick 514.  
 Mosonyi 145.
- Motta, G. 702, 791.  
 Mouquin, M., s. Géraudel, E. 695.  
 Mozai 340.  
 — Tanino, Takimoto u. Akiya 317.  
 Mudd 735, 783.  
 — s. White, P. D. 709.  
 Mühlenkamp 658, 659, 660, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 670, 677.  
 Müller 317, 551, 552.  
 — s. Romberg 705.  
 — A. 16, 52.  
 — Adolf, s. Fischer, Hans 4.  
 — Franz 448, 460.  
 — Friedrich 459.  
 — Ottfried 192.  
 — P. T. 514.  
 Münnich, J. A. 211, 213.  
 Muller, G. 562.  
 — u. E. McNaughton 514.  
 Mulli 5, 52.  
 Munk 145, 203.  
 Munteanu s. Nitzescu 145.  
 v. Muralt 356.  
 Murk Jansen 276, 294, 295.  
 Murlin 185.  
 — s. Kochakian 143.  
 Murphy 479.  
 Mussio-Fournier, Engel, Buf-fo u. Albrieux 145.  
 Mutke 145, 204.
- Nádrai, A. 276, 293, 301, 304, 305, 688, 703.  
 — u. Z. Lelkes 703.  
 Naegeli, O. 75, 78, 79, 103, 373, 379, 383, 385, 386, 387, 388, 392, 394, 395, 396, 405, 406, 411, 412, 419, 420, 430, 433, 438, 439, 440, 445, 448, 454, 484, 491, 500, 514, 524, 533, 534, 535, 541, 546, 552, 560, 562.  
 Nahum, L. H. 739.  
 — u. H. E. Hoff 702.  
 Nakamura 75, 125.  
 Nakanoin 535.  
 — s. Kiyono 513.  
 Nakazawa 340.  
 — Seki u. Inawashiro 317.  
 Nathanson s. Partington 145.  
 Natin, J. 751, 822.  
 — s. Rissotto, A. 705.  
 Naunyn 95.
- Nauta, J. H. 381.  
 — s. Tow, J. F. 377.  
 Needham s. Lu 317.  
 Negelein 36.  
 — s. Warburg 6.  
 Nehrkorn, O. 805.  
 — s. Weicker, Br. 709.  
 Neill 30, 31.  
 Nelson 179.  
 — s. Barnes 139.  
 — u. Overholser 145.  
 Nesslin, W. 800, 802.  
 — s. Oettinger, I. 703.  
 Netoušek, M. 382, 427.  
 — N. Separovic u. F. Klein 373.  
 Neuburger 373, 410.  
 Neufeld s. Török 6.  
 Neugebauer 589.  
 — s. Porges 569.  
 Neumann s. Loewenstein 317.  
 Neumann, A. 448, 459.  
 — u. A. Mayer 448.  
 Neuweiler 318.  
 Nicolai 711, 792.  
 — u. R. Funaro 703.  
 — G. F., s. Kraus, Fr. 699.  
 Nicolson, G. H. B. 711, 717, 731.  
 — s. Lincoln, E. M. 701.  
 Nicolau, G. C. T., s. Lupu, N. Ch. 372.  
 Nieberle 211, 222.  
 Nielsen, A. L. 703, 762.  
 Nielson 341, 348, 362.  
 — s. Lehmann 317.  
 Niemann, A. 514, 542.  
 Niesner, F. 387.  
 — s. Materna, A. 373.  
 Nieuwenhuizen u. Wesly 318.  
 Nieuwenhuis, G. 381.  
 — s. Tow, J. F. 377.  
 Nissen 18.  
 Nitschke, A. 182, 276, 304, 305.  
 Nitzescu u. Munteanu 145.  
 Nocht 317, 318, 324, 348, 349, 350.  
 Noeggerath, C. T. 703, 711, 831.  
 Noel s. Péhu 76.  
 — W. W. 824.  
 — s. Schwentker, F. F. 706.  
 Noell 658, 667, 671.  
 Nolf 514, 549.  
 Nonne 612, 613, 616.  
 Noorden, v. 454.

- Noponen, P. 373, 426, 444.  
 Nordenfelt 743.  
 — O. 703.  
 — P. J. 792, 795.  
 — s. Mannheimer, E. 701.  
 Nordenson 89.  
 — s. Lichtenstein 75.  
 — N. G. 373, 388, 426, 514, 515, 522, 523, 524, 525, 528, 533, 534, 537, 538, 539, 541, 555, 557, 558.  
 — s. Ahlberg, P. G. 367.  
 Nosaka 145.  
 Nossen 95.  
 — s. Rosenthal 76.  
 Noth, P. H. 810.  
 — u. A. R. Barnes 703.  
 Nothhaas 5, 24, 39, 45.  
 — u. Widenbauer 5.  
 Nougues, F. 812.  
 — s. Silva 707.  
 Nouy, du 568, 576, 577, 578, 580, 592, 593, 594, 595, 598, 599, 602, 640, 642.  
 Nürnberger, W. 736.  
 — s. Herkel, W. 697.  
 Nydahl, H. 145.  
 Nyfeldt, A. 373.  
 Nylin, v. Euler u. Högberg 318.
- Obál, F. 739.**  
 — s. Unghvary, L. v. 708.  
 Oberling 390, 542.  
 — u. Guérin 515.  
 — Ch., u. M. Guérin 373.  
 Oberndorfer 75, 129.  
 Obermeyer 162.  
 Obersohn 558.  
 — s. Beigelböck 509.  
 Ochoa u. Peters 318.  
 Oeberius-Kapteyn 75, 128.  
 Oestreich, C. 373.  
 Oettel, H. 801.  
 — u. H. Schlotmann 703.  
 Oettingen, v. 96.  
 — u. Witebsky 75.  
 Oettinger, I. 703, 751, 800, 802, 803, 806.  
 — u. W. Nessler 703.  
 Oetzl s. Heilmeyer 74.  
 Ogata 318.  
 — Tomasaburo 515, 535.  
 Ohler, W. R. 827.  
 — s. Faulkner, J. M. 695.  
 Ohr, A. 703, 719, 723, 738, 744, 746.
- Ohr, A. u. W. Porscha 703.  
 Okada 341.  
 — Sakai, Ibuti u. Kabeshina 318.  
 Okanse 340.  
 Okuneff 568, 649.  
 Olesk 453.  
 Olloz, M. 826.  
 — s. Berger, W. 691.  
 Olovson 407.  
 — s. Karlmark 372.  
 Ondo 391.  
 — s. Yamamoto 377.  
 Opitz 75, 129, 550.  
 — u. Frei 515.  
 — u. Silberberg 515.  
 — H. 277, 280, 283, 287, 295, 299.  
 Oppenheim 29.  
 Ormond, A. von 277.  
 Ortega, A., s. Eichholtz, F. 447.  
 Orth 75, 112, 113.  
 — Schmorl 75.  
 Orthloph 75, 101.  
 Osgood, E. 515, 535, 562.  
 — u. Warren Hunter 515.  
 — E. E. 373, 442.  
 Osiander 75, 122.  
 Ostwald, Wo. 568, 586.  
 Oswald 145.  
 Otajima 318.  
 Otha 318, 348, 349.  
 Ott 515, 530.  
 Otto 39, 75, 805, 809, 820, 822.  
 — s. Heilmeyer 4.  
 — u. Heilmeyer 5.  
 — E. 703.  
 — H. 703.  
 — H. L. 703.  
 Ottow, B. 703, 762.  
 Overholser s. Nelson 145.  
 Overton 570.
- Packalén, Th. 515, 563.**  
 Pache 73, 74, 75, 77, 128, 129.  
 — H. D. 278, 291.  
 Pässler s. Romberg 705.  
 Paget, M. 405.  
 — s. Langeron, L. 372.  
 Paillass 180.  
 — s. Cornil 141.  
 Paiseau, G., u. E. Alchek 373.  
 Paladino 770.  
 Palm 75, 113, 117.
- Palmieri 352.  
 Pandy 612, 613, 616.  
 Panse 211, 216, 235, 245.  
 Paola 145, 191.  
 Pappenheim 383, 386, 515, 533.  
 Parade 145, 204.  
 — G. W. 703, 747, 748, 751, 756, 805, 818, 820, 821, 822, 824.  
 — s. Schädlich, E. 706.  
 — u. G. Jäger 703.  
 — u. H. R. Foerster 703.  
 — u. U. Petersen 703.  
 Paradiso 123.  
 — u. Grillo 76.  
 Paraschir s. Baltacéano 139.  
 Pardee, H. E. B. 703, 725, 727, 792, 808.  
 — s. Porte, D. 704.  
 Parkes 157, 159, 160, 543.  
 — s. Deanesly 141.  
 — s. Marrian 144.  
 — s. Stewart, A. 518.  
 Parkins 172.  
 — s. Swingle 147.  
 Parkinson, J. 769.  
 — s. Wolff, L. 709.  
 Parks, A. E. 373, 391.  
 Parsonnet, A. E. 703, 789.  
 Parsons 76, 131, 278, 293, 541.  
 — s. Foord 511.  
 — Hawksley u. Gittins 76.  
 — L. 389.  
 — s. Foord, A. G. 370.  
 Partington u. Nathanson 145.  
 Pasachoff 76, 87, 113, 124, 127, 128.  
 — u. Wilson 76.  
 Paschkis u. Schwoner 145.  
 — s. Leszler, A. 513.  
 Patek jr., Arthur I. 562.  
 — u. William B. Castle 515.  
 Paul 350.  
 — J. R. 827.  
 — R. Salinger u. B. Zuger 704.  
 Pauliczki, L. 550.  
 — s. Leszler, A. 513.  
 Pauly 30, 586.  
 — u. Rona 568.  
 Peard 584, 585, 586.  
 Peczenik 186, 196, 197.  
 — s. Kun 144.  
 — s. Steinach 147.  
 Pedro Pons, A. 373, 426.  
 Peel, A. D. F. 704.  
 Péhu 128.

- Péhu u. Noel 76.  
 Peiper, A. 704, 753.  
 Penati 534.  
 — s. Momigliano-Levi 514.  
 — u. Momigliano-Levi 515.  
 — F. 386, 427, 442, 443.  
 — s. Micheli, F. 373.  
 — u. G. M. Levi 373.  
 — u. E. C. Vigliani 373.  
 Pencharz u. Lyons 145.  
 Pensa 175.  
 — u. Adorjan 145.  
 Pentmann, J. 515, 560.  
 Penzold, H. 373.  
 Pérez, R. M. 373, 432, 515, 542.  
 Perlès 555.  
 — s. Weil 518.  
 Perlzweig, N. A. G. 563.  
 — Delrue u. Ch. Geschickter 515.  
 Perrin, P. 382.  
 — s. Picard, R. 374.  
 Perry, B. C. 704, 711, 753, 824.  
 Perschmann, G. 704, 743.  
 Petényi, G. 277, 279, 300.  
 Peter 76, 135.  
 — -Wetzel-Heidrich 76, 77.  
 — H. 285, 286, 287, 290, 301, 308.  
 — s. Schirmer, R. 277.  
 Peters 74, 76, 123, 128, 132, 318, 320, 341.  
 — s. Ochoa 318.  
 — u. Thompson 318.  
 Petersen, U., s. Parade, G. W. 703.  
 Petresco, M. 191.  
 — u. E. Vanesco 145.  
 Pette 318, 356.  
 Petzetakis 704, 741.  
 Peyser 32.  
 Pezzi, C. 704, 750, 770, 771.  
 Pfälzter 76, 113, 117.  
 Pfannenstiel 76, 106, 108, 111, 113.  
 Pfaundler, M. von 278, 282, 286.  
 — -Schlossmann 658.  
 Pfeiffer 178.  
 — u. Gardener 145.  
 Pflüger 568, 570.  
 Pianese 515, 530.  
 Picard, R. 382.  
 — P. Perrin u. P. Horvens 374.  
 Pick, A. 811, 812.  
 — s. Langendorf, R. 700.  
 — L. 515, 542, 545, 546.  
 Pieraerts, G. 515, 533.  
 Pierquin, L. 442.  
 — s. Lamy, M. 372.  
 Pietrusky 211, 223.  
 — u. Schrader 211.  
 Pines 560, 628.  
 — u. Joffe 568.  
 — u. Pirogowa 515.  
 — I. 704, 751.  
 Piney 515, 562.  
 — u. J. Riach 515.  
 Pinke, I., u. G. v. Knorre 704.  
 Pintér, G. 704, 813.  
 Pirogowa 560.  
 — s. Pines 515.  
 Piso 322.  
 Pitfield, R. L. 704, 753.  
 Pittaluga 546.  
 — u. Rof 515.  
 Pizzolato 186.  
 — u. Beard 145.  
 Plá, J. 782.  
 — u. A. Fabregat 704.  
 Place, E. H. 827.  
 — s. Faulkner, J. M. 695.  
 Plaut 76, 128, 610, 621.  
 — u. Rudy 569.  
 — u. Pruckner 568.  
 Platt 318, 342, 343, 347, 352, 353, 354, 357, 360.  
 — s. Lu 317.  
 — u. Lu 318.  
 Plinius 450, 453.  
 Plötner 378, 396, 401, 406, 416, 417, 452, 453, 456, 458, 464, 465, 467, 468, 470, 471, 473, 474, 480, 485, 488, 506.  
 — s. Heilmeyer 371.  
 — s. Heilmeyer, L. 447.  
 Plügge, H. 747, 818, 825.  
 — s. Appel, W. 690.  
 Plum 552.  
 — s. Bing 509.  
 — P. 389, 541.  
 — u. St. Thomsen 374, 516.  
 Podhradzsky 515, 554.  
 Podvinec 540.  
 — u. Terplan 515.  
 — E., u. K. Terplan 374.  
 Pönitz 179.  
 Pohl 278.  
 Poinso 382.  
 — u. Carcassone 374.  
 Polak Daniels, L. 826.  
 — s. Buchem, F. S. P. van 692.  
 Poli, E. 374, 516.  
 Pollinger 24.  
 Pollitzer 76, 89.  
 Pomerance, M. 800, 803.  
 — u. S. Frucht 704.  
 Pomerantz, A. 715.  
 — s. Messeloff, Ch. R. 702.  
 Ponfick, E. 516, 519.  
 Poppi, A. 704, 812.  
 Porak 76, 98.  
 Porges 589.  
 — u. Neugebauer 569.  
 Porscha, W. 719.  
 — s. Ohr, A. 703.  
 Porte, D. 808.  
 — u. H. E. B. Pardee 704.  
 Porter, W. B., u. N. Bloom 704.  
 Prag s. Suzmann 147.  
 Preisz 658, 672, 674, 675, 683.  
 Prévost 215, 221, 230, 232.  
 — u. Batelli 211.  
 Price 165, 318, 363, 588, 589, 758, 823.  
 — s. Moore 145.  
 — u. Mackensie 704.  
 Priezel 145.  
 Prieur, R., s. Babonnaix, L. 690.  
 Prigge 658, 675, 678, 681.  
 Pruckner s. Plaut 568.  
 Puddu, V. 704, 728.  
 Püschel, E. 704, 754, 782.  
 Puglisi, A. 704, 755.  
 Purjesz 190.  
 — s. Baló 139.  
 Quattrin, N. 374, 382.  
 Queckenstedt 658, 666.  
 Quiligan s. Moore 448.  
 Quirno 792.  
 — N., s. Battro, A. 691.  
 Quincke 460, 464, 465.  
 — u. Hochhaus 448.  
 — H. 704, 789.  
 Raab 145, 187, 738.  
 Rabe 549.  
 — u. Salomon 516.  
 Rabiner 569, 629, 636.  
 Radasch 215.  
 — s. Spitzka 212.  
 Radnai, P. 704, 729.  
 Rähä, C. E. 704, 711, 753.

- Raleigh 569, 575.  
 Rammelt 18.  
 Ramon 676, 677, 684.  
 — u. Cajal 658.  
 — Debre u. Uhry 658.  
 Randall, Lillian 562.  
 — s. Foord 511.  
 Ranzi, E., s. Eppinger, H. 4.  
 Rappaport 516, 551.  
 Rapoport, M. 812.  
 — s. Rubin 705.  
 Rasario, G. 704, 769.  
 Raskina 791.  
 — u. Brudé 704.  
 Ratschow s. Cobet 140.  
 — u. Klostermann 146.  
 — u. Steckner 146.  
 — M. 138, 145, 146, 162, 168,  
 174, 175, 190, 193, 194,  
 195, 196, 199, 205.  
 Rauh, L. W. 753.  
 — s. Lyon, R. A. 701.  
 Rautmann 76, 78, 123, 124.  
 Raybaud, H. 810, 829.  
 — u. Ed. Giraud-Costa 704.  
 Read s. Moore 448.  
 Recknagel 146, 204.  
 Reece, Turner u. Hill 146.  
 Regan 179.  
 — s. Barnes 139.  
 Regelsberger 192.  
 Regendanz s. Ricker 211.  
 Rehbinder 569, 599.  
 Rehn 76, 109, 146, 183.  
 — E. 549, 552.  
 — s. Morawitz, P. 514.  
 — M. 559.  
 — s. Seiler, J. 517.  
 Reichel 516, 559.  
 Reichenbach, G. 374.  
 Reichenfeld, L. 800, 809, 810.  
 — s. Angyán, J. 690.  
 — u. L. Braun 704.  
 Reichenstein 560, 562.  
 — s. Gluzinski 511.  
 Reid 802.  
 Reiher 189.  
 — s. Seggel 147.  
 Reimann, F. 457, 462, 463,  
 464.  
 — u. F. Fritsch 448.  
 — H. 516, 556, 563.  
 Rein 211.  
 Reinberg, S. 793.  
 — s. Mandelstamm, M. 701.  
 Reindl 67.  
 Reinhard, A. 374, 410.  
 Reiter 562.  
 — u. Freeman 516.  
 Remak 675.  
 Remé, H. 705.  
 Remertz 609, 626, 627, 634.  
 — s. Kisch 568.  
 Remesow 569, 590.  
 Renqvist u. Koch 211.  
 Reschad 386, 387, 389, 394,  
 541.  
 — u. Schilling 374, 516.  
 Resnik 757.  
 — -Scott 704.  
 — W. H., u. W. J. Scott 705.  
 Retzius 658, 684.  
 Retzlaff s. Brusch 4.  
 — L. 805.  
 — s. Weicker, Br. 709.  
 Reuss, A. 705, 779.  
 Revers 58.  
 Révol 516, 523, 524, 557.  
 Reyher, P. 705, 782.  
 Reynolds 146, 178, 194, 586.  
 — S. R. M. u. Francis I.  
 Foster 146.  
 Riach, J. 562.  
 — s. Piney 515.  
 Ribbert 380.  
 — H. 516, 519, 560.  
 Richard, J. 711.  
 — s. Grenet, H. 696.  
 Richardson 211, 215.  
 Riche 800, 802.  
 — s. Rivoalen 705.  
 Richter 184.  
 — M. N., s. Thompson, W. P.  
 376.  
 — W. 818, 822, 824.  
 — s. Hartl, K. 696.  
 Ricker u. Regendanz 211.  
 Rietschel, H. 295, 304.  
 — H. Horster u. Misslbeck  
 277.  
 Rietti, F. 374, 516, 540, 541.  
 Rigoni, Mario 5, 30.  
 Rihl 237.  
 — s. Jacksch-Wartenhorst  
 210.  
 — J. 705, 719, 753.  
 — A. Huttmann, E. Spiegel  
 705.  
 Rilton 146, 204.  
 da Rin, C. 751, 822.  
 — s. Rissotto, A. 705.  
 Rinehart, J. F. 374, 386.  
 Risak 542, 550.  
 — s. Coronini 510.  
 Risak, E. 516.  
 — R. 391.  
 — s. Feller, A. 370.  
 Rissotto, A. 751, 822.  
 — J. Natin u. C. da Rin 705.  
 Ritchie 543.  
 — u. Meyer 516.  
 — W. T. 753.  
 — s. Cowan, J. 693.  
 Ritsert 318, 340, 342.  
 Ritter, H. 705, 771.  
 — Karl 516, 561.  
 Rivasi, P. 374, 389.  
 Rivoalen 800, 802.  
 — Gallais-Guillermin u.  
 Riche 705.  
 Roads 538.  
 — u. Miller 516.  
 Roberts, G. H. 770.  
 — u. D. J. Abramson 705.  
 Robinow, M. 715.  
 — L. N. Katz u. A. Bohning  
 705.  
 Robscheit 57.  
 Robson 146.  
 Rodenwaldt 211, 216.  
 Roemheld 667.  
 — L. 374, 381.  
 Roesler, O. 374, 417.  
 Rösler, H., u. A. Kiss 705.  
 Roessingh 454.  
 Rössle 516, 543, 544, 545, 681.  
 Rof 546.  
 — s. Pittaluga 515.  
 Roffo 569, 620, 636.  
 — u. Degiorgi 569.  
 Roger 658, 676.  
 Rohr, K. 91, 371, 374, 380,  
 381, 383, 385, 387, 388,  
 391, 394, 395, 399, 403,  
 405, 406, 412, 413, 426,  
 428, 429, 433, 434, 435,  
 436, 437, 438, 439, 440,  
 448, 479, 480, 491, 516,  
 521, 522, 523, 524, 525,  
 526, 527, 529, 530, 531,  
 535, 536, 537, 538, 539,  
 541, 543, 544, 546, 547,  
 552, 553, 555, 556, 557,  
 558, 561, 562, 563.  
 — s. Moeschlin, S. 373, 448,  
 514.  
 — u. E. Hafter 374.  
 — u. Hegglin, 516.  
 — u. S. Moeschlin 374, 516.  
 Rolleston 658, 677, 678.  
 Roman 516, 560, 562.

- Roman s. Chaliar 692.  
— s. Ghon 511.  
Romanoff, A. 789, 810.  
— s. Master, A. M. 701.  
Romberg 705, 818, 826.  
— Pässler, Bruhns u. Müller 705.  
Rominger, E. 480, 705, 792.  
— Hugo Meyer u. C. Bomskov 448.  
— E. H. 288.  
— Meyer u. C. Bomskow 278.  
Rona 589.  
— Takahashi 288.  
— s. Pauly 568.  
— u. Deutsch 569.  
Roosen-Runge 448, 451, 454, 474, 503.  
Rosanoff s. Cornil 141.  
Rosbash 451, 470, 471, 474.  
— s. Locke 448.  
Rosen s. Magath 144.  
Rosenbaum 76, 107.  
Rosenberg 343.  
— s. Geiger 316.  
Rosenblum, H. 715.  
— u. J. J. Sampson 705.  
Rosenthal 95, 458.  
— u. Meyer 76.  
— u. Nossen 76.  
— N. 374, 419.  
Ross 94.  
— Waugh u. Malloy 76.  
— J. M. 374, 389.  
— M. A. 199.  
— s. Korenchevsky, V. 144.  
Rossello, H. 705, 711.  
Roth, F. 374, 406, 407.  
— O. 374.  
Rothberger, C. J. 705, 716, 749, 750.  
— u. D. Scherf 705.  
Rothrock jr., H. A. 374, 420.  
Rott 76, 101.  
Rotta 540.  
— s. Cionini 510.  
Røttbøl 711.  
— Hansen u. Børge 705.  
Rouenhoff 187.  
— s. Bühler 140.  
Roulet, F. 516, 534, 544.  
Routier, D. 726.  
— u. L. Samain 705.  
Roux, J. 31.  
— s. Fromageot, Claude 4.  
Roversi, A. S. 389.  
— u. C. Salaris 374.  
Rubell, I. 755.  
— u. H. Strauss 705.  
Rubenbauer 20.  
— s. Kraut 5.  
Rubin 146.  
— M. J. 812.  
— u. M. Rapoport 705.  
Rudder, B. de 275, 277, 289, 290, 705, 828.  
Rudy 610.  
— s. Plaut 569.  
Rübenhagen, H. 307, 785.  
— s. Kielhorn, E. 278, 698.  
Ruelle 657, 658, 677.  
Rumpel 678.  
— s. Seminonds 658.  
— s. Simmonds 658.  
Ruppert, V. 705, 805.  
Ruska 5, 17, 18, 26, 43.  
Runge 76, 123.  
Russel 727, 812.  
— D. W. 705.  
Russell, C., s. Heard, J. D. 697.  
— H. B., s. Cassidy, M. A. 692.  
Rustizky, v. 516, 559.  
Ryoji 531.  
— Kato s. Iwao 512.  
Rywkin, I. A. 705, 756.  
Sabin 386, 516, 531, 533, 534, 538.  
— s. Doan 510.  
Sabolottnoff 658, 672.  
Sabrazès, J. 420, 428, 429, 430, 433, 441, 524, 536, 558.  
— u. F. Bonnel 374.  
— u. R. Saric 374, 516.  
Sachs 486.  
— H. 705, 712.  
Saito, Ch. 705, 730.  
Saitschenko 569, 627.  
Sakai 341.  
— s. Okada 318.  
Salaris, C. 389.  
— s. Roversi, A. S. 374.  
Salbe, A. 200.  
Salinger, R. 827.  
— s. Paul, J. R. 704.  
Salomon 549.  
— s. Rabe 516.  
Salomonsen 76, 79, 83, 84, 101, 102, 123, 124, 128, 131, 132.  
Salowiew 569, 629, 636.  
Salvadei 705, 783.  
Samain, L. 726.  
— s. Routier, D. 705.  
Sambuc 318, 339.  
Sample s. Elsom 315.  
Sampson, J. J. 715.  
— J. J., s. Rosenblum, H. 705.  
Samson 569, 612, 613, 620, 621.  
Samwick 558.  
— s. Morrison 514.  
Sanford 76, 90.  
Sang 318, 340, 341.  
Sannicandro, G. 374, 390.  
Santesson 5, 23.  
Saphir, O. 706, 830.  
Saric, R. 428, 429, 430, 433, 441, 536.  
— s. Sabrazès, J. 374, 516.  
Sasybin, N. 516, 533.  
Sauer 569, 627, 628, 629, 630, 631, 633, 634, 636.  
Sauerbruch u. Knake 146.  
Sauerwald 146.  
Sausse 146, 196.  
Scalabrino 543.  
— s. Aresu, M. 508.  
Scammon 76, 125.  
Schabbel s. Barenther 139.  
Schabad, L. M. 387.  
— u. K. Wolkoff 374.  
Schack 190.  
Schädlich, E. 756.  
— u. G. W. Parade 706.  
Schaefer 712.  
— s. Heard, J. D. 697.  
Schäfer, E. 772.  
— s. Eckey, P. 694.  
— K. 448, 470.  
— R. 375, 426.  
Schaffer 657, 658, 679, 681.  
Schales 43, 60.  
— s. Barkan 3.  
Schallock, G. 277, 307, 308, 706, 785.  
Schaltenbrand 318.  
Scharf, R. 802.  
— u. E. Weiser 706.  
Schartum-Hansen 516, 546.  
Scheele 560.  
— u. Herxheimer 516.  
Scheer 307.  
— P. 719.  
— s. Albers, D. 689.  
— u. D. Albers 706.  
Schellong 211, 242, 243.

- Schellong, F. 706, 731, 734, 735, 819.  
 — u. A. Stetzer 706.  
 Schenk 146.  
 Scherf 146.  
 — D. 375, 382, 706, 714, 716, 719, 729, 731, 738, 741, 752, 754, 762, 766, 768, 770, 771, 772, 809, 810.  
 — s. Holzmann, M. 698.  
 — s. Rothberger, C. J. 705.  
 — u. St. Goldhammer 706.  
 — u. E. Schönbrunner 706.  
 — u. H. Siedek 706.  
 Schermer, S. 279, 302, 305.  
 — u. O. Hofferber 277.  
 Scheube 322, 337, 350, 356.  
 Schiara 146.  
 Schick 76, 96, 653, 666.  
 — B. 826.  
 — s. Escherich 695.  
 Schiering s. Kühnau 316.  
 Schiff, E. 102, 107, 706, 783.  
 — u. Faerber 76.  
 — P. 116.  
 — Trelles u. Ajiuriaguerra 76.  
 Schilling 541.  
 — s. Reschad 374, 516.  
 — V. 375, 383, 385, 386, 387, 389, 394, 395, 432, 439, 516, 533, 541, 562.  
 — u. Wollenberg 517.  
 Schilowa, A. 375, 442.  
 Schirmer, R. 277, 280, 283, 285, 286, 287, 288, 290, 299, 301, 308, 309.  
 — u. H. Peter 277.  
 Schirokauer, H. 448, 463.  
 Schittenhelm 146, 173, 185, 202, 203, 213, 318, 356, 506, 508, 519, 533, 536, 546.  
 — u. Bühler 146.  
 — u. Ehrhardt 517.  
 — A. 370, 375, 388, 404.  
 — u. W. Erhardt 375.  
 Schlagenhauer 517, 545.  
 Schleicher 452.  
 Schleussing 76, 88, 115.  
 — s. Burghard 73.  
 Schlomka 227, 229, 230, 232, 235.  
 — -Reindell 744.  
 — u. Schrader 211.  
 — G. 706, 726, 728, 738, 741, 742, 743.  
 Schlossmann, A. 828.  
 — s. Hottinger, A. 698.  
 Schlotmann, H. 801.  
 — s. Oettel, H. 703.  
 Schlutz, F. 711.  
 — u. M. Seham 706.  
 Schmengler 631.  
 Schmid, A. 448.  
 Schmidt 681.  
 — u. Stockhusen 658.  
 — K. L. 375, 419.  
 — s. Büttner, H. E. 368.  
 — M. B. 63, 211, 223, 448, 502, 517, 560.  
 — W., s. Doxiades, L. 694.  
 Schmidtman, M. 421, 432, 442, 517, 560.  
 — H. Linnig u. F. Camerer 375.  
 Schmiedeberg, O. 448.  
 Schmincke 76, 108, 109, 130, 426.  
 Schmitt 569, 612.  
 Schmitz 546.  
 — u. Thoenes 517.  
 — H. W. 706, 757, 758.  
 Schmorl 76, 112, 113.  
 Schneider 239.  
 — s. Sigler 212.  
 — D. E. 753.  
 — s. Abeles, M. M. 689.  
 Schnetz, H. 536.  
 — u. St. Greif 517.  
 Schoeller 153, 192, 195.  
 — s. Steinach 147.  
 — Dohrn u. Hohlweg 146.  
 — u. Gehrke 146.  
 Schoen, R. 748.  
 — u. H. W. Wünsche 706.  
 Schönbein 18, 19.  
 Schönberger, Stefan 5, 26.  
 Schönbrunner, E. 772.  
 — s. Scherf, D. 706.  
 Schöne 146, 180, 211, 237, 238.  
 Schönholzer 517, 550.  
 Scholtz, H. G. 375.  
 Schookhoff 711.  
 Schotola 191.  
 Schott, A. 706, 789.  
 Schottmüller 146.  
 Schrader 211, 212, 230, 232.  
 — s. Pietrusky 211.  
 — s. Schlomka 211.  
 Schretzenmayr, A. 314, 318, 329, 333, 353.  
 Schreus 58, 59.  
 Schridde 76, 122, 123, 124, 212, 222, 223.  
 — u. Beekmann 212.  
 Schroeder 318, 319, 340, 362, 364.  
 — s. Gigante 316.  
 — s. Stepp 319.  
 — u. Liebich 319.  
 — u. Wittmann 319.  
 Schruppf, W. 802.  
 — s. Korth, C. 699.  
 Schudel, L. 375, 383.  
 Schücking 77, 98.  
 Schüffner 319, 347.  
 Schüll 452.  
 Schürmeyer 99.  
 — s. Wiechmann 77.  
 Schütt, B. 771, 772.  
 — s. Haus, W. 697.  
 Schütz, E. 706, 734.  
 Schuhknecht 26.  
 — s. v. Krüger 5.  
 Schulten, H. 375, 378, 404, 407, 444, 448, 453, 457, 480, 517, 522, 523, 524, 526, 530, 535, 538, 542, 544, 545, 546, 558, 561, 562, 563.  
 Schultz, W. 375, 377, 392, 393, 394, 403, 404, 418, 419, 432, 433, 439.  
 — u. E. Krüger 375.  
 — u. L. Jacobowitz 375.  
 — Werner 517, 541.  
 — u. Krüger 517.  
 Schultze-Rhonhoff 93.  
 Schulz 77, 146, 205.  
 — H. 131.  
 Schumacher, E. D. 212, 216.  
 Schumann 147, 173, 183, 186, 187, 198, 201.  
 Schumm 10, 59, 67.  
 Schuppler, H. 706.  
 Schuppli, R. 517, 554, 564.  
 Schur, H. 375.  
 Schuster 320.  
 Schwartz 100, 101.  
 — Baer u. Weiser 77.  
 — S. P. 757, 758.  
 — u. M. M. Weiss 706.  
 Schwartz, K. 277, 286, 302, 304.  
 Schwarz, E. 375.  
 — W. 706, 826.  
 Schwarzhoff 147, 190, 191.  
 — u. Vosschulte 147.  
 Schwenke, J. 706, 782.

- Schwentker, F. F. 824.  
 — u. W. W. Noel 706.  
 Schwingel, E. 706, 731.  
 Schwoner s. Paschkis 145.  
 Scent-György, v. 29.  
 Sciclouff 319, 340.  
 — u. Bauer 319.  
 Scilounoff, Fr. 827.  
 — s. Duchosal, P. 694.  
 Scott 333.  
 — R. W. 808, 809.  
 — H. S. Feil u. L. N. Katz 706.  
 — W. J. 757.  
 — s. Resnik, W. H. 705.  
 Scriba s. Luckner 317.  
 Sebastiani, A. 706, 707, 737, 800.  
 Seckel 77, 98, 658, 666.  
 — H. 707, 822.  
 Sedat, H. 375, 389.  
 Sée 530.  
 — s. Debré 510.  
 Seeliger, S. 375, 413.  
 Seemann 147, 168.  
 — G. 375, 382.  
 Sega, A. 389.  
 — u. A. Brustolon 375.  
 Segall 18.  
 — s. Händel 4.  
 — H. N. 757.  
 — s. Goldbloom, A. 696.  
 Segar 127, 136.  
 — u. Stoeffler 77.  
 Segerdahl 517, 555.  
 Segesser, v. 19, 37, 43, 60.  
 — s. Edlbacher 4.  
 Seggel 189.  
 — u. Reiher 147.  
 — K. A. 800.  
 — s. Hochrein, M. 697.  
 Segura, Angel S. 707, 711.  
 Seham, M. 707, 711, 717, 718, 720, 721, 722, 723, 730, 740.  
 — s. Schlutz, F. 706.  
 Seiler, J. 375, 430, 559.  
 — u. M. Rehn 517.  
 Seitz 6.  
 Seki 340.  
 — s. Nakazawa 317.  
 Selye 147, 199.  
 — u. Collip 147.  
 — Harlow u. Collip 147.  
 — H. 147.  
 Semerau-Siemianowski 753.  
 — u. Fr. X. Cieszynski 707.  
 Seminonds u. Rumpel 658.  
 Semsroth, K. 375, 391.  
 Senellart, T. 405.  
 — s. Langeron, L. 372.  
 Senter 5, 23, 24.  
 Separovic, N., s. Netoušek, M. 373.  
 Seyderhelm 55, 319, 364, 517, 536.  
 — u. Vollmar 375.  
 Seyfarth 77, 83.  
 — Ch. 517, 530.  
 Seyfried, H., s. Fleischhacker, H. 370.  
 Shapiro, M. J. 715.  
 — s. Dwan, P. F. 694.  
 Sherwood u. Bowers 147.  
 Shiba 329, 332, 350, 365.  
 — s. Iwasaki 316.  
 Shimanzono 316, 319, 334, 335, 336, 337, 341, 344, 347, 350, 355.  
 Shindo 319, 338, 342.  
 — s. Shiraishi 319.  
 Shiomi 517, 533.  
 Shiraishi 338.  
 — u. Shindo 319.  
 Shookhoff, Ch. 717, 718, 720, 721, 722, 723, 724, 730, 740, 742, 753, 755, 826.  
 — A. M. Litvak u. I. Matu-soff 707.  
 — u. L. R. Taran 707.  
 Shuemaker 131.  
 — s. Wintrobe 77.  
 Shumaker 147, 168.  
 Shutschenko 517, 560.  
 Sidney s. Doisy 141.  
 — s. Thayer 148.  
 Siebeck 212, 243, 246, 417, 441.  
 Siebke 147, 159, 173.  
 Sieckmann 147, 205, 298, 299, 310.  
 — s. Kreitmair 276.  
 Siedek, H., s. Scherf, D. 706.  
 Siedel, Walter 13.  
 — u. Hans Möller 5.  
 Sieder s. Weltmann 518.  
 Siegmund 77, 126.  
 — H. 517, 532, 533.  
 Sigler 239.  
 — u. Schneider 212.  
 Signorelli 517, 530.  
 — R. 376, 432.  
 Silberberg 517, 533, 534, 550.  
 — s. Opitz 515.  
 Silbert 196.  
 — s. Friedlander 142.  
 Silva 812.  
 — A. Garreton, L. Hervé, F. Nougues, u. L. G. Forero 707.  
 Silvette s. Britton 140.  
 Simchowitz 628.  
 — s. Gabbe 567.  
 Simmonds 678.  
 — u. Rumpel 658.  
 Simpson 171.  
 — s. Evans 142.  
 Sinclair 341.  
 Sinek 458, 462.  
 Singer 626, 632.  
 — s. Adlersberg 565.  
 Siwe, St. A. 376.  
 Skouge 517, 522, 558.  
 — E. 707.  
 Skrop, F. 707, 725.  
 Sladovic 182.  
 — s. Bomskov 140.  
 Slater, S. R. 727, 728.  
 — s. Katz, S. M. 698.  
 Slobozianu 108.  
 — u. Jonescu 77.  
 Smith 90, 127, 147, 711, 753, 763, 778.  
 — s. Bonar 73.  
 — A. L. 707.  
 — L. W. 824.  
 — s. Burkhardt, E. A. 692.  
 — S. C. 707.  
 Snapper, J. 61.  
 — s. Hymans v. d. Bergh 4.  
 Socin, C. A. 449.  
 Sodemann, W. A. 707, 727.  
 Sørensen 569, 585, 586, 595.  
 Sokolowski 517, 546.  
 Solé, A. 707.  
 Soma 334, 363.  
 Somló 419, 420.  
 Somlo, E. 376.  
 Sonnenfeld, A. 376, 412.  
 Soriani, I. 707, 792.  
 Soskin 168.  
 — s. Zondek 148.  
 Soulié, P. 728.  
 — s. Debré, R. 369.  
 — s. Laubry, Ch. 700.  
 Soulier 382.  
 Spadolimi 517, 550.  
 Spang, K., u. C. Korth 707.  
 Spangenberg, I. 771.  
 — R. Vedoya u. I. Gonzalez Videla 707.

- Spehr, G. 707.  
 Spence 224, 227, 232, 233,  
 234, 236.  
 — s. Ferris 209.  
 Spencer 147, 168, 184.  
 Spiegel, E. 719.  
 — s. Rihl, J. 705.  
 Spindler, H. 376, 443.  
 Spitzka 212, 215.  
 — s. Macdonald 211.  
 — u. Radasch 212.  
 S. R. M. s. Reynolds 146.  
 Staa, v. 293, 294, 305.  
 — s. Hansen 278.  
 Stadler s. Kollath 5.  
 Städler 13.  
 Staehelin 362.  
 — s. Brauchle 315.  
 Staemmler 120.  
 Stahl 658.  
 Stammeler 569, 593.  
 Stancanelli, G. 707, 792.  
 Stanton 323.  
 — s. Fraser 316.  
 Starkenstein 447, 449, 452,  
 459, 460, 461, 462, 465,  
 466, 502, 506.  
 — E. 449, 451, 463.  
 — u. H. Weden 449.  
 Stasney 391.  
 — u. Downey 376.  
 — J. 548.  
 — s. Downey, H. 510.  
 Steche 24.  
 Stechele, U. 278, 291.  
 Stecher, R. M. 707, 825.  
 Steckner 162, 168, 174, 175,  
 190, 193, 194, 195.  
 — s. Cobet 140.  
 — s. Ratschow 146.  
 Stefanutti, P. 829.  
 — u. S. Bonomo 707.  
 Steffan, H. 707, 712.  
 — u. E. Strassmann 707.  
 Stein, J. 446.  
 — Joh. 367.  
 Steinach 147, 192, 195, 196,  
 197.  
 Steinach, Dohrn, Schoeller,  
 Hohlweg u. Faure 147.  
 — Kun u. Peczenik 147.  
 Steinbrück, P. 278, 302.  
 Steinen, von den 756.  
 — s. Bernuth, F. v. 691.  
 Steiner 550.  
 — s. Glanzmann 511.  
 Steinmann 517, 561.  
 Steifa, M. 707, 792.  
 Stenitzer, v. 707, 831.  
 Stenström, N. 711, 785.  
 — s. Agduhr, E. 689.  
 — s. Jundell, I. 698.  
 Stephan, E. 707.  
 Stéphan, E. H. 829.  
 — s. Godel, R. 696.  
 Stepp 316, 318, 319, 362, 569,  
 570.  
 — Kühnau u. Schroeder 319.  
 — u. Schroeder 319.  
 Steriopulo 707, 792.  
 Stern 36, 147, 155, 569.  
 — s. Batelli 3.  
 Sternberg 6, 371, 380, 381,  
 382, 396, 413, 433, 518,  
 540, 541, 542.  
 — C. 376, 430, 432, 442.  
 — F. 376.  
 Stertz 657, 658, 663, 666.  
 Stetson s. Gessler 142.  
 Stetzer, A., s. Schellong, F.  
 706.  
 Steudel 32.  
 Stevenson, M. M. 302.  
 — s. Morris, N. 278.  
 Stewart 147, 172.  
 — A., Parkes u. Weber 518.  
 — H. J. 814.  
 — s. Moore, N. S. 702.  
 Stieffel, R. 419.  
 — s. Clerc, A. 369.  
 Stockhusen 681.  
 — s. Schmidt 658.  
 Stodtmeister, R. 376, 384,  
 385, 397, 400, 401, 402,  
 411, 437, 438, 439, 440,  
 442, 449, 488, 492.  
 — u. P. Büchmann 449.  
 — s. Krummel, E. 372.  
 — u. P. Büchmann 367, 376.  
 Stoeber, E. 707, 828.  
 Stoeffler 127, 136.  
 — s. Segar 77.  
 Störm, J. 277.  
 Stolte 72, 77, 131.  
 — K. 826.  
 — s. Lederer, R. 700.  
 Stork 77, 109, 123, 128, 132.  
 Storti 530.  
 — u. Fillipi 518.  
 Stransky 73, 77, 88.  
 — E. 449, 502.  
 Strasser, U. 376, 417.  
 Strassmann 212.  
 — E. 712.  
 Strassmann s. Steffan, H.  
 707.  
 — E. O. 707.  
 Straub 766.  
 — W. 199.  
 Strauch, W. 707, 805.  
 Strauss 18, 457.  
 Stromberger 97.  
 Strauss, H. 755.  
 — s. Rubell, I. 705.  
 Stricker 212, 214.  
 Stromberger s. Haselhorst  
 74.  
 Strotman, A. 736.  
 — s. Grosse-Brockhoff, F.  
 696.  
 Stokvis 5, 14, 52, 61.  
 Strumia, M. M. 376, 421.  
 Stucke 212, 223.  
 Süsstrunk 77, 86, 87.  
 Sugar s. Adlersberg 565.  
 Sunder-Plasman 201.  
 Sulzer 212.  
 Sure 352.  
 Sutherland, G. A. 708, 752.  
 Suzmann 193.  
 — Freed u. Prag 147.  
 — S. S., s. Campbell, M. 692.  
 Suzuki, T. 518, 536.  
 Swift, H. F. 800, 802.  
 — s. Cohn, A. E. 693.  
 Swingle 172.  
 — Parkins, Taylor u. Mor-  
 rell 147.  
 Swirski 449, 460.  
 Swirtschewskaja, B. 376, 389.  
 Sydenham 453.  
 Sylla 147, 198, 203.  
 Symeonides, A. 376, 432.  
 Symmers 391.  
 Szadányi, Z. 736.  
 — s. Fernbach, J. 695.  
 Szathmáry s. Belak 139.  
 Székessy 147, 190.  
 Szendi 77, 125.  
 Szent-Györgyi 603.  
 — s. Brinkmann 566.  
 Szonell, W. 376, 429.  
 Szour, M. 376.  
 Tadokoro 627.  
 Takaki 404.  
 — F., s. Tanaka, M. 376.  
 Takata 558, 559.  
 Takati 322.  
 Takimoto 340.  
 — s. Mozai 317.

- Takomaka 340.  
 Talma 61.  
 Tanaka 391, 404, 420.  
 — s. Hayami 371.  
 — s. Yamamoto 377.  
 — M. M. Miyake, F. Takaki,  
 Z. Ishii u. J. Hirayama  
 376.  
 Tanino s. Mozai 317.  
 Tanne, B. 708, 731.  
 Tao Yuan Chin 728.  
 — s. Budelmann, G. 692.  
 Taran, L. 708, 711, 742, 753,  
 754, 755, 800, 826.  
 — u. K. G. Jennings 708.  
 — L. R., s. Shookhoff, Ch,  
 707.  
 Tarnower, H. 795.  
 — u. J. O. Woodruff 708.  
 Tartakowsky 449, 460, 464.  
 Taussig, H. B. 708, 798.  
 Taylor 172, 658, 660, 675.  
 — s. Swingle 147.  
 — Weiss u. Wilkins 319.  
 — E. L. 711, 728, 731, 740,  
 742.  
 — s. Burnett, C. T. 692.  
 Tecon, R. M. 376, 418.  
 Teilum 147, 187.  
 Teitge 147.  
 Tellgmann 708, 789.  
 Terplan 518, 540.  
 — s. Podvinec 515.  
 — K. 376.  
 — K., s. Podvinec, E. 374.  
 Ter Porten, F. H. 391.  
 — s. Creveld, S. van 369.  
 Tezner, O. 708, 746.  
 Thaddea 181, 534.  
 — u. Bakalos 518.  
 — u. Fasshauer 148.  
 — u. Hampe 148.  
 — S. 383, 384, 385.  
 — s. Bakalos, D. 368.  
 — u. D. Bakalos 376.  
 Thayer s. Doisy 141.  
 — Sidney, Levin u. Doisy  
 148.  
 Thenard 7.  
 Theorell 6, 27, 569, 590.  
 Thiele, W. 449, 458.  
 Thiemen, van 6, 18.  
 Thiers 171.  
 Thivolle 450.  
 Thoads 382.  
 Thoenes 546.  
 — s. Schmitz 517.  
 Thoenes, F. 77, 128, 277, 304,  
 449, 451, 454, 464, 470,  
 471, 708, 824.  
 — u. R. Aschaffenburg 449.  
 Thompson 341.  
 — s. Peters 318.  
 — W. P. 824.  
 — E. Sherman Golden u.  
 P. D. White 708.  
 — M. N. Richter u. K. S.  
 Edsall 376.  
 Thomsen, St. 389, 417, 541.  
 — s. Plum, P. 374, 516.  
 Thomson u. Johnson 319.  
 Thorling 77, 113, 130.  
 Thorn 158, 172.  
 — u. Engel 148.  
 Thums, K. 376, 433.  
 Thunberg 5.  
 Tigi, R. R. 829.  
 — s. Arjeff, M. J. 690.  
 Tilling, Th. 453.  
 — s. Vonkennel, J. 449.  
 Tinti, M. 376, 427.  
 Tischendorf 518, 537, 557.  
 — u. Frank 518.  
 — W. 376, 382, 431, 432.  
 — u. A. Frank 376.  
 Tögel 6, 18.  
 Török 18.  
 — u. Neufeld 6.  
 Toku 531.  
 — s. Iwao 512.  
 Tomanek 569, 627.  
 Tominaga 569, 576, 631.  
 Tore 187.  
 — s. Artom 139.  
 Torrioli, M. 377, 420.  
 Tourdes 212, 215.  
 Tow, J. F. 381.  
 — G. Nieuwenhuis u. J. H.  
 Nauta 377.  
 Toyoshima, J. 712.  
 — s. Maekawa, M. 701.  
 Trambusti 684.  
 Traube 569, 576, 609.  
 — u. Blumenthal 569.  
 Trautwein 550.  
 — s. Jürgens, R. 512.  
 Travell, I. G. 789.  
 — s. Graff, A. C. 696.  
 Trelles 116.  
 — s. Schiff, P. 76.  
 Trendelenburg, W. 708, 713,  
 714, 724, 730, 738.  
 Trömmer-Jakob 658, 674.  
 Trousseau 676.  
 Tscherne 77, 129, 134, 135.  
 Tscherning 141.  
 Tsugihiko 531.  
 — Yoshida s. Iwao 512.  
 Türk, E. 277, 283, 286, 287,  
 301, 304, 305, 308.  
 Tung 771.  
 — u. Chen-Lang 708.  
 Turner s. Reece 146.  
 Tuschinsky 557.  
 — u. Kotlarenko 518.  
 Uehlinger 518, 542.  
 — E. 377, 391, 395.  
 Ugrumow, L. 377.  
 Uher, V. 377.  
 Uhlenbruck, P. 708, 719, 729,  
 806.  
 Uhry s. Lemaire 513.  
 — s. Ramon 658.  
 Uhse, W. 278, 307, 708, 786.  
 — s. Doxiades, L. 277.  
 Ullrich, O. 278, 288.  
 Umber 203.  
 Undritz 518, 553.  
 Ungar, H. 377, 391.  
 Ungváry, L. v. 708, 724,  
 739.  
 — u. F. Obál 708.  
 Unna 6, 49, 50.  
 Urban, N. 718, 719.  
 — s. Albers, D. 689.  
 Vanesco, E. 191.  
 — s. Petresco, M. 145.  
 Vannotti 449.  
 Vaquez 708, 752.  
 Varadi, St. 376, 377, 391.  
 Varangot 148.  
 Vasilin s. Baltacéano 139.  
 Vaughan, J. M. u. C. V. Har-  
 rison 377.  
 Vedder 319, 321.  
 Vedoya, R. 771.  
 — s. Spangenberg, I. 707.  
 Veil 179, 180, 750.  
 — u. Lippross 148.  
 Velde, van de 594.  
 — s. Brinkmann 566.  
 Veler s. Doisy 141.  
 Vezár 55, 148, 172, 185, 188.  
 — u. Arvay 148.  
 Vesa, A. 708, 738.  
 Viale 708, 711.  
 Viallard, S. 800.  
 — s. Clerc, A. 693.  
 Videla, G. J. 708, 726, 771.

- Viethen, A. 277, 285, 286, 289, 290.  
 Vighiani, E. C. 442, 443.  
 — s. Penati, F. 373.  
 Villaret 449, 487.  
 Vines 148.  
 Vinnecour, M. I. 789.  
 — s. Abt, I. A. 689.  
 Violet 77, 98.  
 Virchow 488.  
 Visco, F. 708, 752.  
 Vizer, T. 708, 770.  
 Vogel 89, 111, 658, 665.  
 — u. Bassen 77.  
 Voges 6, 6.  
 Vogt 148, 195, 212, 239, 569, 610.  
 — Møller 343, 357.  
 Voit, Fritz 449, 459.  
 — K. 381, 396, 430, 433, 442.  
 — u. G. Landes 377.  
 Volhard 76, 77, 92, 94, 811.  
 Vollmar s. Seyderhelm 375.  
 Vollmer, H. 277, 279, 300, 304, 306, 783, 784.  
 — s. Doxiades, L. 694.  
 Vonkennel 453.  
 — J., u. Th. Tilling 449.  
 Volta, A. dalla 377, 408.  
 Vordermann 323.  
 Vosschulte s. Schwarzhoff 147.  
 Vrolik 295.  
 Vulpian 675.  
 Waals, van der 572.  
 Wacholder 315, 319, 356.  
 Wachtel, H. 727, 792.  
 — s. Katz, S. M. 698.  
 Wadi, A. 518, 560.  
 de Waele-Laroche 681, 682.  
 Wändig 24.  
 Wagner 77, 96, 518, 547.  
 — s. Guthmann 447.  
 — H. 451.  
 Wainwright, Ch. W. 386.  
 — u. G. Lyman Duff 377.  
 Waitz, R., u. G. Hoerner 377.  
 Walbaum 473.  
 Walkhoff 77, 131.  
 Wallbach, G. 377, 518, 519, 540, 560.  
 — u. E. K. Wolff 518.  
 Waller 714.  
 Wallgren, A. 518, 560, 562, 762, 763.  
 — u. S. Winblad 708.  
 Walshe 658, 677, 682, 683.  
 Walter 569, 673.  
 Walterskirchen 562, 563.  
 — s. Lachnit 513.  
 Waltner, K. 789.  
 — s. Lukács, J. 701.  
 Wander 304.  
 Warburg 19, 27, 29, 36, 62, 127.  
 — u. Negelein 6.  
 — O. 449, 451, 503.  
 — u. H. A. Krebs 449.  
 Ward, J. C. 199.  
 — s. Crabthree, Gl. 141.  
 Warnecke, B. 708.  
 Wassermann 185.  
 Watanabe, S. 377.  
 Watermann 569.  
 Waugh 94.  
 — s. Ross 76.  
 Weber 212, 232, 239, 543.  
 — s. Stewart, A. 518.  
 — u. Huber 518.  
 — A. 708, 709, 717, 719, 725, 731, 734, 749, 768.  
 — F. P. 377, 419.  
 — u. W. Weisswange 377.  
 Wechsler 116.  
 — s. Davison 73.  
 Wechtl, K. E. 377, 421.  
 Wedekind 518, 550.  
 — Becker u. Wienert 518.  
 Weden, H. 451, 463.  
 — s. Starkenstein, E. 449.  
 Weerd, W. de 518, 523, 524, 537, 547.  
 Wegelin 212, 222, 223, 227, 262.  
 Weicker, Br. 709, 805.  
 — u. O. Nehr Korn 709.  
 — u. L. Retzlaff 709.  
 Weicksel, J. 518, 533.  
 Weidenreich 518, 553.  
 Weigeldt 569, 610, 613, 620, 621.  
 Weiher, A. v. 377, 407.  
 Weil 555.  
 — u. Perlès 518.  
 — u. Zondek 147.  
 — O. 390.  
 — s. Dustin, A.-P. 369.  
 Weiner 457, 555.  
 — u. Kaznelson 518.  
 — R. 756.  
 — s. Franke, W. 695.  
 Weiser 100, 102.  
 — s. Schwartz 77.  
 Weiser, E. 802.  
 — s. Scharf, R. 706.  
 Weiss 39, 40, 324, 334, 363.  
 — s. Blancardi 315.  
 — s. Taylor 319.  
 — s. Zoll 320.  
 — u. Wilkins 319.  
 — E., s. Abbot, M. E. 689.  
 — G. 212, 216, 230, 233.  
 — M. M. 757, 758.  
 — s. Schwartz, S. P. 706.  
 Weissenbach 561.  
 — u. Lièvre 518.  
 Weisswange, W., s. Weber, F. P. 377.  
 Weitz 129.  
 — s. Bosler 73.  
 — W. 377, 390, 443.  
 Weizsäcker, v. 399.  
 Welch, J. F. 199.  
 — s. Crabthree, Gl. 141.  
 Weltmann 518, 558, 559.  
 — u. Sieder 518.  
 Wenckebach 319, 328, 329, 330, 333, 336, 338, 351, 356.  
 — s. Aalsmeer 315.  
 — K. F. 709, 734, 746, 755, 803.  
 — u. H. Winterberg 709.  
 Wendt 480.  
 Wentz, W. 278, 302.  
 Werner 340.  
 Wertheimer s. Abderhalden 315.  
 Wesly s. Nieuwenhuizen 318.  
 Westenbrink 340.  
 — u. Goudsmit 319.  
 Westergreen 242, 471, 480, 503, 504.  
 Westphal 320.  
 — s. Andersag 315.  
 Westrienen, van 137.  
 — s. de Lange 75.  
 Wetzel 73, 74, 75, 77, 125.  
 — L. 709.  
 Whipple 57, 464.  
 White, P. D. 709, 735, 762, 769, 783, 792, 803.  
 — s. Thompson, W. P. 708.  
 — s. Wolff, L. 709.  
 — R. S. Eustis u. W. J. Kerr 709.  
 — u. C. S. Burwell 709.  
 — u. Mudd 709.  
 Wickström, J. 709, 735, 760, 826, 827.

- Widenbauer 47.  
 — Huhn u. Ellinger 319.  
 — Kuhn u. Disselhoff 319.  
 — s. Nothhaas 5.  
 Wiechmann 99.  
 — u. Schürmeyer 77.  
 Wiede, K. 389.  
 — s. Bock, H. E. 368.  
 Wieland 6, 29, 43, 70, 356, 546.  
 — s. Baumann 509.  
 — s. Kuhn 316.  
 Wienert 550.  
 — s. Wedekind 518.  
 Wienskowitz 77, 127.  
 Wiesel 148.  
 Wiggers, C. J. 709.  
 Wildegans 467.  
 — u. Kröning 449.  
 Wilhelmy 576.  
 Wilken, W. 709, 795.  
 Wilkins 342, 363.  
 — s. Taylor 319.  
 — s. Weiss 319.  
 Wilkinson, J. F. 412.  
 — s. Israels, M. C. G. 372.  
 — L. Klein u. Ch. A. Ashford 377.  
 Willi, H. 89, 518, 523, 709, 779, 780.  
 Williams 224, 227, 232, 233, 234, 236, 319, 320.  
 — s. Ferris 209.  
 — F. 459.  
 — s. Meyer, Hans 448.  
 Willius, F. A. 758.  
 — s. Amberg, S. 690.  
 Willstätter 19, 20, 24, 35.  
 — Graser u. Kuhn 6.  
 Wilms 77, 125.  
 Wilson 87, 113, 124, 127, 128, 342.  
 — s. Pasachoff 76.  
 — F. N. 714, 768, 769, 771.  
 — F. D. Johnston u. P. S. Barker 709.  
 — F. D. Johnston, I. G. W. Hill, A. G. MacLeod u. P. S. Barker 709.  
 — F. D. Johnston, A. G. MacLeod u. P. S. Barker 709.  
 Winblad, S. 762.  
 — s. Wallgren, A. 708.  
 Windaus 278, 302, 320.  
 Windorfer, A. 277, 289, 290, 295, 296, 297, 298, 305, 306, 309.  
 Winterberg, H. 755.  
 — s. Wenckebach, K. F. 709.  
 Winternitz, M. 709, 731, 767, 804, 806, 807.  
 — u. R. Langendorf 709.  
 Wintrobe 77, 99, 131, 458.  
 — u. Shuemaker 77.  
 — M. 563.  
 — u. M. Buell 519.  
 Wiseman 540.  
 — s. Doan 510.  
 Wissler, H. 709, 764.  
 Witebsky 96.  
 — s. v. Oettingen 75.  
 Witherings 149.  
 Witt, D. B. 709.  
 Witte 583.  
 Wittmann 364.  
 — s. Schroeder 319.  
 Witts, L. J. 377, 417, 458.  
 Witzleben, v. 658.  
 Wohlgemuth 126.  
 Wohlfeil, T. 449, 473.  
 Wolf, J. 800, 801, 802.  
 — u. D. J. Athanasiou 709.  
 — M., s. Merklen, P. 373.  
 Wolfe 164.  
 — s. Ellison 142.  
 — u. Chadwick 148.  
 Wolferth, C. C. 714, 770.  
 — u. F. C. Wood 709.  
 Wolff 77, 658, 677, 782.  
 — E. K. 519, 519, 520, 521.  
 — s. Wallbach, G. 518.  
 — Joachim 72.  
 — L., J. Parkinson u. P. D. White 709.  
 — S. 709, 769.  
 Wolfram 544.  
 — s. Mayer 514.  
 Wolkoff, K. 387.  
 — s. Schabad, L. M. 374.  
 Wollek, B. 818, 830.  
 — s. Kiss, P. v. 699.  
 Wollenberg 519, 533, 562.  
 — s. Schilling, V. 517.  
 Wolley 77, 129.  
 Wolmann, I. J. 798.  
 — s. Ash, R. 690.  
 Wood, F. C. 709, 714, 770, 810.  
 — s. Wolferth, C. C. 709.  
 Woodruff 741, 742, 795.  
 — L. W. 709.  
 Woodruff, J. O., s. Tarnower, H. 708.  
 Woodward 625, 634.  
 Wright 519, 531.  
 Wu 148, 185.  
 Wünsche, H. W. 710, 748, 771, 772.  
 — s. Eckey, P. 694.  
 — s. Schoen, R. 706.  
 Wuhrmann 559.  
 — u. Leuthardt 519.  
 Wunderwald, A. 277, 286.  
 Wunnerlich, A. 711, 753.  
 — s. Burghard, E. 692.  
 Wwedensky 569, 599.  
 — s. Krajewsky 568.  
 Wyatt 89.  
 — Cooper u. Groat 77.  
 Wyshegorodzewa, W. D. 377, 386, 389.  
 Yager, J. A. 789.  
 — s. Graff, A. C. 696.  
 Yamaguchi 319, 340, 356.  
 Yamamoto 391, 420.  
 — s. Hayami 371.  
 — Tanaka u. Ondo 377.  
 Yang 320, 347, 353.  
 Yannet 113.  
 — s. Zimmermann 78.  
 Yater, W. M. 710, 762.  
 — W. G. Leaman u. H. v. Cornell 710.  
 Ylppö 72, 77, 79, 92, 93, 94, 95, 101, 102, 103, 106, 107, 108, 112, 113, 117.  
 Young 320.  
 — M. W. 389.  
 — s. Lawrence, J. S. 372.  
 Yudkin 320, 362.  
 Yun u. Lee 148.  
 Zadek, J. 519, 524, 561, 562.  
 — u. Lichtenstein 519.  
 Zadoc-Kahn, B. 758, 823.  
 — s. Clerc, A. 693.  
 — s. Lesné, E. 700.  
 Zaeper, G., s. Baader, E. H. 690.  
 Zahler 148, 187.  
 Zahn 519, 560.  
 Zain 148, 184.  
 Zaleski 449, 460.  
 — v. 59.  
 Zárday, I. v. 689, 710, 715, 723, 728, 765, 766, 769, 771.

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <p>Zederbauer, G. 817, 819, 820,<br/>822, 823.<br/>— s. Hecht, A. F. 697.<br/>Zeile 6, 18, 19, 26.<br/>— u. Hellström 6.<br/>Ziegelroth 75, 78, 100.<br/>Ziegler, K. 710, 741.<br/>Zikowski, J. 377, 405.<br/>Zimmermann 113. 148.<br/>— u. Yannet 78.<br/>— W. 377, 407.</p> | <p>Zischinsky 658, 659, 660, 661,<br/>662, 663, 664, 665, 666,<br/>667, 668, 669, 670, 678,<br/>679, 683, 710, 818, 826,<br/>Zoelch 658, 677.<br/>Zoll u. Weiss 320.<br/>Zollner, S. 733.<br/>— s. Breu, W. 692.<br/>Zondek 148, 159, 165, 168.<br/>— s. Weil 148.<br/>— u. Berblinger 148.</p> | <p>Zondek, Freed u. Soskin<br/>148.<br/>Zorn 148.<br/>Zothe, H. 710.<br/>Zuger, B. 827.<br/>— s. Paul, J. R. 704.<br/>Zunz 180, 569, 610, 626, 629,<br/>634.<br/>— u. La Barre 148.<br/>Zwillinger, L. 710, 725,<br/>820.</p> |
|---|---|---|

## Sachverzeichnis.

- Abasie, hysterische 358.  
 Abdominalorgane, Beriberi 336.  
 Abwehrkraft, Sexualhormone 202.  
 Abwehrsubstanzen, ABDERHALDEN 681.  
 Acetylcholin, Uterus, Follikelhormon 194.  
 — Vitamin B<sub>1</sub> 356.  
 Achylia gastrica, Anämie 364, 457.  
 Adhäsionsplatten, Oberflächenspannung 576.  
 Adhäsionsringe, Oberflächenspannung 576.  
 Adrenalin, Herz 744.  
 —, Vaguszentrum 760.  
 —, AALSMEER, Beriberi 335.  
 Adsorption capillaraktiver Stoffe 594.  
 Adsorptionsformel von GIBBS 579.  
 Aepfel, Blutarmut 465.  
 — Eisengehalt 466.  
 Agarplatten, Blut - Klumpungsverhütung 6.  
 Aggregatzustand 573.  
 Agranulocytose, Abgrenzung 418.  
 —, Plasmazellen 558.  
 —, Reticulumzellen 538.  
 —, SCHULTZ 403.  
 — —, Begriff 404.  
 —, toxische 418.  
 —, Vorkommen und Alter 421.  
 Akkommodationslähmung, Diphtherie 669.  
 Akrocyanose, Behandlung 200.  
 Aktinomykose, Plasmazellen 557.  
 Akylostomiasis, Beriberi 337.  
 Albumin-Globulin-Quotient, Plasmazellen 559.  
 Albumin, Oberflächenspannung 581.  
 — — und Na-Oleat 596.  
 — —, Temperatur 601.  
 — —, Wasserstoffionenkonzentration 584.  
 Albuminurie, lordotische, Ekg. 815.  
 Aleukie 403.  
 —, Begriff 440.  
 Alkohol, Beriberi 363.  
 Alkoholismus, Vitamin B<sub>1</sub> 364.  
 Allen-Doisy-Test 156.  
 Allergie 398.  
 —, Keimdrüsenhormone 197.  
 —, Plasmazellen 557.  
 Altersarrhythmie 741.  
 Altersbrand, Sexualhormone 200.  
 Altersschlaflosigkeit, Sexualhormone 201.  
 Alter, Serum, Oberflächenspannung 626.  
 — —, Pufferungswirkung 648.  
 Ampholyte, Oberflächenspannung 586.  
 Amyloid, Bildung 564.  
 Amsel, Katalase, Zerstörung 21.  
 Amyloidtumoren, Plasmazellen 553.  
 Anaemia neonatorum 72, 80.  
 — — s. a. Neugeborenenanämie.  
 — pseudoleucaemica infantum 78.  
 Anämie, achrestische 412.  
 —, aplastische 366, 396.  
 — — chronisch verlaufende 405.  
 — — Definition 397.  
 — — Diagnose 421.  
 — — Hyperplasie, kompensatorische 401.  
 Anämie, aplastische, klinisches Zustandsbild 440.  
 — — Knochenmark 399.  
 — — und Leukämie, akute 367, 418.  
 — — u. Perniciosa 412.  
 — —, Schrifttum 367.  
 — —, Serumisenbestimmung 490.  
 — —, Verlauf, krisenartiger 416.  
 —, Eisenstauung im Plasma 475.  
 —, Eisentherapie 456.  
 —, Follikelhormon 134.  
 —, Formen, Blutfarbstoffderivate 60.  
 —, hämolytische 475.  
 — —, Serumisen, Bestimmung 474.  
 —, hypochrome 412.  
 — hypochrome, essentielle Therapie 456.  
 —, Infekt- 416.  
 —, intermediäre, maligne 405.  
 —, Keimdrüsenstoffe 190.  
 —, perniziöse 390.  
 — — und aplastische 412.  
 — —, atypische, leberrefraktäre 406.  
 — —, Bluttransfusion 483.  
 — —, Eisenmangelzustände 479.  
 — —, Eisenwerte 401.  
 — —, Hämosiderose 408.  
 — —, Knochenmarkreticulum 537.  
 — —, Pentdyopent 16, 66.  
 — —, Serumisenbestimmung 474.  
 — —, Serumisen; Bestimmung, Bedeutung 474.  
 — —, Typen ADDISON und BERMER 406.  
 — Plasmazellen 558.  
 — pseudoplastica 406.

- Anämie, Serum, Eisengehalt 453.  
 — — —, Tumoren 467.  
 — — —, Oberflächenspannung 635.  
 Anaerobier,  $H_2O_2$ -Bildung 30.  
 Anaphylaxie, Plasmazellen 552.  
 Androstendiol 152.  
 Androstendion 152.  
 Androsteron 152.  
 —, Wirkung 154.  
 Angina pectoris, Coronarsklerose 258.  
 — —, Ekg., PQ-Strecke 719.  
 — —, Elektrizität 238.  
 — — —, funktionelle 240.  
 — — —, organische 246.  
 — —, Keimdrüsenhormone 198.  
 —, Serum, Oberflächenspannung 629.  
 Angioendotheliome, multiple 380.  
 Anisodiametrie 573.  
 Ankylostoma, Beriberi 355.  
 Antigene und Tumorbildung 435.  
 Antihormonstoffe, Sexualhormone 159.  
 Antikörper, Bildung, Knochenmark 529.  
 — —, Plasmazellen 559.  
 Antiperniciosastoff 397.  
 Antitoxin, Metall 473.  
 Aorta, Rechtslage, Ekg. 794.  
 Aortenstenose, Ekg. 794.  
 Aphonie, Beriberi 348.  
 Areflexie 359.  
 Arrhythmie, juvenile 741.  
 —, respiratorische 740.  
 Arteriosklerose, Hirngefäße, Liquor, Oberflächenspannung 617.  
 —, Liquor, zisternal, Oberflächenspannung 622.  
 —, Serum, Oberflächenspannung 635.  
 Arthritiden, Klimakterium 169.  
 Arthritis deformans acromegalyca 202.  
 — gonorrhoeica, Serum, Oberflächenspannung 629.  
 —, Sexualhormone 202.
- Ascorbinsäure und Gallenfarbstoffe 37.  
 — Hämoglobin - Sauerstoff, Oxydationssystem 37.  
 —, Oberflächenspannung 603.  
 —, Reduktionsmittel 41.  
 —, Verdohämochromogen 60.  
 Astrocyten 532.  
 AT 10 280.  
 Ataxie, Beriberi 358.  
 Atemmuskulatur, Beriberi 359.  
 Atemorgane, Beriberi 336.  
 Athrophia ovaria priva 202.  
 Atmungsarrhythmie 742.  
 Atmung und Ekg. 740.  
 —, Elektrizität 230.  
 Atmungsferment, WARBURG 19, 450.  
 Atmungssteuerung, Diphtherie 663.  
 Atmungsvorgang, Theorie 28.  
 Atropin, Herz 744.  
 Auerstäbchen, Leukämie 430.  
 —, Myelome 561.  
 Augenmuskeln, diphtherische Lähmung 661, 670.
- Bacillus monocytogenes 534.  
 Bad, heißes, Herz 744.  
 Bainbridge-Reflex 741.  
 Bakterien, Blutfarbstoffabbau 6, 38.  
 —,  $H_2O_2$ -Bildung 30.  
 —, Nachweis im Sternmark 530.  
 —, Phagocytose 529.  
 Bauchmuskulatur, Atmung 644.  
 Bazett-Ashmansche Formel, QT des Ekg. 737.  
 BBS. 342.  
 Bence-Jonesscher Eiweißkörper 564.  
 Benzidin, Oxydation 35.  
 Benzolanämie 411.  
 Benzol, Vergiftung 548.  
 — —, Leukocytosen 442.  
 Benzpyren, Serum, Oberflächenspannung 654.  
 Beriberi, Mensch 314.  
 — —, Abdominalorgane 336.  
 — —, alcoholica 363.  
 — —, Alter 324.  
 — —, Atemorgane 336.  
 — —, atrophische 345.  
 — —, Blutbild 338.
- Beriberi, Mensch, Diagnose und Differentialdiagnose 358.  
 — —, Diät 361.  
 — —, einheimische 362.  
 — —, Entstehung 352.  
 — —, experimentelle 350.  
 — —, Faktor, auslösender 353.  
 — —, fulminante 342.  
 — —, Genese, formale 356.  
 — —, Geschichte 321.  
 — —, Geschlecht 324.  
 — —, Hirnnerven 346.  
 — —, hydropische 339.  
 — —, Infektionskrankheiten 347, 353.  
 — —, innere Sekretion 338.  
 — —, Klima 324.  
 — —, Klinik 325.  
 — —, Knochenmark 338.  
 — —, Lähmungen 358.  
 — —, Lebensstandard 361.  
 — —, Mangelkrankheit, Gefähr 365.  
 — —, Muskeltätigkeit 354.  
 — —, Muskulatur 346.  
 — —, Nervensystem 343.  
 — —, neuritische 339.  
 — —, Nieren 339.  
 — —, Ödeme, extrarenale 340.  
 — —, pathologische Anatomie 350.  
 — —, pathologische Physiologie 351.  
 — —, Prognose 359.  
 — —, Prophylaxe 360.  
 — —, Rasse 324.  
 — —, Reflexe 346.  
 — —, Reisländer 321.  
 — —, Säugling 348.  
 — —, Schrifttum 315.  
 — —, Schwangerschaft 355.  
 — —, Soziales 324.  
 — —, Stoffwechsel 340, 357.  
 — —, Symptomatologie 327, 365.  
 — —, Therapie 360.  
 — —, Verbreitung 321.  
 — —, Vitamin  $B_1$ -Hypovitaminose 365.  
 — —, Wasserhaushalt 339.  
 — —, Wurmbefall 355.  
 Béri béri nostras 362.  
 Betäubung, elektrische 222.  
 Biermersche Krankheit 16.

- Bikardiogramm 720.  
 Bilifuscin 13.  
 Bilin 59.  
 Bilirubin 43.  
 —, Blut, Neugeborenen 93.  
 —, Hämochromogen 57.  
 —, Icterus neonatorum gra-  
 vis 108.  
 — und Leber 14.  
 —, Luftoxydation 51.  
 —, Oxydation in der Niere  
 50.  
 —, Pentdyopent 11.  
 —-phagocytose 431, 537.  
 —-reaktion, direkte und in-  
 direkte 67.  
 —, Serum, Anämie 476.  
 —-stoffwechsel 94.  
 Biliverdin, Entstehung 37.  
 —, Pentdyopent 15, 17.  
 —-phagocytose 537.  
 Bindegewebe, Speicherung  
 393.  
 Bindegewebszellen 520.  
 Blaudsche Pillen 453.  
 Bleiintoxikation, Eisenresorp-  
 tion 466.  
 Blitzfigur, elektrischer Unfall  
 220.  
 Blitzschlag 213.  
 Blut, Aderlaß, Eisengehalt  
 460.  
 —, Agarplatten, Klumpungs-  
 verhütung 6.  
 —, Albumingehalt 551.  
 —, Arten u. Hydroperoxyd 8.  
 Blutbild, Beriberi 338.  
 —, Frühgeburt 84.  
 —, Geburt 83.  
 —, Hydrops congenitus uni-  
 versalis 123.  
 —, Icterus neonatorum gra-  
 vis 104, 107.  
 — nach der Geburt 100.  
 —, Neugeborenenanämie 82,  
 104.  
 —, Propentdyopent 54.  
 Blut, bildende Organe, Tu-  
 moren 379.  
 — — —, Tumoren, prä-  
 blastomatöses Stadium  
 444.  
 — — —, Besonderheiten  
 436.  
 —-bildung und Eiweißgenese  
 552.  
 — —, embryonale 82.
- Blutbildung, Herde, vikari-  
 erende 560.  
 — —, Reticuloendothel 431.  
 Blut, bisulfatbindende Sub-  
 stanzen 342.  
 —, Diphtherietoxin 676.  
 Blutdruck, elektrische Ein-  
 wirkungen 215.  
 —, Elektrizität, Stromstär-  
 kenbereich I 226.  
 —, Erhöhung, Herzfrequenz  
 746.  
 Blut, Eisen-Katalyse 35.  
 —, Eiweißfraktionen, Ober-  
 flächenspannung 586.  
 —, Eiweißkörper, pathologi-  
 sche 563.  
 — —, Plasmazellen 547.  
 —-elemente, Reticuloendo-  
 theliosen 439.  
 —-farbstoffabbau 69.  
 — —, Abbauprodukte durch  
 $H_2O$  36.  
 — —, Aufbau, Propentdyo-  
 pent 53.  
 — —, Bakterien 6, 38.  
 — —, hämolysierter, Kata-  
 laseabtrennung 43.  
 — — und Katalase 31.  
 — —, Molekül, Oxydations-  
 und Reduktionsprozesse  
 42.  
 — — und Pentdyopent 8.  
 — —, Schutz durch Kata-  
 lase 12.  
 Blut, Fibrinogengehalt 551.  
 —, Gefäße, Endothelien 520.  
 —, Globulingehalt 551.  
 — —, Erhöhung 556.  
 Blutgruppen, Icterus neo-  
 natorum 97.  
 —, Pferd 97.  
 Blut, Hämin 19.  
 —, Herztod, Elektrizität 223.  
 —, Hochdruck 169.  
 —, Hydroperoxyd 7.  
 —, Ikterus 51.  
 —, Kalkspiegel und Ekg.  
 735.  
 —, Katalase 17.  
 —, Katalase s. a. Katalase.  
 — —, Thermolabilität 28.  
 — —, Zerstörung, Tempera-  
 tur 25.  
 — — —, Tierarten 21.  
 Blutkörperchen, Phosphat-  
 ester 286.
- Blutkrankheiten, Propent-  
 dyopent 66.  
 —, reaktive 430.  
 —, Serumeisen 378.  
 Blut, Lipoide, Oberflächen-  
 spannung 588.  
 Blutliquorschranke, Neuge-  
 borenen 117.  
 Blutmauserung 12.  
 —, Eisen 470.  
 Blut, Monocyten, Ableitung  
 533.  
 — —, Formen, reife und un-  
 reife 385.  
 —, Monomakrophagen 535.  
 —, Organ, Keimdrüsenstoffe  
 188.  
 —, Porphyrine 58.  
 —, Propentdyopent, Biologie  
 17.  
 — und Reticuloendothel 533.  
 —, Senkungsgeschwindigkeit,  
 Oberflächenspannung,  
 Serum 628.  
 — —, Plasmazellen 558.  
 — —, Pufferungswirkung  
 649.  
 Blut, Serum, Albumin; Ober-  
 flächenspannung 581.  
 — —, Bilirubin, Anämie  
 476.  
 — —, Eisen s. a. Serumeisen.  
 — — — 378.  
 — — —, Myeloblastenleuk-  
 ämie 438.  
 — —, Globulin,- Oberflä-  
 chenspannung 582.  
 — —, Inaktivierung, Ober-  
 flächenspannung 599.  
 — —, Meiostagminreaktion  
 593.  
 — —, monomolekulare  
 Schicht 581.  
 — —, Oberflächenspannung  
 565.  
 — — —, Minimum 587.  
 — — —, Tagesschwankung  
 625.  
 — —, Phosphat, Rachitis  
 285.  
 — —, Pufferungsfähigkeit  
 640.  
 — —, Temperatur, Ober-  
 flächenspannung 598.  
 — —, Wasserstoffionenkon-  
 zentration, Einfluß 583,  
 585.

- Blutstoffwechsel, Propentdyopent, Katalase und  $H_2O_2$  55.
- Blut, Tetanie 287.
- Bluttransfusion, aplastische Anämie 500.
- , Hämochromatose 411.
- , Neugeborenenanämie 137.
- , Perniciosa 483.
- , Wirkungsweise 466.
- Blut, Umsatz, Messung 61.
- , Vitamin  $B_1$  358, 362.
- Blutungsanämie, aplastische Anämie 491.
- , chronische, Therapie 456.
- , Plasmazellen 558.
- , Reticulumzellen 537.
- Blutzucker, Hormone 180.
- Bohnen, rote 361.
- , weiße, Hormone 159.
- Brenztraubensäure, Beriberi 343.
- , Decarbolysierung 342.
- Bronchiectasie, Herz 767.
- Bronchopneumonie, Rachitis 282.
- Brot, Vitamin  $B_1$  365.
- Brunst 150.
- Brunststoffe, synthetische, Kreislauf 195.
- Calcinosefaktor, AT 10 280.
- Campolon 135, 477.
- Cantharidin 155.
- Capillaraktive Stoffe, Adsorption 594.
- Carcinom s. a. Neoplasma.
- , Liquor, Oberflächenspannung 620.
- , Serumeisenspiegel 467.
- Cerebralsklerose, Sexualhormone 201.
- Cerebroside, Ablagerung 545.
- Cer-3-Hydroperoxyd 43.
- Chinin, Ekg. 735.
- Chlorämie, achylische 457.
- Chloralhydrat, Säugling 713.
- Chloranämie, achylische, Plasmazellen 558.
- , Reticulumzellen 537.
- Chloroform, Ekg. 735.
- , Vergiftung 548.
- Chlorophyll und Propentdyopent 34.
- Chlorosé 189, 458.
- , Eisentherapie 465.
- Cholecystitis, Propentdyopent 65.
- Cholesterin 152.
- , Belastung, Oberflächenspannung des Serums 626.
- , Blut, Sexualhormone 187.
- , Oberflächenspannung 589.
- , Stoffwechsel, Störung, Speicherkrankheit 547.
- , Zellgrenzschicht 570.
- Chorion, Hormonbildung 173.
- Chvosteksches Zeichen, Diphtherie 666.
- CO-Hämoglobin 58.
- Cöliakie, Rachitis 282.
- Colitis, Ekg. 790.
- Cooleysche Krankheit 78.
- Cor bovinum, Ekg. 807.
- Corpus luteum-Hormon, Blutzucker 180.
- — —, Hydrops 134.
- Cortin 170.
- Cowgillsche Formel, Vitamin  $B_1$  363.
- Cushing-Syndrom, Hormonbehandlung 197.
- Cyanid, Vergiftung von Katalase 41.
- Cyren 161.
- , Behandlung von Gelenkerkrankungen 204.
- , Einzeldosis, günstigste 162.
- , Magensaft 204.
- Cystein, Eisen, Bestimmung im Serum 451.
- Cystopyelitis, Serum, Oberflächenspannung 629.
- Cytochrom 19.
- Dachs, Katalase, Zerstörung 21.
- Darm, Eisenausscheidung 460.
- , Erkrankungen, Rachitis 282.
- Dehydrasen 28.
- Dehydrierung, biologische 29.
- Dehydroandrosteron 152.
- Dementia praecox, Liquor, Oberflächenspannung 609.
- Dermo-Beriberi 348.
- Deuterohämin, Pentdyopent 16.
- Deuteroporphyrin 17.
- Dextrokardiogramm 720.
- Diabetes bärtiger Frauen 171.
- Diabetes, Fettphagocytose 539.
- , Keimdrüsenstoffe 179.
- , Klimakterium 169.
- , Hormone 180.
- , Kostschemen, Vitamin  $B_1$  364.
- , Serum, Oberflächenspannung 632.
- , Vitamin  $B_1$  364.
- Diabetogenes Hormon 186.
- Diarrhöe, Vitamin  $B_1$  364.
- Diäthyldioxystilben 155.
- , Einzeldosis, günstigste 162.
- , Glykosid 200.
- , Magen - Darmerkrankungen 205.
- , Schilddrüse 178.
- Digitalis, Ekg. 731.
- , Geschichte 149.
- , Herz 746.
- —, Reizleitungsstörungen 760.
- , Keimdrüsenstoffe 192.
- Dihydrofollikelhormon 176.
- Dioxymethene 11.
- Dioxyppyrrolmethan, Na-Salz 11.
- Dioxyppyrromethene 12.
- Diphtherie, Antitoxin, Nerven 677.
- und Beriberi 358.
- , Bradykardie 746.
- , Ekg. 736.
- , Herz, Reizleitungsstörungen 760.
- , Kindesalter, Ekg. 816.
- , Nervenlähmungen, Abwehrreaktion 682.
- —, Anatomie, pathologische 672.
- —, Endzustand 670.
- —, Inkubationszeit 680.
- —, Klinik 659.
- —, Literatur 657.
- —, Theorie 675.
- , Nervenschädigung 657.
- , Serum, Wirkung 677.
- , Toxin, Nerven 676.
- —, Serumeisen 470.
- , Toxon 678.
- Dipole 575.
- Dipolmoment, Veränderung 575.
- $\alpha$ - $\alpha$ -Dipyridil, Ferroionen, Nachweis 463.

- Diyprryläther 17.  
 Diurese, Sexualhormone 199.  
 Döhlesche Körperchen 384.  
 Drüsenfieber, PFEIFFER 548.  
 Ductus Botalli persistens, Ekg. 795.  
 Du Nouysches Phänomen 593.  
 Durchblutung, periphere 161.  
 Dysenterie, Beriberi 347.  
 —, Ekg. 790.  
 —, Herz 749.  
 Dystrophia adiposogenitalis 170.  
  
 Ecklin-Typus, Neugeborenenanämie 85.  
 Eisen, Abspaltung, Blutfarbstoff, Bakterien 39.  
 —, Äpfel 466.  
 —, Antitoxin 473.  
 —, Ausscheidung 459.  
 —, Bestimmung im Serum s. a. Serumeisen.  
 — — mit o-Phenanthrolin 452.  
 —, Bilanz 63.  
 —, Bindung, Formen 461.  
 —, Blutfarbstoffabbau, Blutumsatzmessung 63.  
 —, Blutfarbstoffgerüst 32.  
 —, Bluttransfusion 466.  
 —, Gehalt der Organe 460.  
 —, Katalase, Gegenwirkung 27.  
 —, Katalysator 34.  
 —, Komplexbindungen 461.  
 —, leicht abspaltbares 450.  
 —, Löslichkeit 461.  
 —, mangelanämie 472.  
 — —, hypochrome 457.  
 —, Mangelzustände 396.  
 — —, chronische 401.  
 — —, Perniciosa 479.  
 —, Menge, Mensch 450.  
 —, organisch gebunden 461.  
 — — —, Resorption 463.  
 —, Präparate 460.  
 —, Resorption 459, 487.  
 — —, Störungen 396, 418, 458.  
 —, Resorption und Vitamin C 465.  
 — —, Zelleistung 464.  
 —, Rückresorption 504.  
 —, säurelösliches 450.  
 —, Stauung im Plasma, Anämie 475.  
  
 Eisen, Stoffwechsel, Geschichte 450.  
 —, Therapie 453.  
 —, Toxizität 459.  
 —, Zufuhr, Anpassung 464.  
 —, Zusatz zu Blut 452.  
 Eiweiß, Antigenwirkung 681.  
 —, Bestimmung im Liquor 611.  
 —, Bildung 548.  
 —, Eisen, Resorption 463.  
 —, Hämoglobin, Oxydationsfähigkeit 27.  
 — -körper, Katalaseabtrennung in Niere 48.  
 — —, pathologische, Bildung  
 —, Serum, Oberflächenspannung 650.  
 — -stoffwechsel, Beriberi 357.  
 — —, Keimdrüsenstoffe 184.  
 Ekg., Brustwandableitung 714.  
 —, Colitis 790.  
 —, Diphtherie 817.  
 —, Dysenterie 790.  
 —, Elektrizität 243.  
 —, Frequenz 739.  
 —, Grippe 788.  
 —, Initialkomplex, diphasischer und triphasischer 727.  
 —, Kammerteil 719.  
 —, Körperlage 743.  
 —, Meningitis epidemica 830.  
 —, Methodik 712.  
 —, Nachschwankung ( $T_a$ ) 719.  
 —, Nachzacke 728.  
 —, Nephritis 811.  
 —, Perikarditis 808.  
 —, Pneumonie 788.  
 —, P-mitrale 767.  
 —, P-pulmonale 767.  
 —, P-Zacke 716.  
 —, PQ-Strecke 719.  
 —, PQ, verkürztes 769.  
 —, PQ-Zeit 718.  
 —, Pylorospasmus 787.  
 —,  $Q_{III}$ , tiefes 725.  
 —, QRS, Aufspaltung 726.  
 — —, Größenveränderungen 727.  
 — — -Gruppe 720.  
 — —, verbreitertes 769.  
 —, QT-Dauer 734.  
 —, R, abgerundetes 729  
 —, Rachitis 781.  
  
 Ekg., regelrechtes und Veränderungen 716.  
 —, Reizbildungsstörungen 744.  
 —, Reizleitungsstörungen 759.  
 —, Scharlach 826.  
 —, Schenkelblock 762, 795.  
 —, Serienaufnahmen 713.  
 —, S, fehlendes 729.  
 —, ST-Strecke 729.  
 —, supraventrikulärer Abschnitt 716.  
 —, Symptome, Verwertung 713.  
 —, Tetanie 781.  
 —, Tetanus 831.  
 —, TP-Strecke 739.  
 —, Typ 723.  
 —, Typenänderungen, respiratorische 742.  
 —, Typhus 829.  
 —, T-Zacke 729.  
 —, Überleitungszeit 718.  
 —, Überwiegen 725.  
 —, U-Zacke 738.  
 —, Verzweigungsblock 768.  
 Elektrizität, Angina pectoris 238, 240.  
 — — —, Coronarsklerose 258.  
 —, Atmung 230.  
 —, Blutdruck 215.  
 —, Ekg. 243, 246.  
 —, Erkrankungen, pathologische Anatomie 220.  
 —, Frequenz 216, 220.  
 —, Herzstillstand 215.  
 —, Herztod 223.  
 —, Skelettmuskeln 225.  
 —, Strombahn 216, 219.  
 —, Stromeinwirkung 216.  
 —, Stromeinwirkungsdauer 220.  
 —, Strommarken 218, 245.  
 —, Stromnarbe 219.  
 —, Stromstärke 216.  
 — —, tödliche 218.  
 —, Stromstärkenbereich I  
 — — II 229. [226.  
 — — III 230.  
 — — IV 233.  
 —, Unfälle, Einordnung 220.  
 — — und Herzerkrankungen 208.  
 —, Unfallstrom, Ermittlung 217.

- Elektrizität, Verbrennungen 222.  
 —, Widerstand, Mensch, Bestimmung, Kurve 218.  
 Elektrokardiographie s. a. Ekg. 688.  
 —, fetale 712.  
 —, Kindesalter 800.  
 —, Literatur 689.  
 —, Methodik 712.  
 —, Nomenklatur 713.  
 —, Säuglingsalter 775.  
 Elektronarkose 230.  
 Elektroschock, Schizophreniebehandlung 222.  
 Endoangiitis obliterans 195.  
 Endocarditis lenta 536.  
 — —, Plasmazellen 557.  
 Endost 520.  
 Endotheliosen 540.  
 Endothelzellen 525.  
 Entenblut,  $H_2O_2$  21.  
 —, Katalase, Zerstörung 21.  
 Entzündung, Serum, Oberflächenspannung 629.  
 Epidemie drosy 349.  
 Epilepsie, Ekg. 736.  
 Epithelkörper, Keimdrüsenstoffe 178.  
 Erbrechen, Diphtherie 663.  
 Ergosterin 154.  
 —, bestrahlt 278.  
 Ergotaminnekrose, Hormone 174.  
 —, Keimdrüsenstoffe 193.  
 Eritremie, familiäre 78.  
 Erysipel, Serum, Oberflächenspannung 629.  
 Erythema toxicum neonatorum 132.  
 Erythroblasten, Geburt 83.  
 —, junge 406.  
 Erythroblastenkrankheiten, fetale 72.  
 — —, Auftreten, alternierendes 128.  
 — —, Erblichkeit 128.  
 — —, Familiarität 78, 127.  
 — —, Gelbsucht, schwere, Neugeborenen 91.  
 — —, Geschlecht 127.  
 — —, Hydrops congenitus universalis 118.  
 — —, Kernikterus 112.  
 — —, Literatur 72.  
 — —, Neugeborenenanämie 80.  
 Erythroblastenkrankheiten, fetale, Prophylaxe 135.  
 — —, Rasse 127.  
 — —, Therapie 135.  
 — —, Unreife 132.  
 — —, Ursache 130.  
 Erythroblastose 78.  
 Erythrocyten, Anämie 476.  
 —, Geburt 100.  
 —, Höhenklima 100.  
 —, Lebensdauer, Bluttransfusion 466.  
 —, Perniciosa 411.  
 —, Porphyrine 58.  
 — und Reticuloendothel 537.  
 —, sphärischer Index 485.  
 Erythrophagocytose 100.  
 Erythropoese, Hyperplasie, kompensatorische 401.  
 Esel, Katalase, Zerstörung 21.  
 Facialisphänomen, Diphtherie 666.  
 Fallfuß, Beriberi 345.  
 Fallhand, Beriberi 345.  
 Falotische Tetralogie, Ekg. 798.  
 Farbeindex, Anämie 453.  
 Farbstoffaufnahme, intravitale 532.  
 Ferment, Spaltung, reversible 27.  
 Fermenthämmin 19, 68.  
 —, Trägersubstanz und  $H_2O_2$  26.  
 Ferratazellen 523.  
 Ferratin 460.  
 Ferrobicarbonat 462.  
 Ferrochlorid, Resorption 462.  
 Ferroionen, Nachweis mit  $\alpha$ - $\alpha$ -Dipyridil 463.  
 —, Resorption 462.  
 Ferrosalze, Lipidlöslichkeit 462.  
 Ferrum reductum 462.  
 Fettphagocytose 539.  
 Fettsäuren, Sexualhormone 160.  
 Fettstoffwechsel, Keimdrüsenstoffe 184.  
 Fettzellen 520.  
 Fetus, Glykogen 125.  
 —, Sauerstoffversorgung 97.  
 Fibrinogen, Bildung, Ort 549.  
 —, Herkunft 551.  
 Fibrinolyse, Leberschädigung 549.  
 Fibrinopenie 548.  
 —, Knochenmark 549.  
 Fibrocyten 520.  
 Fieber, Beriberi 353.  
 —, Herz, Frequenz 744.  
 — — —, Steigerungen 744.  
 —, Polyneuritis, Diphtherie 666.  
 —, rheumatisches, Herz 749.  
 — — —, Frequenz 746.  
 — — —, Reizleitungsstörungen 760.  
 —, Serumeisen 471.  
 Fisch, Blut, Katalase, Zerstörung 21.  
 Flektyphus, Plasmazellen 557.  
 Follikelhormon, Hydrops 134.  
 —, Ovar 176.  
 —, Vergiftung, Hund 189.  
 Follikel-Reifungshormon 165.  
 Follikulin 150.  
 —, Ausscheidung, Schwangerschaft 173.  
 — — nach Zufuhr 159.  
 —, Blutzucker 180.  
 —, Harn 196.  
 —, Hauttemperatur 196.  
 —, Schädlichkeit 155.  
 —, Schilddrüse 175.  
 —, vasoaktiver Körper 192.  
 —, Wärmewirkung 161.  
 —, Wirkung 154, 161.  
 — — und Nebenniere 174.  
 Foramen ovale apertum, Ekg. 795.  
 Formalinvergiftung, Ekg. 833.  
 Frau, Serumeisenspiegel 465.  
 Friedreichsche Krankheit und Diphtherielähmung 665.  
 Fruchtbarkeit, Säfte der — 149.  
 Frühgeborenes, Ekg., Frequenz 739.  
 — —, PQ-Zeit 718.  
 — —, QRS-Gruppe 720, 730.  
 — —, Typ 723.  
 — —, Reizbildungsstörungen 744.  
 — —, Reizleitungsstörungen 759.  
 Frühgeburt, Blutbild 84.  
 —, Icterus neonatorum 103.  
 Galle, Erkrankungen, Serum, Oberflächenspannung 631.

- Galle, Porphyrine 58.  
 Gallenblasenerkrankungen, Vitamin B<sub>1</sub> 364.  
 Gallenfarbstoff, Geburt 95.  
 —, Icterus neonatorum 117.  
 —, Niere 63.  
 —, Pentdyopent 11, 14.  
 —, Verdohämochromogen 37.  
 Gallengangverschluss, Kernikterus 112.  
 Gallensäuren, Eisenlöslichkeit 462.  
 Gallensteine, Propentdyopent 12.  
 Galleurin, Pentdyopent 9.  
 Gans, Blut, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 21.  
 — —, Katalase, Zerstörung  
 Gasbaciillensepsis 43. [21.  
 —, Methämoglobin 57.  
 Gastritis, Sexualhormone 205.  
 Gastroenteritis, Serum, Oberflächenspannung 629.  
 Gauchersche Krankheit 542.  
 Gaucher-Schlagenhauersche Krankheit 545.  
 —-Zellen 545.  
 Gaumensegellähmung, Diphtherie 660, 668.  
 Geburt, Bilirubin 95.  
 —, Blutbild 83.  
 Geburtstrauma, Ekg. 780.  
 Gefäßtöne, Beriberi 335.  
 Gefäßzellen 520.  
 Gehirn s. a. Hirn.  
 —, Diphtherie 674.  
 —, Erschütterung, Herz, Extrasystolen 753.  
 —, Kernikterus der Neugeborenen 112.  
 —, Nervenkerne, Diphtherie 662.  
 Geisteskrankheiten, Liquor, Oberflächenspannung 610.  
 Gelatine, Oberflächenspannung 584.  
 Gelenkerkrankungen, Sexualhormone 202.  
 Gelenkrheumatismus, chronischer 203.  
 —, Serum, Oberflächenspannung 629.  
 Gemse, Blut, Katalase, Zerstörung 21.  
 Genito-adrenales Syndrom 170.  
 Geschlecht, Serum, Oberflächenspannung 626.  
 Gesichtsnerv, Diphtherie 662.  
 Gewebe, Porphyrine 59.  
 Glaukobilin, Pentdyopent 17.  
 Gliedmaßen, Nerven, diphtherische Lähmung 661.  
 Globin, Hämochromogen 7.  
 Globulin, Erhöhung 556.  
 —, Herkunft 551.  
 — und Na-Oleat, Oberflächenspannung 596.  
 —, Oberflächenspannung 582.  
 — —, Temperatur 601.  
 Glykogen, Speicherung, fetale 125.  
 Glykosurie, Schwangerschaft 181.  
 Gonorrhöe, Herz, Reizleitungsstörungen 760.  
 Granulocytopenie 397.  
 Grenzflächenminimum 574.  
 Grenzflächenspannung 572.  
 Grippe, Bradykardie 746.  
 —, Ekg. 788.  
 —, Herz, Reizleitungsstörungen 760.  
 —, Serum, Oberflächenspannung 629.  
 —, toxische, Herz 744.  
 Grundumsatz, Beriberi 341.  
 —, Sexualhormone 183.  
 Guillain-Barrésches Syndrom 671.  
 Hämangiomasen 380.  
 Hämaterinsäure 59.  
 Hämatinbildung, Bakterien 38.  
 Hämatin, Blutfarbstoffabbau 58.  
 —, Pneumokokken 7.  
 Hämaminsäure 17.  
 —, Anhydrid 52.  
 —, Entfernung 53.  
 Hämatom, Katalasegehalt 56.  
 Hämatopoese, Sauerstoffarmut 84.  
 Hämatoporphyrin, Abspaltung 32.  
 Hämin, Abbau, oxydativer 27.  
 —, Aufspaltung 12.  
 —, Bezeichnung 19.  
 —-Eisen, Katalysator 35.  
 — —, Oxydationssteigerung  
 —, grünes 35. [31.  
 — —, Bildung 36.  
 —, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 12, 27.  
 — —, Propentdyopent 53.  
 Hämin, Katalase 19.  
 —, Pentdyopent-Darstellung 9.  
 Hämochromatose, Bluttransfusion 411.  
 —, Serumeisenbestimmung 486.  
 Hämochromogen, Bilirubin 57.  
 —, Globin 7.  
 Hämoctoblastenleukämie 382.  
 Hämfuscin, Pigmente 487.  
 Hämoglobin, Abbau, biologischer 30.  
 —, Abbauprodukte, Pneumokokken 37.  
 —-ähnliche Farbstoffe, Muttersubstanz 57.  
 —, Anämie 476.  
 —, Autokatalyse 32.  
 —, Bilirubin, nach der Geburt 100.  
 —, Derivate und Blutfarbstoffabbau 57.  
 — —, spektroskopischer Nachweis 60.  
 —, Eisen, Menge 450.  
 —, Eisenquelle 463.  
 —, Harnfarbstoffe 39.  
 —, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 12.  
 —, Oxydationsfähigkeit 27, 42.  
 —, Serumeisen 454.  
 —, Überoxydation 43.  
 Hämoglobinurie, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Zersetzung 44.  
 —, Klinik 44.  
 Hämohistioblasten 386, 523.  
 Hämolyse und Blutfarbstoffabbau 56.  
 —, Blutplatten 38.  
 —, Fermenthämin und Niere 28.  
 —, Icterus neonatorum 96.  
 — und Katalaseabtrennung 43.  
 —, nach der Geburt 100.  
 Hämometer 453.  
 Hämophilie, Keimdrüsenstoffe 188.  
 Hämopoese 378.  
 Hämösiderin, Pigmente 487.  
 Hämösiderose, Anämie, perniziöse 408.  
 —, Geburt 101.  
 Häm-Pentdyopent 9.

- Hände, Schwäche, Beriberi 345.
- Hammel, Blut, Katalase, Zerstörung 21.
- Hand-Schüller-Christiansche Krankheit 546.
- Harn, Eisengehalt 459.
- , Farbstoffe, Ableitung aus Hämoglobin 39.
- , Follikulin 196.
- , Ikterus, Propentdyopent 51.
- , Pentdyopent 13.
- , Porphyrine 58.
- , Vitamin B<sub>1</sub> 358.
- Harnstoff 17.
- Haut, Beriberi 345.
- blasen, Porphyrine 59.
- diphtherie, Ekg. 817.
- , Durchbruch 217.
- , Hornschicht, Elektrizität 217.
- , Katalase 18.
- temperatur, Sexualhormone 196.
- tumoren, Reticuloendotheliosen 390.
- wärme, Sexualhormone 162.
- widerstand, Elektrizität 217.
- Hefe, Pyridin-Hämin-Lösungen 36.
- Herz, Acceleranstonus, Ekg. 733.
- alternans 769.
- angina 241.
- , Aortenstenose, Ekg. 794.
- , Beriberi 327, 349.
- , Anatomie 351.
- block, angeborener, Ekg. 762.
- , kompakter, Ekg. 761.
- , Contractilität, Störung 769.
- , Cor bovinum 807.
- , Coronarerkrankungen und Ekg. 715.
- , Coronarinsuffizienz, hypoxämische 246.
- , Dekompensation, Anämie, perniziöse 476.
- , Dextrokardie 793.
- , Dilatation, Ekg. 736.
- , Säugling 777.
- , Dissoziation, Ekg. 761.
- , Ekg. s. a. Ekg.
- Herz, Ekg. 243, 246.
- , elektrischer Strom, durchfließender 218.
- erkrankungen, bekannte, Elektrizität 236.
- — nach elektrischen Unfällen 208.
- — und Frequenz 744.
- , Extrasystolen 751.
- fehler, angeborene, Ekg. 791.
- —, erworbene, Ekg. 805.
- flimmern, Elektrizität 216.
- —, Stromschwelle 232.
- , Foramen ovale apertum 795.
- , Frequenz, Ekg. 739.
- —, Steigerungen 744.
- , Gefäße, große, Transposition 798.
- hypertrophie, angeborene, idiopathische 795.
- , Infarkt, Ekg. 731.
- —, Sexualhormone 201.
- , Interferenzdissoziation
- jagen 754. [750.
- , Kammerflattern und -flimmern 759.
- , Kammerflimmern, Elektrizität 227.
- kammer, Hypertrophie, Ekg. 731.
- — Septumdefekt 795.
- , Klappenfehler 265.
- , Kommunikation, arteriovenöse 795.
- krankheiten, Keimdrüsenhormone 199.
- —, Serum, Oberflächenspannung 632.
- —, Sexualhormone 201.
- , Mitralinsuffizienz 806.
- , Mitralstenose, Ekg. 794, 806.
- , Muskel, Elektrizität 223.
- , Muskelerkrankungen 265.
- muskelglykogen, Thy-mushormon 183.
- muskelinsuffizienz, Myokard-Krise 417.
- , Muskel, Myolyse, Diphtherie 680.
- —, Keimdrüsenhormone 188.
- , Myokardschäden, Sexualhormone 201.
- Herz, Myokardschäden, Ekg., Initialkomplex 727, 735.
- , Pararhythmie 749.
- , pathologische Anatomie, Elektrizität 222.
- , Pulmonalstenose 797.
- , Reizablauf, Störungen, Elektrizität 253.
- , Reizbildung, Störungen, Ekg. 744.
- , Reizleitungsstörungen 759.
- , Reizleitungssystem, Elektrizität 221.
- , Rhythmusstörungen, Elektrizität 229.
- , Schenkelblock-Ekg. 767.
- , Septumdefekt 762.
- , Sinusarrhythmie 747.
- , Sinusbradykardie 746.
- , Sinustachykardie 744.
- , Spasmophilie 287.
- , Stillstand, Elektrizität 229.
- störungen, Pentdyopent 66.
- , Sympathicuserregung, Ekg. 730.
- , Tachykardie, paroxysmale 754.
- tod, elektrischer 223, 230, 234.
- —, plötzlicher, Säugling 745.
- , Triasfehlbildung 798.
- , Tricuspidalatriesie und Hypoplasie 798.
- , vagovagale Reflexe 764.
- , Vaguserregung, Ekg. 730.
- , Verzweigungsblock - Ekg. 768.
- , Vorhofflattern, paroxysmale 754, 756.
- , Vorhofflimmern 754, 756.
- — und -flattern 251.
- , Vorhofsasynchronie 766.
- Hirn s. a. Gehirn.
- Hirndruck, Herz 744.
- , Steigerung, Herzfrequenz 746.
- Hirnnerven, Beriberi 346.
- , diphtherische Lähmung 661.
- Hirntumoren, Liquor, Oberflächenspannung 619.
- Hirsch, Blut, Katalase, Zerstörung 21.

- Histiocyten 520, 529.  
 Histiocytomatosen 540.  
 Histiomonocyten 536.  
 Hochdruck, arterieller, Sexualhormone 196.  
 —, Klimakterium 169.  
 Hochwuchs, hypophysärer, Skelet 202.  
 Hodengewebe, Transplantation, Geschichte 149.  
 Hodenhormone 151.  
 Hoden, Keimdrüsenhormone 167.  
 —, Verlust, Hormongabe 158.  
 Höhenklima, Erythrocyten 100.  
 Hormone, glandotrope 165.  
 Hühnerblut, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 21.  
 Huhn, Blut, Katalase, Zerstörung 21.  
 Hund, Elektrizität 225.  
 —, Katalase, Zerstörung 21.  
 Hungerödem 357.  
 Hustenreiz, Kehlkopf 662.  
 Hydrocephalus internus, Herz, Extrasystolen 753.  
 Hydroperoxyd, Bildung im Organismus 30.  
 —, Blutfarbstoff 7, 19.  
 — —, Abspaltungsprodukte 36.  
 —, Blutkatalase 69.  
 —, Blutstoffwechsel 55.  
 —, Blutzerersetzung 20.  
 —, Fermenthämmin 26.  
 —, Hämine 12.  
 —, Hämoglobin 12, 68.  
 —, Indicator, Pentdyopent 28.  
 — und Katalase 18.  
 —, Milchsäurebakterien 31.  
 — und Oxydation, biologische 28.  
 —, Pneumokokken 30.  
 Hydrops congenitus universalis 72, 78, 80, 87, 118.  
 — — —, Blutbild 123.  
 — — —, Glykogenstoffwechsel 126.  
 — — —, Hormone 134.  
 — — —, Klinik 122.  
 — — — ohne Erythroblastämie 124.  
 — — —, pathologische Anatomie 123.  
 — — — Therapie 137.  
 Hypertension, Liquor, Oberflächenspannung 618.  
 —, Serum, Oberflächenspannung 635.  
 Hyperthyreoidismus, Vitamin B<sub>1</sub> 364.  
 Hyperthyreose, Ekg. 733.  
 —, Herz 744.  
 Hypertonie, Hormonbehandlung 197.  
 Hypoparathyreoidismus 779.  
 Hypophyse, Follikelhormon 150.  
 — und Keimdrüsenstoffe 163.  
 — und Sexualhormone 154.  
 —, Stillbene 169.  
 Hysterie und Beriberi 358.  
 Icterus, catarrhalis, Serum-eisenspiegel 502.  
 — -Erkrankungen, Serum-eisenspiegel 502.  
 —, Formen, Blutfarbstoff-derivate 60.  
 —, hämolytischer, Neugeborenen 92.  
 — —, Reticulumzellen 537.  
 — —, Serumeisenbestimmung 484.  
 —, infektiös-toxischer, Neugeborenen 92.  
 —, Pentdyopent 13, 64.  
 —, Plasmazellen 557.  
 —, Propentdyopent 51.  
 — neonatorum 779.  
 — — gravis 72, 78, 91, 103.  
 — — —, Blutbild 105, 107.  
 — — —, Familiarität 81, 85, 103.  
 — — —, Kernikterus 112.  
 — — —, klinisches Bild 106.  
 — — — ohne Erythroblastämie 109.  
 — — —, pathologische Anatomie 108.  
 — —, physiologischer 91.  
 — — —, Entstehung 102.  
 — — —, Hämolysen 96, 100.  
 — — —, klinisches Bild 92.  
 — — —, Sauerstoffversorgung 97.  
 — — —, Wasserverlust 101.  
 Indol, Leukämie 380.  
 — —, Vergiftung 444.  
 Infektanämie 416.  
 Infekte, Serumeisenspiegel 469.  
 Infektion, Antikörperbildung, Knochenmark 529.  
 —, Fibrinogen 549.  
 —, Kernikterus 117.  
 —, Knochenmark 432.  
 —, Pentdyopent 65.  
 —, Phagocytose 536.  
 —, RES. 432.  
 Infektionskrankheiten, Beriberi 353.  
 Influenzabacillen, Züchtung 6.  
 Insulin, Hydrops congenitus universalis 124.  
 Interrenalismus 170.  
 Ischuria paradoxä, Beriberi 347.  
 Isoagglutination, Geburt 96.  
 Isoelektrischer Punkt, Oberflächenspannung 586.  
 Jacksch-Hayemsche Anämie 78.  
 Jahreszeit, Einfluß, Hormone 184.  
 Jecor uterinum 96.  
 Jensen-Sarkom, Serum, Oberflächenspannung 655.  
 Kaffee, Herz 744.  
 Kala-Azar 360.  
 Kalkspiegel, Blut, Rachitis 286.  
 — —, Tetanie 288.  
 Kalkstoffwechsel, Schwangerschaft 178.  
 Kaninchen, Katalase, Zerstörung 21.  
 Kaolin, Katalase-Adsorption 24.  
 Kapaun, Kamm-Test 157.  
 Kartoffel, Vitamin B<sub>1</sub> 365.  
 Kastratenfettsucht 184.  
 Kastration, Blutbild 190.  
 —, Cholesterinstoffwechsel 187.  
 —, Diathermie 195.  
 —, Folgen 151.  
 —, Follikel 176.  
 —, Hormonausscheidung 173.  
 — und Hypophyse 164.  
 —, Niere 199.  
 —, Osteomalacie 178.  
 —, Pankreas, Inselorgan 180.  
 Katalase, Abtrennung in Nieren 43.  
 — — —, Nachweis 46.  
 —, Adsorption 24.

- Katalase, Bakterien 31.  
 —, Blutabbau 68.  
 —, Blutfarbstoff 12.  
 —, Blutschutzferment 17.  
 —, Blutstoffwechsel 55.  
 —, Einheitlichkeit 20.  
 —, Hemmung 69.  
 — — durch Cyanid und Temperatur 41.  
 —-Index 18.  
 —, isolierte, Zerstörung durch  $H_2O_2$  24.  
 —-komplex, Spaltung 68.  
 —, Komponenten 19.  
 — und Oxydation, biologische 29.  
 —, Tierarten 20.  
 —, Titration 24.  
 —, Zerstörung durch  $H_2O_2$  21.  
 —, Zerstörungstemperatur 25.  
 Katze, Katalase, Zerstörung 21.  
 Kehlkopf, Nerven, Diphtherie 662.  
 Keimdrüsen, Sesamöl 168.  
 Keimdrüsenstoffe, Blutorgan 188.  
 —, Epithelkörper 178.  
 —, Kreislauforgane 192.  
 —, Lebensfunktion 206.  
 —, Magen-Darmerkrankungen 204.  
 —, Nebenniere 170.  
 —, Pankreas, Inselorgan 179.  
 —, Schilddrüse 175.  
 —, Skelettsystem 202.  
 —, Standardisierung 155.  
 —, Stoffwechsel 183.  
 —, Thymus 181.  
 —, Wirkungen, nichtsexualspezifische 138.  
 — — —, Literatur 138.  
 — — —, Durchblutung, periphere 161.  
 Kerasin 546.  
 Kernikterus, Anatomie 115.  
 —, Entstehung 117.  
 — und Infektion 117.  
 —, Klinik 113.  
 —, Neugeborenen 112.  
 Kernstrangfaserbündel, Nerven, Beriberi 350.  
 Ketohydro-oxy-oestrin 156.  
 Kind, Elektrokardiographie s. a. Ekg. 688.  
 —, Ekg. 800.  
 Kleinkind-Ekg., Frequenz 739.  
 — —, PQ-Zeit 718.  
 — —, QRS-Gruppe 720, 730.  
 — —, Typ 723.  
 — —, Reizbildungsstörungen 744.  
 — —, Reizleitungsstörungen 759.  
 — —, Tachykardie, paroxysmale 755.  
 — —, Vorhofflimmern und -flattern 757.  
 Klimakterium, Diabetes, Hormonbehandlung 180.  
 —, Gelenkerkrankungen 202.  
 —, Hochdruck 197.  
 —, Hormon-Aufbaudosis 158.  
 —, Hormon-Ausscheidung 169.  
 —, Krankheiten 169.  
 Knochenmark, Albumin, Gehalt 551.  
 —, aregeneratorische Zustände 396.  
 —, Ausreifungshemmung 399.  
 —, Ausstriche, Plasmazellen 555.  
 —-bankrott 419.  
 —, Bau, anatomischer 520.  
 —, Beriberi 338.  
 —, Blutbildung und Eiweißgenese 552.  
 —, Capillargebiet 530.  
 —, Eiweißgehalt 551.  
 —-elemente, Anlage 527.  
 — —, Übertritt in Blutbahn 530.  
 —, Endothelzellen 525.  
 —, Fettzellen 524.  
 — —, Physiologie 531.  
 —, Fibrinogen, Gehalt 551.  
 —, Fibrinopenie 549.  
 —, Gerüstzellen 520.  
 —, Globulin, Gehalt 551.  
 —, Hyperplasie, Anämie, aplastische 400.  
 — —, kompensatorische, frustrane 440.  
 —, Icterus neonatorum gravis 109, 111.  
 — und Infektion 432.  
 —, Insuffizienz, aplastische 397, 418.  
 — — — und akute Leukämie 443.  
 — — —, Anämie 491.  
 Knochenmark, Insuffizienz, aplastische, Begriff 403.  
 — — —, Differentialdiagnose 427.  
 — — und Leukämie 437.  
 — —, Typen 399.  
 —, Intoxikationen, chronische 538.  
 — und Konstitution 398.  
 —, Krise, anaphylaktische 403.  
 —, Leberleiden, chronische 431.  
 —, Lebertherapie 479.  
 —, Markzellen, freie 520.  
 —, Myelomzellen, Eiweißbildung 552.  
 —, Neugeborenenanämie 89.  
 —, Ovar-Wirkstoffe 190.  
 —, Plasmazellen 524.  
 — —, Bedeutung 508.  
 — —, Vermehrung 563.  
 —, Funktion 521.  
 —, Reizung, Eisen 454.  
 —, Reticuloendothelien, Antikörperbildung 529.  
 — —, Bedeutung 508.  
 —-reticulum, Unterteilung 522.  
 —, Schäden, Serumeiweiß 549.  
 —, Storpor 401.  
 —, Störungen, aplastische 400.  
 —-zellen, Ausreifungshemmung 436.  
 — —, Wucherungen s. a. Myelome 559.  
 Knochen, Porphyrine 59.  
 Kochblutagar 6.  
 Kochsalzlösung, physiologische, Oberflächenspannung 581.  
 Kohlehydratstoffwechsel, Beriberi 341, 357.  
 —, Keimdrüsenhormone 181, 184.  
 —, Nebenniere 173.  
 Kolloidale Lösungen, Oberflächenspannung, Messung 572, 575, 580, 582.  
 Kopf, Durchströmung, Elektrizität 222.  
 Körnchenzellen, Nerven, Diphtherie 673.  
 Körperwiderstand, Elektrizität 217.

- Kost und Hormonwirkung 159.
- Kot, Porphyrine 58.
- Kraniotabes 283.
- Kreatinin 17.
- , Stoffwechsel, Keimdrüsenstoffe 185.
- Kreatinurie 173, 186.
- Krebs s. a. Neoplasma.
- , erzeugende Substanzen, Serum, Oberflächenspannung 652.
- Kreislauf, Beriberi 327.
- , Herztod, Elektrizität 223.
- , Organe, Keimdrüsenhormone 192.
- , Reaktion, orthostatische 743.
- system, Elektrizität 224, 242.
- Kulimahlzeit, Zusammensetzung 352.
- Kupfer, Diphtherie 473.
- Kupfersche Sternzellen 393.
- Kyphoskoliose, Herz 767.
- Lactoflavin, Oberflächenspannung 603, 605.
- Landreis 352.
- Larynx s. Kehlkopf.
- Lävokardiogramm 720.
- Leberatrophie, akute, gelbe, Plasmazellen 557.
- — —, Propentdyopent 64.
- Leber und Bilirubin 14.
- , Blutbildung 133.
- , Cirrhose 549.
- —, HANOT, Propentdyopent 51.
- —, Plasmazellen 557.
- —, Serum, Oberflächenspannung 653.
- , Eisengehalt 460.
- —, Hämochromatose 487.
- —, Magensaftverdauung 463.
- , Eiweißbildung 548.
- , Erkrankungen, Serum, Oberflächenspannung 631.
- —, Vitamin B<sub>1</sub> 364.
- , Funktion, Neugeborenen 95.
- , Funktionsprobe, Fibrinogen 549.
- , Icterus neonatorum gravis 108.
- katalase, Spaltung 27.
- Leberläppchen, Reticuloendothelien 520.
- leiden, chronische, Knochenmark 431.
- , Leukämie 379.
- , Plasmazellen, Myelom 562.
- , Präparate, Prüfung, Serum-eisenbestimmung 476.
- , Prophylaxe bei fetalen Erythroblastenkrankheiten 135.
- , Rachitis 282.
- , refraktäre Anämie 406.
- , Schädigungen, Propentdyopent 66.
- , Serumeisenspiegel 502.
- , Sexualhormon-Zerstörung 159.
- , Therapie, Knochenmark 479.
- —, Perniciosa 407, 476.
- Lecithin, Oberflächenspannung 583.
- —, Na-Oleat 597.
- —,  $p_H$  588.
- —, Temperatur 601.
- —, Vitamin B<sub>1</sub> 604.
- —, Vitamin B<sub>2</sub> 605.
- —, Vitamin C 605.
- Lecitholyse, Nerven, Diphtherie 675, 680.
- Leishmania, Nachweis im Sternalmark 530.
- Leukämie, akute 367.
- — und Anämie, aplastische 367.
- — und aplastische Knochenmarksinsuffizienz 443.
- —, chronische 438.
- —, Differentialdiagnose 427.
- —, Leukoerythroblastose 387.
- —, Leukopenie und aplastische Anämie 418.
- — mit leukopenischem oder anämischem Vorstadium 426.
- —, Lymphocytose, atypische 381.
- —, Lymphogranulomatose 382.
- —, Pathogenese 395.
- —, Schrifttum 367.
- —, Tuberkulose 382.
- , aleukämische, akute, Diagnose 421.
- Leukämie, aleukämische, Begriff 395.
- , Auerstäbchen 430.
- , Diagnose 421.
- formen, primär-chronisch 380. [siehe 438.
- , Indol 380. [siehe 438.
- , Indolvergiftung 444:
- und Knochenmarksinsuffizienz 437.
- , lymphatische 390.
- —, akute 419.
- , monocytäre 390.
- , myeloische 379, 390.
- , plasmacelluläre 559.
- , Polyphyletismus 433.
- , Sarkome 435.
- , Serumeisenspiegel 488.
- , Tumor 437.
- — blutbildender Organe 379.
- , Zellen, Stoffwechsel 383.
- Leukocyten, Eisenresorption 460.
- , Entwicklung 384.
- , Veränderungen, toxische 385.
- Leukoerythroblastose 387.
- Leukopenie, Leukämie, akute 418.
- Leukosarkomatose 382.
- Leukosarkose 387.
- Leukosen, präblastomatöser Zustand 435.
- Linol-Rhizinol-Säuregemisch, Oberflächenspannung 594.
- Lipoidantigen, Diphtherie 687.
- Lipoide, Blut, Pufferungswirkung 647.
- und Diphtherietoxin 686.
- , Oberflächenspannung 588.
- , Zelle, Funktion 570.
- Lipoidosen 546.
- Liquor, Arteriosklerose der Hirngefäße 617.
- , blutiger, Oberflächenspannung 613.
- , Carcinom 620.
- , Diphtherie 666.
- , Hirntumoren 619.
- , Hypertension 618.
- , Ikterus 117.
- , Lues des ZNS. 615.
- , lumbaler, Oberflächenspannung 609.
- , Meningitis 614.

- Liquor, Moribunder 613.  
 —, Oberflächenspannung 565, 585, 609, 611.  
 — —, Temperatur 599.  
 — nach Punktion 614.  
 —, Tabes dorsalis 617.  
 —, Ventrikel- 610.  
 —, xanthochromer 613.  
 —, zisternaler 610, 620.  
 Lithioncarmin, Ablagerung 519.  
 Lösungen, reine, Oberflächenspannung 579.  
 Löwe, Blut, Katalase, Zerstörung 21.  
 Lues, Beriberi 358.  
 —, Herz, Reizleitungsstörungen 760.  
 —, Serum, Oberflächenspannung 634.  
 —, ZNS., Liquor, Oberflächenspannung 615.  
 Lunge, Beriberi 336.  
 Lungencarcinome, primäre 380.  
 Lungenentzündungen, Serum, Oberflächenspannung 630.  
 Lungenschumpfung, Herz 767.  
 Lungentuberkulose, Plasmazellen 557.  
 Lungentumoren, Serumeisenspiegel 467.  
 Lupine, Farbstoff, gelber 17.  
 Luteinisierungshormon 165.  
 Lymphadenitis, Serum, Oberflächenspannung 629.  
 Lymphadenose, aleukämische 388.  
 Lymphdrüsen, Eisengehalt, Hämochromatose 487.  
 Lymphgefäße, Endothelien 520.  
 Lymphknoten, Plasmazellen 548.  
 —, Reticulumzellen 520.  
 Lymphocyten, Monocyten 386.  
 —, oxydasepositive 391.  
 —, Thymushormon 183.  
 Lymphogranulom, atypisches 388.  
 —, Reticulosen 542.  
 Lymphogranulomatose 183, 382, 540.  
 —, Plasmazellen 557.  
 Lymphogranulomatose, Reticulumzellen 431.  
 Lymphoreticulosen 390.  
 Lymphosarkom 388.  
 Lymphsinus, Reticuloendothelien 520.  
 Magenbeschwerden, Beriberi 337.  
 Magencarcinom, Serumeisenspiegel 468.  
 —, Vitamin B<sub>1</sub> 364.  
 Magen-Darmerkrankungen, Keimdrüsenhormone 204  
 Magenkrankheiten, Serum, Oberflächenspannung 632.  
 Magensaft, Sekretion, Störung 457.  
 Magnesiumsulfat, Ekg. 735.  
 Makroblasten 406.  
 Makrophagen 519.  
 Malaria, Beriberi 347.  
 —, Monocytose 432.  
 —, Pentdyopent 66.  
 — plasmodien, Sternalmark 530.  
 —, Serumeisen 471.  
 Mann, Serumeisenspiegel 465.  
 Masern, Beriberi 347.  
 —, Serumeisen 470.  
 Mastzellen 520.  
 Medulla oblongata, Diphtherie 674.  
 Meerschwein, Katalase, Zerstörung 21.  
 Megaloblasten, Perniciosaspezifität 406.  
 Meistagminreaktion 593.  
 Melaena 132.  
 Meningitis epidemica, Ekg. 830.  
 —, Liquor, Oberflächenspannung 614.  
 —, Serum, Oberflächenspannung 629.  
 Menschenblut, Bakterien 8.  
 —, Katalase, Zerstörung 21.  
 Menstruation, Blutbild 191.  
 Mesenchym, aktives, formative Reize 432.  
 — —, Monocyten 392.  
 Mesobilirubin, Luftoxydation 51.  
 —, Pentdyopent 17.  
 Mesobilirubinogen 14.  
 Mesoporphyrin 17.  
 Metall, Antitoxin 473.  
 Methämoglobin 42.  
 —, Blutfarbstoffabbau 57.  
 Methyläthylmaleinimid 17.  
 Methylchlorophyllid 17.  
 Methylenblau, Niere 49.  
 Methylglyoxal, Beriberi 357.  
 Mikromyeloblastenleukämie 419.  
 Milchsäurebakterien, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Bildung 31.  
 Milz, Eisen 473.  
 —, Entfernung, hämolytischer Ikterus 486.  
 —, Kapselblutungen 393.  
 —, Leukämie 379.  
 —, Plasmazellen, Myelom 562.  
 — -pulpa, Reticulumzellen 520.  
 —, Uferzellen 393.  
 Mitralkstenose, Ekg. 794.  
 Monoblasten 383, 535.  
 Monoblastom, malignes 389.  
 Monocyten, Ableitung 533.  
 —, Entstehung 383.  
 —, farbstoffspeichernde 520.  
 — -leukämie 541.  
 — -leukose 388.  
 —, lymphatische 536.  
 —, pathologische 392.  
 —, Entstehung 386.  
 — -formen, reife und unreife 385.  
 — -leukämie, Auffassung 439.  
 — — und Reticuloendotheliosen 383.  
 Monocyten, Malaria 432.  
 Monomakrophagen, Herkunft 535.  
 Mononucleosis infectiosa 536.  
 Morgagni-Adams-Stokesscher Symptomenkomplex 764.  
 Motorik, Beriberi 345.  
 Mufflon, Katalase, Zerstörung 21.  
 Muscarin, Herz 746.  
 Musculus aryaenoidei, Diphtherie 662.  
 — ciliaris, Diphtherie 661.  
 — cricoarytaenoidei laterales, Diphtherie 662.  
 — levator veli palatini, Diphtherie 662.  
 — sphincter pupillae, Diphtherie 661.  
 — thyreoarytaenoidei, Diphtherie 662.

- Muskeldystrophie, Propentdyopent 13.  
Muskel, Elektrizität 225.  
Muskelarbstoff s. Myoglobin 12.  
Muskulatur, Beriberi 346.  
—, Tätigkeit, Beriberi 354.  
Myeloblasten 535.  
—, Entwicklung 384.  
—, Protoplasmareifung 384.  
Myeloblastenleukämie 378, 385.  
—, Abgrenzung 439.  
—, Abtrennung 394.  
—, Diagnose 428.  
—, Markreaktion 433.  
—, monocytoide 541.  
—, Serumeisen 438.  
Myelocyt, Protoplasma 385.  
Myeloidleukose 388.  
Myeloische Reaktion und Myelose 433.  
Myeloisches Parenchym 521.  
Myelomatosis, leukämische Myelome 559. [562.  
—, multiple 560.  
—, Reticulumzellen 431.  
Myelose, akute, Diagnose 425.  
— — und myeloische Reaktion 433.  
—, funikuläre und Anämie 478.  
Myobilin 13.  
Myoglobin, Propentdyopent 12.  
Myolysis cordis diphtherica 680.  
Nabelschnurblut, Bilirubin-gehalt 93.  
—, Hämolyse 101.  
Natrium-Oleat, Hämolyse 651.  
—, monomolekulare Schicht 592.  
Natriumsilicat, Blut 8.  
Nebenniere, Histologie 172.  
—, Keimdrüsenstoffe 170.  
—, Klimakterium 169.  
—, Rinde 170.  
—, Rinde und Sexualhormone 154.  
—, Schwangerschaft 173.  
—, Tumoren 171.  
Neoergosterin 154.  
Neoplasma, Reticulumzellen 539.  
Neoplasma, Serum, Oberflächenspannung 636.  
Neoxanthobilirubinsäure, Pentdyopent 17.  
Nephritis, Bradykardie 746.  
—, Ekg. 811.  
—, Serum, Oberflächenspannung 633.  
Nephrose, Serum, Oberflächenspannung 633.  
Nerven, Faser, Beriberi 356.  
—-gewebe, Beriberi 350.  
—, Lecitholyse 675, 680.  
—-leiden, organische, Serum, Oberflächenspannung 633.  
—, motorische, Diphtherie 665.  
—, periphere, Diphtherie 674.  
—, Schädigung durch Diphtherie s. Diphtherie.  
—, sensible, Diphtherie 665.  
—-system, Beriberi 343.  
—, Vitamin B<sub>1</sub> und Acetylcholin 356.  
Nervus facialis, Diphtherie 662.  
— laryngeus inferior, Diphtherie 662, 666.  
— — superior, Diphtherie 662.  
— phrenicus, Diphtherie 663.  
— sympathicus, Diphtherie 663.  
— vagus, Diphtherie 662.  
Neugeborenenanämie 80.  
—, aregeneratorische Form 86.  
—, Blutbild 82.  
—, Ecklin-Typus 85.  
—, Entstehung 91.  
—, erythroblastische Form 88.  
—, Knochenmark 89.  
—, kongenitale 89.  
—, Süsstrunk-Typus 86.  
Neugeborene, D-Vitamin-Stoß 297.  
—, Ekg. 778.  
— —, PQ-Zeit 718.  
— —, Frequenz 739.  
— —, Geburtstrauma, intrakranielle Blutungen 780.  
— —, QRS-Gruppe 720, 730.  
— —, Typ 723.  
—, Kernikterus 112.  
—, Kreislaufschwäche, transitorische 777.  
Neugeborene, Reizbildungsstörungen 744.  
—, Reizleitungsstörungen 759.  
—, Spasmophilie 779.  
—, Tachykardie, paroxysmale 755.  
—, Tetanie 779.  
Neurofibromatose 380.  
Neutralrot - Janusgrün - Färbung 385.  
Niemann-Pick, Speicherungsreticulose 542, 546.  
Nieren, Beriberi 339.  
—, Eisenausscheidung 459.  
—, Erkrankungen, Plasmazellen 558.  
—, Fermenthämoglobin 28.  
—, Gallenfarbstoffe 63.  
—, Katalase 19.  
—, Katalaseabtrennung 43.  
—, Katalasezerstörung, Nachweis 47.  
—, Kostschemen, Vitamin B<sub>1</sub> 364.  
—, künstliche 48.  
—, Parenchym und Oxydation 48.  
—, Rachitis 282.  
—, Sauerstofforte 49.  
—, Sexualhormone 199.  
Nilblausulfat, Vitalfärbung 523.  
Normosal, Oberflächenspannung 581.  
Oberflächenspannung, Albumin 581, 587.  
—, Cholesterin 589.  
—, Eiweißfraktionen, Serum 586.  
—, Gelatine 584.  
—, Globulin 582, 587.  
—, Kochsalzlösung, physiologische 581.  
—, Lecithin 583, 586, 589.  
—, Lipide 588.  
—, Liquor 611.  
—, Lösungen, kolloidale 580.  
— —, reine 579.  
—, mechanische Beeinflussung 602.  
—, Meiostragminreaktion 594.  
—, Messung, Methodik 575.  
—, Phasengleichgewicht 572.  
—, Serum 625.  
— — und Liquor 565.

- Oberflächenspannung, Serum, monomolekulare Schicht 591.  
 — —, Zeitkurven und Belastung 642.  
 —, Temperatur, Einfluß 598.  
 —, Theorie 572.  
 —, Vitamine 602.  
 —, Wasser 578, 581.  
 Oberflächenwellen 575.  
 Oedem, Beriberi 351.  
 Oestradiol 152, 176.  
 — -glykosid 200.  
 — -monobenzoat, Standard 156.  
 Oestriol 152.  
 Oestron 152, 176.  
 —, Standard 156.  
 Okklusionsikterus, Pentdyopent 65.  
 Orang-Utan, Katalase, Zerstörung 21.  
 Osteomalacie, Kastration 178.  
 —, Rachitis 281.  
 Ostitis fibrosa generalisata 202.  
 Ovalbumin, monomolekulare Schicht 592.  
 Ovar, Follikelhormone 161, 176.  
 —, Keimdrüsenhormone 166.  
 Oxalsäure, Ekg. 735.  
 Oxydation, biologische 28.  
 Oxydationsfermente 19.  
 Oxydationssteigerungen durch Hämineisen und Peroxydase 31.  
 Oxyppyrrrole 17.  
 —, Hämoglobinurie 44.  
 Oxyhämoglobin, Bakterien 7.  
  
**Paladino-Kentsches Bündel** 770.  
 Panhämocytophthise 397.  
 —, Begriff 440.  
 Panhämophthise 397.  
 Pankreas, Eisengehalt, Hämochromatose 487.  
 —, Hydrops congenitus universalis 124.  
 —, Inselorgan, Keimdrüsenstoffe 179.  
 Panmyeloparesen 419.  
 Panmyelopathie, Plasmazellen 558.  
 Panmyelophthise 377, 397.  
 —, Begriff 440.  
  
 Panzerherz, Propentdyopent 64.  
 Paraffinarbeiter, Krebs 380.  
 Paralyse, Liquor, Oberflächenspannung 609.  
 Parametritis, Serum, Oberflächenspannung 629.  
 Paramyeloblastenleukämie 385, 419.  
 —, monocytoide 394.  
 Pararhythmie 749.  
 Parästhesie, Diphtherie 665.  
 Parathormon 178.  
 Pentdyopent 1.  
 —, Absorptionsmessung 10.  
 —, Bedeutung für Blutfarbstoffaufbau 53.  
 —, Bezeichnung 8.  
 —, Bilirubin 15.  
 —, Blutbild 54.  
 —, Chemie 8.  
 —, Darstellung 8.  
 — — aus Bilirubin 13.  
 — — aus Hämin 9.  
 — — aus Pyrrolabkömmlingen 16.  
 —, Eigenschaften, chemische 9.  
 —, Gallenfarbstoffe 11.  
 —, Grundversuche 6.  
 —, Hämoglobinurie 47.  
 —, Harn 13.  
 —, Indicator für  $H_2O_2$  28.  
 —, Krankheiten 64.  
 —, Literatur 2.  
 —, Nachweis 9.  
 —, Na-Salz 11.  
 —, Pro- 12.  
 —, Reaktion, Wesen 11.  
 —, Redoxsystem 51.  
 —, Spektrum 8, 9.  
 —, Struktur, chemische 71.  
 —, Urobilin 15.  
 —, Vorstufe, Darstellung 8.  
 —, Zusammenfassung 68.  
 Pepton 17.  
 Periarthritis destruens endocrina 203.  
 —, Ekg. 808.  
 Pernaemyl forte 476.  
 Peroxydase 19.  
 —ferment, Cyanidvergiftung 42.  
 —, Oxydationssteigerung 31.  
 Pertussiseklampsie, Ekg. 736.  
 Petrifarbstoff 16. [536.  
 Pfeiffersches Drüsenfieber, Plasmazellen 548.  
 Pferd, Blutgruppen 97.  
 —, Icterus neonatorum 97.  
 —, Katalase, Zerstörung 21.  
 Phagocytose 536.  
 Phasengleichgewicht 572.  
 Phenanthren-Derivate, Hormonwirkung 155.  
 o-Phenanthrolin, Eisen, Bestimmung im Blutserum 452.  
 Phenylhydrazin, Vergiftung 548.  
 Phosphatstauung 285, 308.  
 Phosphor, Vergiftung 548.  
 Phyllohämin, Pentdyopent 16.  
 Phylloporphyrin 17.  
 Physostigmin, Herz 746.  
 —, Vaguszentrum 760.  
 Picketsche Cirrhose, Pentdyopent 15.  
 Pigmente, Eisen 487.  
 Pilzvergiftung 44.  
 Placenta, Bilirubinbildung 96  
 —, Hormonbildung 173.  
 —, Hydrops congenitus universalis 134.  
 Plasmacelluläre Leukämien 559.  
 — Reaktion, Beurteilung 557.  
 Plasma, Eiweißkörper, Bildung 549.  
 — —, Schwankungen 555.  
 Plasmazellen 524.  
 —, Einheitlichkeit 560.  
 —, Eiweißkörper, pathologische 564.  
 —, Färbbarkeit 555.  
 —, Größe 555.  
 —, Leukämie 562.  
 —, Myelome 559.  
 —, Physiologie 547.  
 —, Reaktionen 554.  
 Plasmoblasten 548.  
 Plasmocytom 561.  
 Plasmocytose, leukämische 563.  
 Pneumokokken,  $H_2O_2$ -Bildung 30.  
 —, Kochblutagar 6.  
 Pneumonie s. a. Lungenentzündung.  
 —, Beriberi 347.  
 —, croupöse 384.  
 — —, Plasmazellen 557.

- Pneumonie, Ekg. 788.  
 —, Fibrinogen 549.  
 —, Herz 749.  
 — — -Frequenz 744.  
 —, Pentdyopent 65.  
 Poliomyelitis, Diff. Diphtherie 670.  
 Polyarthritus rheumatica, Plasmazellen 557.  
 — sicca endocrina 203.  
 Polycythaemia vera, Serum-eisen 488.  
 Polyneuritis diphtherica s. a. Diphtherie 671.  
 —, Diphtherie 659.  
 —, diphtherische Lähmungen 667.  
 —, Typus Guillain-Barré 667.  
 Promyelocytenleukämie, atypische 541.  
 Polycythämie 170.  
 Porphyrie, kongenitale 59.  
 Porphyrinämie, kongenitale 17.  
 Porphyrine 17.  
 —, Blutfarbstoffabbau 58.  
 Progesteron 152.  
 —, Wirkung 154.  
 Progynon B oleosum 161.  
 —, I.BE. und mg 163.  
 —, Schilddrüse 176.  
 Prolan A 165.  
 — B 165.  
 Proleukoblastosen 394, 439.  
 Promonocyten 383.  
 Promyelocyten, Granulation, azurophile 384.  
 Propentdyopent, Bedeutung, physiologische 51.  
 —, Blutspiegel 64.  
 —, Blutstoffwechsel 55.  
 —, Darstellung aus Hämin 53.  
 — — —, Myoglobin 12.  
 —, Eisenkatalysator 34.  
 —, Entstehung 12.  
 —, Hämin + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 53.  
 —, Hämoglobin, Autokatalyse 32.  
 —, Ikterus 51.  
 —, Krankheiten 64.  
 —, Nachweis in Blut und Harn 63.  
 —, Oxydation aus Bilirubinen 50, 51.  
 —, Redoxsystem 51.  
 —, Vorkommen; natürliches 63.  
 Prostata, Keimdrüsenhormone 165.  
 Proteine, Oberflächenspannung 586.  
 Protohämin 19.  
 Protoplasmabasophilie 384.  
 Protoporphyryn 17, 59.  
 Psyche, Diphtherie 666.  
 Pulmonalstenose, Ekg. 797.  
 Purpura 390.  
 —, thrombopenische 189.  
 Pylorospasmus, Ekg. 736, 787.  
 Pyridin-Verdoparahämatin 37.  
 Pyriferr, Serumeisen 471.  
 Pyrrohämin, Pentdyopent 16.  
 Pyrroketone 17.  
 Pyrrole 17.  
 Pyrrolabkömmlinge, Pentdyopentreaktion 11.  
 Pyrrolblau, Ablagerung 519.  
 Pyrrolfarbstoffe, Pentdyopent 16.  
 Pyromethene 17.  
 —, Pentdyopent 17.  
 Quinckesches Ödem 200.  
 Rachendiphtherie, Ekg. 817.  
 Rachitis, Ekg. 736, 781.  
 —, floride 281.  
 — —, primäre, D-Vitamin-Stoß 283.  
 —, Heilkrise 288.  
 —, hepatogene 282.  
 —, intestinogene 282.  
 —, peracta 281.  
 —, Prophylaxe, D-Vitamin-Stoß 295.  
 —, renale 282.  
 —, Schutzstoff 278.  
 —, sekundäre 282.  
 — —, D-Vitamin-Stoß 291.  
 — tarda 281.  
 —, Tetanie 280.  
 Radialislähmung, einseitige 362.  
 Radiumbestrahlung, Reticulumzellen 537.  
 Ratte, Katalase, Zerstörung 21.  
 Raynaudsche Gangrän, Sexualhormone 200.  
 Recurrenslähmung, Beriberi 336.  
 Redoxsysteme, Tierarten 26.  
 Reflexe, Beriberi 346.  
 Rehbock, Katalase, Zerstörung 21.  
 Reisländer Beriberi 321.  
 Reis, polierter 352.  
 —, roter 361.  
 Rekonvaleszentenarrhythmie 741.  
 Renntier, Katalase, Zerstörung 21.  
 Reticulocyten, Anämie 476.  
 —, Icterus neonatorum gravis 105.  
 — -krise 483.  
 Reticuloendothel, Blutbildung 431.  
 —, Eisen, Abwehrfunktion 473.  
 —, Infektion 432.  
 Reticulo-endotheliales System, Begriff 519.  
 — —, Bedeutung 508.  
 — —, Hyperplasie 536.  
 — —, Reizung 533.  
 — —, Serumeisen 470.  
 Reticuloendotheliose 388, 540, 544.  
 —, Blutelemente 439.  
 —, Einteilung 390.  
 — und Monocytenleukämie 383.  
 Reticulo-Lympho-Leukosarkose 391.  
 Reticulosen 540, 544.  
 —, aleukämische 388.  
 —, blastomatöse 542.  
 —, dysplastische 542.  
 —, Einteilung 390.  
 —, kombinierte 390.  
 —, reine 390.  
 Reticulumzelle, Arten, Unterscheidung 522.  
 —, Hyperplasie 540.  
 —, lymphoide, große 524.  
 — —, kleine 523.  
 — —, Vermehrung 538.  
 —, phagocytierende 522, 523.  
 — —, Reaktionen 536.  
 —, Physiologie 529.  
 —, pigmentspeichernde 539.  
 —, plasmacelluläre 522.  
 —, Reaktionen 536.  
 —, Sarkome 543.  
 —, Speicherkrankheiten 545.  
 —, Tumoren 540.  
 —, Tuschespeicherung 532.  
 Retothelsarkome 543.

- Rheumatismus, Ekg. 800.  
 Rind, Blut, Katalase, Zerstörung 21.  
 Rongalitweißmethode von UNNA 49.  
 Röntgenbestrahlung, Reticulumzellen 537.  
 Röntgencarcinom 380.  
 Röntgenstrahlen und Neugeborenenanämie 88.  
 Rückenmarksflüssigkeit siehe Liquor, lumbaler.  
 Rückenmark, Vorderhorn, Diphtherie 672.  
 —, Spinalganglien, Diphtherie 673.  
 Ruhr, Rachitis 282.  
 Rumpf, Nerven, diphtherische Lähmung 661.
- Salvarsanikterus, Plasmazellen 557.  
 Salzsäure, Magensaft, Anämie 457.  
 Samenblasen, Keimdrüsenhormone 165.  
 Sauerstoff und biologische Oxydation 28.  
 —-mastorte, Niere 50.  
 —, Nachweis durch Rongalit 49.  
 Sauerstoffversorgung, Icterus neonatorum 97.  
 Säugling, Abkühlung 746.  
 —, Beriberi 348.  
 —, Bradykardie 746.  
 —, Elektrokardiographie 687, 775.  
 —, Ekg., Colitis und Dysenterie 790.  
 — —, Ekzem 780.  
 — —, Ernährungsstörungen 788.  
 — —, Frequenz 739.  
 — —, PQ-Zeit 718.  
 — —, Pylorospasmus 787.  
 — —, QRS-Gruppe 720, 730.  
 — —, Typ 723.  
 —, Fieber und Herzfrequenz 745.  
 —, Kreislaufstörung 745.  
 —, Morgagni-Adams-Stokescher Symptomenkomplex 764.  
 —, Reizbildungsstörungen 744. [759].  
 —, Reizleitungsstörungen
- Säugling, Tachykardie, paroxysmale 754.  
 Säuglingstetanie 280.  
 Segelschiff-Beriberi 348.  
 Sehnenreflexe, Diphtherie 671.  
 Sekretion, innere, Beriberi 338.  
 Sekundenherztod, Elektrizität 230.  
 Sensibilität, Beriberi 343.  
 Sepsis, Pentdyopent 66.  
 —, Plasmazellen 557.  
 Septolix 429.  
 Serum s. a. Blut, Serum.  
 Serumeisen, Bed., Best., Leukämie 446, 488.  
 — — —, Polycythaemia vera 488.  
 — — —, Anämie, aplastische 490.  
 — — — —, perniziöse 474.  
 — — — —, Hämochromatose 486.  
 — — — —, hämolytischer Ikterus 484.  
 — — — —, Leberpräparate - Prüfung 476.  
 — — — —, Methoden 450.  
 — — — — mit o-Phenanthrolin 452.  
 —, Bluttransfusion 466.  
 —, Gehalt 453.  
 — —, Anämie 453.  
 — — der Geschlechter 451, 465.  
 —, Hämoglobin 454.  
 —, Infekte 469.  
 —, Schrifttum 446.  
 —, Tumoren 467.  
 Serumeiweißkörper 553.  
 Serumkrankheit, Plasmazellen 552.  
 Serumpolyneuritis 665.  
 Sesamol, Blutbild 190.  
 —, Keimdrüsen 168.  
 Sexualhormone s. a. Keimdrüsenstoffe.  
 —, Aktivatoren 160.  
 —, Allergie 197.  
 —, Antihormonstoffe 159.  
 —, Applikation, intrauterine 178.  
 —, Behandlung, Dauer 162.  
 —, Benzoateinheit 156.  
 —, Blutorgan 188.
- Sexualhormone, Durchblutung, periphere 161.  
 —, Epithelkörper 178.  
 —, Ergotaminnekrose 174.  
 —, Hautwärme 162.  
 —, Herzmuskulatur 188.  
 —, hypophysäre 165.  
 — und Hypophyse 154, 163.  
 —, Jahreszeit-Einfluß 184.  
 —, Kalkspiegel 178.  
 —, Kreislauforgane 192.  
 —, Krystallimplantate 157.  
 —, Lebensfunktion 206.  
 —, Leber 159.  
 —, Magen-Darmerkrankungen 204.  
 —, männliches 151.  
 — —, Standardisierung 157.  
 —, Nahrung 159.  
 —, Nebenniere 170.  
 —, Nebennierenrinde 154.  
 —, Pankreas, Inselorgan 179.  
 —, Schilddrüse 175.  
 —, Skelettmuskulatur 188.  
 —, Skelettsystem 202.  
 —, Standardisierung 155.  
 —, Stoffwechsel 183.  
 —, Thymus 181.  
 —, Unspezifität 155.  
 —, weibliches 151.  
 — —, Einzeldosis, günstigste 162.  
 — —, Standardisierung 156.  
 Shiga-Kruse-Bacillen, Toxin-Herz 791.  
 Shôshinzustand 328, 333.  
 Sinusarrhythmie 740, 747.  
 Sinusbradykardie 746.  
 Sinus caroticus, Herzfrequenz 746.  
 Sinustachykardie 744.  
 Skelettmuskeln, Elektrizität 225.  
 —, Keimdrüsenhormone 188.  
 Skelettsystem, Keimdrüsenstoffe 202.  
 —, Reticuloendotheliosen 391.  
 Spasmophilie 282, 287, 779.  
 —, Ekg. 736.  
 — —, PQ-Strecke 719.  
 Speichel, Porphyrine 58.  
 Speicherkrankheiten 545.  
 Speicherungsreticulosen 542.  
 Sperling, Katalase, Zerstörung 21.  
 Sperlingsblut, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 21.

- Splenoocyten 520.  
 Splenohepatomegalie, lipoidzellige 546.  
 Splenomegalie, lipoidzellige 545.  
 Sportbradykardie 746.  
 Sprue, Rachitis 282.  
 Sulfamid, Herz 749.  
 Sulfhämoglobin 41, 58.  
 Sulfhämoglobinämie, Krankheitsbild 61.  
 Süsstrunk-Typus, Neugeborenenanämie 86.  
 Supravitalfärbung 534.  
 Sympathicotonie, Herz 744.  
 Schafe, Elektrizität 225.  
 Scharlach, Bradykardie 746.  
 —, Ekg. 826.  
 —, Herz 749.  
 —, Plasmazellen 552.  
 —, Serumeisen 470.  
 Schaumzellen 546.  
 Schenkelblock-Elektrokardiogramm 767.  
 Schick-Probe 677.  
 Schilddrüse, Diäthyldioxystilben 178.  
 —, Genitalapparat 177.  
 —, Kastration 177.  
 —, Schwangerschaft 175.  
 —, Sexualhormone 175.  
 Schizophrenie, Behandlung, Elektroschock 222.  
 Schleimhaut, Diphtherie 659.  
 Schluckpneumonie, Diphtherie 663.  
 Schlundkopfschnürer, Diphtherie 662.  
 Schottmüller, Blutagar 6.  
 Schulkind, Ekg., PQ-Zeit 718.  
 — —, Frequenz 739.  
 — —, QRS-Gruppe 720, 730.  
 — —, Typ 723.  
 —, Reizbildungsstörungen 744.  
 —, Reizleitungsstörungen 759.  
 Schultzche Agranulocytose, Begriff 404.  
 Schutzkolloid, Oberflächenspannung 590.  
 Schwangerschaft, Beriberi 355.  
 —, Fibrinogen 549.  
 —, Glykosurie 181.  
 Schwangerschaft und Hormone 154.  
 —, Kalkstoffwechsel 178.  
 — und Nebenniere 173.  
 —, Osteomalacie 282.  
 —, Serum, Oberflächenspannung 638.  
 — und Schilddrüse 175.  
 —, Vitamin B<sub>1</sub> 364.  
 Schwarzwasserfieber 44.  
 —, Methämoglobin 57.  
 Schwefelinjektion, Serumeisen 471.  
 Schwefelwasserstoff, Reduktionsmittel 41.  
 Schwein, Blut, Katalase, Zerstörung 21.  
 Stalagmometer, Oberflächenspannung 576.  
 Stammzellenleukämie 392, 439.  
 Stenokardie, Keimdrüsenhormone 198.  
 Steppergang 358.  
 —, Beriberi 346.  
 Stercobilin 14, 15.  
 Stercobilinogene 15.  
 Sterine, Speicherkrankheit 547. [522.  
 Sternalmark, Untersuchung  
 Sternalpunktion 378.  
 —, Nachweis von Erregern 530.  
 Sternzellen, v. KUPFFER 519.  
 Stilbene, Hypophyse 169.  
 Stimmritze, Diphtherie 662.  
 Stoffwechsel, Beriberi 340.  
 —, Keimdrüsenstoffe 183.  
 Strabismus convergens, Diphtherie 662.  
 Strahlen, schwingende, Oberflächenspannung 575.  
 Streptokokken, Katalase 31.  
 Strommarken, Elektrizität 245.  
 Strophanthin, Herz, Reizleitungsstörungen 760.  
 Tabak, Herz 744.  
 Tabes dorsalis und Diphtherielähmung 665.  
 — —, Liquor, Oberflächenspannung 617.  
 Tachykardie, paroxysmale 754.  
 Takata-Reaktion, Plasmazellen 559.  
 Taube, Blut, Katalase, Zerstörung 21.  
 Tee, Herz 744.  
 Teerkrebs, experimenteller 380.  
 Teer, Serum, Oberflächenspannung 654.  
 Temperatur und Oberflächenspannung 598.  
 Testosteron 152.  
 —, Kreislauf 192.  
 —, Wärmegefühl 161.  
 —, Wirkung 153.  
 — —, nephrotope 155.  
 Testoviron, Einzeldosis, günstigste 162.  
 Tetanie, Ekg. 734, 781.  
 —, Neugeborener 779.  
 —, parathyreooprive 282.  
 —, Rachitis 280.  
 —, rachitogene 282, 779.  
 — —, D-Vitamin-Stoß 287.  
 Tetanus, Ekg. 831.  
 Tetanustoxin, Serumeisen 470.  
 Thermodynamische Theorie, Oberflächenspannung 573.  
 Thrombopenie 397.  
 —, Anämie, aplastische 400.  
 Thrombopoese, Hyperplasie, kompensatorische 401.  
 Thymus, Follikelhormon 135.  
 — -Hormon 182.  
 —, Keimdrüsenstoffe 181.  
 Thyroxin, Jahreszeit 184.  
 Tierarten, Blut 8.  
 —, Katalase 20.  
 —, Redoxsysteme 26.  
 Titanchlorid, Eisen, Bestimmung im Serum 451.  
 Tonsillitis, Ekg. 805.  
 Trainingsbradykardie 746.  
 Trioxypyrrromethene 13.  
 Tropfen, schwingender, Oberflächenspannung 575.  
 Truthahn, Katalase, Zerstörung 21.  
 Tuberkulinempfindlichkeit, Hormone 198.  
 Tuberkulose, Herz, Reizleitungsstörungen 760.  
 —, Leukämie, akute 382.  
 —, Plasmazellen 557.  
 —, Serumeisen 474.  
 —, Serum, Oberflächenspannung 630.  
 Tumor, Entstehung 435.

- Tumor, Plasmazellen 558.  
 Tuischespeicherung, Reticulo-  
 endothel 532.  
 Typhus abdominalis, Beriberi  
 347.  
 Typhusbakterien, Nachweis  
 im Sternalmark 530.  
 Typhus, Bradykardie 746.  
 —, Ekg. 829.  
 —, Herz, Reizleitungsstörun-  
 gen 760.
- Überwärmung, Herz 744.**  
 Uferzellen 521.  
 —, Milz 393.  
 Ulcus cruris, Sexualhormone  
 200.  
 Ulcuskostschemen, Vitamin  
 B<sub>1</sub> 364.  
 Ulcus pepticum 364.  
 — ventriculi et duodeni, Sex-  
 ualhormone 204.  
 Unfall, elektrischer, Rente  
 221.  
 —, Elektrizität, Rente 245.  
 Urämie, Ekg. 813.  
 Urobilin, Abbau zu Propent-  
 dyopent 50.  
 —, Pentdyopent 11, 15.  
 Urobilinogene 15.  
 —, Pentdyopent 11.  
 Urochrom B 43, 58.  
 —, Darstellung aus Hämin 40.  
 Uropentdyopent 13.  
 Uterus, Follikelhormon 150.  
 —, Hormonabfuhr 177.
- Vagotonie, Serum, Ober-  
 flächenspannung 633.  
 Verdohäm 37, 43.  
 Verdohämochromogen s. a.  
 Hämin, grünes 36.  
 — 35, 43.  
 —, Ascorbinsäure 60.  
 —, Bildung 30.  
 —, Darst. aus Hämatin 41.  
 —, Gallenfarbstoff 37.  
 —, Methämoglobin, Gifte 57.  
 Vergiftungen, Ekg. 833.  
 Verschlufikterus, Neugebore-  
 nen 92.  
 Verzweigungsblock, Elektro-  
 kardiogramm 768.  
 Vigantol, Darreichung 300.
- Vigantol, Schäden 279, 307.  
 Vigantolstoß 279.  
 Vitamin A, Beriberi 348.  
 Vitamin B<sub>1</sub>, Acetylcholin 194,  
 356.  
 —, Apoenzym 342.  
 —, arme, Diäten 364.  
 —, Co-Enzym 342.  
 —, Defizit 363.  
 —, Fieber 353.  
 —, Hypovitaminose 364.  
 —, Kost, arme 362.  
 —, Kulikost 352.  
 —, Mangelkrankheit 351.  
 —, Nerven 356.  
 —, Oberflächenspannung 603.  
 —, Präparate, Beriberi 360.  
 —, Pyrophosphat 342.  
 —, Stoffwechsel 340.  
 —, Versorgung 364.  
 Vitamin B<sub>2</sub>, Oberflächens-  
 spannung 603.  
 Vitamin C s. a. Ascorbin-  
 säure.  
 —, Eisenresorption 465.  
 —, Hydrops 131.  
 —, Katalase 18.  
 —, Oberflächenspannung  
 603.  
 Vitamin D, Darreichung 300.  
 —, Ekg. 785.  
 —, Resorption 301, 305.  
 —, Speicherung 305.  
 —-Stoß 275.  
 —, Bewertung 307.  
 Vitamin D<sub>2</sub>- oder D<sub>3</sub>-Faktor  
 302.  
 —, Dosis, mittlere 313.  
 —, Infekte 286.  
 —, Krämpfe 289.  
 —, Nachteile 309.  
 —, Rachitis, floride, pri-  
 märe 283.  
 —, Rachitisprophylaxe 295.  
 —, Rachitis, sekundäre 291.  
 —, Schrifttum 275.  
 —, Technik 298.  
 —, Tetanie, rachitogene 287.  
 —, Therapie 281.  
 —, Übersicht 312.  
 —, Vorteile 309.  
 —, Zwillinge 313.  
 — D<sub>2</sub> 154, 302.  
 Vitamin D<sub>3</sub> 303.
- Vitamine und Katalase 18.  
 —, wasserlösliche, Ober-  
 flächenaktivität 602.  
 Vitaminoider Zustand 608.  
 Vorhofpfröpfung, Herz 744.  
 Vulvadiphtherie, Ekg. 817.
- Wasserhaushalt, Beriberi 339.  
 Wassermannsche Reaktion,  
 Liquor, Oberflächenspan-  
 nung 609.  
 Wasser, Oberflächenspan-  
 nung 578.  
 Wasserstoffionenkonzentra-  
 tion, Einfluß auf Serum  
 583.  
 Wurminfektion, Beriberi 337,  
 355.  
 Wachstumshormon 168, 186.  
 Wasserstoffsuperoxyd s. a.  
 Hydroperoxyd.  
 —, Blutfarbstoff 7.  
 Wasserstoffsuperoxydhämo-  
 globin 43.  
 Weilsche Krankheit, Pent-  
 dyopent 66.  
 Weltmannsches Koagula-  
 tionsband 564.  
 Wenckebachsche Perioden  
 760.  
 Werlhofsche Krankheit 190.  
 Whipplescher Pigmentkom-  
 plex 57.  
 Wilsonscher Blocktyp, Ekg.  
 834.
- Xanthobilirubinsäure, Pent-  
 dyopent 17.  
 X-Stoffe 160.
- Zähne, Porphyrine 58.  
 Zentralnervensystem, Beri-  
 beri 356.  
 —, Diphtherie 674.  
 Ziege, Blut, Katalase, Zer-  
 störung 21.  
 Zinnober, Ablagerung 519.  
 Zuckerwasser, Beriberi 362.  
 Zunge, Porphyrine 58.  
 Zwerchfell, diphtherische  
 Lähmung 663.  
 Zwillinge, D-Vitamin-Stoß  
 313.

# Inhalt der Bände 51—60.

*Ein Generalregister für die Bände 1—25 befindet sich in Band 25 und für die Bände 26—50 in Band 50.*

## I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
<b>Aschoff, L.</b> (Freiburg i. Br.). Über die Pathogenese der Appendicitis mit besonderer Berücksichtigung der allergischen Komponente . . . . .	54	144—173
<b>Bansi, H. W.</b> (Berlin-Reinickendorf). Die thyreotoxische Krise, das thyreotoxische Coma . . . . .	56	305—371
<b>Bartelheimer, H.</b> (Greifswald). Extrainsuläre hormonale Regulatoren im diabetischen Stoffwechsel . . . . .	59	594—752
<b>Becher, E.</b> (Frankfurt a. M.). Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen Pseudourämie und der echten Urämie . . . . .	56	194—266
<b>Beer, A.</b> (Kiel). Über Klinik, Histologie und Theorie der diphtherischen Herzscliädigung . . . . .	59	339—381
— (Wien). Die diphtherische Nervenschädigung . . . . .	60	657—687
<b>Behr, W.</b> (Plauen i. V.). Die Diphtherie. Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung . . . . .	52	160—235
<b>Benedetti, P.</b> (Bologna). Die klinische Morphologie des Herzens und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken . . . . .	51	531—622
<b>Berger, Wilhelm</b> (Graz). Arthritis und Tuberkulose . . . . .	53	253—522
<b>Berning, Heinrich</b> (Hamburg). Die Hiatusbrüche (Herniae diaphragmaticae hiatus oesophagei). . . . .	53	523—585
— Die Bauchsymptomatologie des diabetischen Komas . . . . .	57	582—612
<b>Bingold, K.</b> (Nürnberg). Blutkatalase und Wasserstoffsuperoxyd als wirkende Kräfte beim Blutfarbstoff (Pentdyopent in seiner Bedeutung für chemische Physiologie, Blutumsatz und Klinik). . . . .	60	1—71
<b>Boldyreff, W. N.</b> (Battle Creek, Michigan, U.S.A.). Ulcus rotundum ventriculi et duodeni. Peptisches oder tryptisches Geschwür. Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke . . . . .	54	333—356
— Diabetes mellitus. Sein physiologisches Wesen und seine rationale Behandlung. Experimente und Beobachtungen . . . . .	55	212—269
— Folgen der krankhaft gestörten äußeren Sekretion des Pankreas. Beitrag zur Periodizität der Organfunktion . . . . .	59	29—58
<b>v. Bormann, F.</b> (Heidelberg). Der gegenwärtige Stand des Typenproblems bei Diphtheriebacillen . . . . .	53	211—252
— (Bremen). Hepatitis epidemica . . . . .	58	201—284
<b>Brugsch, Joachim</b> (Berlin). Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels . . . . .	51	86—124
<b>Brugsch, J. T.</b> (Berlin-Charlottenburg). Mensch und Chlorophyll . . . . .	56	614—656
<b>Buckel, A.</b> (Berlin) s. Schellong.		
<b>Büchmann, P.</b> (Heidelberg). Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Klinik . . . . .	60	446—507
— s. R. Stadtmeister . . . . .		
<b>Büttner, H. E.</b> (Görlitz), Erkrankungen durch Mangan und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der Lungenentzündungen . . . . .	58	1—28
<b>Dirr, K.</b> (München). Einiges über die Serumeiweißkörper und deren Bedeutung . . . . .	57	260—296
<b>Doxiades, Th.</b> (Athen). Der heutige Stand der Amöbenfrage, Amöben, Amöbendysenterie, Amöbiase . . . . .	55	118—177
<b>v. Drigalski, W.</b> (Halle a. S.). Über den Stoffwechsel der Vitamine . . . . .	55	29—65
<b>Edström, Gunnar</b> (Lund). Die Klinik des rheumatischen Fiebers . . . . .	52	439—503
<b>Ehrmann, Margarete</b> (Rostock) s. Meythaler.		
<b>Engelbreth-Holm, J.</b> (Kopenhagen). Ergebnisse der Leukoseforschung der letzten Jahre . . . . .	56	267—304

	Band	Seite
<b>Eppinger, H.</b> (Wien). Die Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen Gewebes . . . . .	51	185—217
<b>Fahr, Th.</b> (Hamburg). Die rheumatische Granulomatose (rheumatisches Fieber, Rheumatismus infectiosus specificus, Rheumatismus verus) vom Standpunkt des Morphologen . . . . .	54	357—396
<b>Fanconi, G.</b> (Zürich). Die abakteriellen Meningitiden . . . . .	57	399—515
<b>Fieschi, A.</b> (Pavia). Vergangene und moderne Forschungen über die Leukämien im Lichte der ätiopathogenetischen Probleme . . . . .	51	386—442
— Semilogie des Knochenmarks. Ein Studium klinischer Morphologie . . . . .	59	382—593
<b>Fleischhacker, H.</b> (Wien). Über die Bedeutung der Reticuloendothelien und Plasmazellen des Knochenmarkes . . . . .	60	508—564
<b>Fonio, Anton</b> (Langnau b. Bern). Die Hämophilie . . . . .	51	443—530
<b>Friedjung, Josef K.</b> (Wien). Die asthmatische Reaktion . . . . .	52	76—159
<b>Fuchs, Felix</b> und <b>Hans Popper</b> (Wien). Blut- und Saftströmung in der Niere. (Zur klinischen Bedeutung des Niereninterstitiums.) . . . . .	54	1—75
<b>Glatzel, Hans</b> (Göttingen). Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik . . . . .	53	1—168
<b>Göpfert, K.</b> (Würzburg) s. R. Schwab.		
<b>Gotta, Hector</b> (Buenos Aires). Das Herz und der Kreislauf bei den Hyperthyreotikern . . . . .	58	153—200
<b>Günther, H.</b> (Naumburg). Die kryptogenen Myopathien . . . . .	58	331—391
<b>Gutzeit, K.</b> und <b>G. W. Parade</b> (Breslau). Fokalinfection . . . . .	57	613—722
<b>Halbach, H.</b> (München). Über Stercobilin und Urobilin IX $\alpha$ . . . . .	55	1—28
<b>Hassmann, K.</b> (Wien). Die Colikrankheiten im Kindesalter . . . . .	55	68—117
<b>Heckmann, K.</b> (Hannover). Moderne Methoden zur Untersuchung der Herzpulsation mittels Röntgenstrahlen . . . . .	52	543—610
<b>Heilmeyer, L.</b> (Jena). Erkennung und Behandlung der Anämien . . . . .	55	320—437
<b>Heinsen, H. A.</b> (Gießen). Ketonkörperbildung aus Aminosäuren . . . . .	54	672—701
<b>Henning, N.</b> (Fürth) und <b>H. Keilhack</b> . Die Ergebnisse der Sternalpunktion . . . . .	56	372—460
<b>Höring, F. O.</b> (München). Endokrine Krankheiten und Infektionsresistenz . . . . .	52	336—374
<b>Horsters, H.</b> (Berlin). Differentialdiagnose des Ikterus nach färberischen Merkmalen . . . . .	56	575—613
<b>Horvai, L.</b> (Budapest). Probleme der experimentellen und klinischen Pathologie und Therapie der Zuckerkrankheit. Kritische Übersicht für Theorie und Praxis . . . . .	58	417—581
<b>Hotz, H. W.</b> und <b>K. Rohr</b> (Zürich). Die einheimische Sprue. (Auf Grund von 22 eigenen Fällen.) . . . . .	54	174—268
<b>zu Jeddelloh, B.</b> (Erlangen). Haffkrankheit . . . . .	57	138—182
<b>Jürgens, R.</b> (Berlin). Die erblichen Thrombopathien . . . . .	53	795—826
<b>Kaunitz, H.</b> (Wien). Transmineralisation und vegetarische Kost . . . . .	51	218—322
<b>Kehrer, E.</b> (Marburg a. L.). Das Syndrom von Cushing, seine Analogie und Synthese . . . . .	55	178—211
<b>Keilhack, H.</b> (Fürth) s. Henning.		
<b>Kerpel-Fronius, Edmund</b> (Budapest). Salz-mangelzustände und chloroprive Azotämie . . . . .	51	623—701
<b>Keys, A.</b> (Minneapolis). Die Wirkung des Höhenklimas und die Akklimatisierungsprozesse in großer Höhe . . . . .	54	585—671
<b>Kirchmann, L. L.</b> (Wassenaar, Holland). Über die Bedeutung des Vitamin C für die klinische Medizin . . . . .	56	101—153
<b>Koepfen, S.</b> (Greifenberg in Pommern). Herzerkrankungen nach elektrischen Unfällen . . . . .	60	208—274
<b>Köttgen, H. U.</b> (Münster i. W.). Röntgenkymographische Untersuchungen des Herzens im Kindesalter . . . . .	56	1—55
<b>Kramer, S.</b> (Kitzingen a. M.). Osteogenesis imperfecta congenita et tarda . . . . .	56	516—574
<b>Krüger, E.</b> (Charlottenburg) s. Schultz.		
<b>Künzel, O.</b> (Leipzig). Die Oberflächenspannung in Serum und Liquor . . . . .	60	565—656
<b>Lambrecht, K.</b> (Frankfurt a. M.). Die Elliptocytose (Ovalocytose) und ihre klinische Bedeutung . . . . .	55	295—319
<b>Larizza, P.</b> (Pavia). Die Fraktionierung des Reststickstoffes des Blutes . . . . .	59	59—99
<b>Lehdorff, Heinrich</b> (Wien). Anaemia neonatorum . . . . .	52	611—667

	Band	Seite
<b>Lepel, Gerhard</b> (Wilhelmshaven). Herzfunktionsprüfungen am gesunden und kranken Menschen . . . . .	54	76—115
<b>Lotze, H.</b> (Berlin). Paroxysmale Kältehämoglobinurie und ihre Beziehung zu Erkältungskrankheiten. Eine theoretische und experimentelle Untersuchung . . . . .	52	277—335
<b>Malaguzzi-Valeri, Cl.</b> (Bari/Italien). Über den Cushingschen Symptomenkomplex . . . . .	58	29—72
<b>Malamos, B.</b> (Hamburg). Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der Mittelmeer-Kala-Azar . . . . .	52	1—75
<b>Manes, H.</b> (Hamburg). Die Symptombilder des Scharlachs und ihr Wandel in den letzten 25 Jahren . . . . .	51	40—85
<b>Matthes, Karl</b> (Leipzig). Über die Regulation von Kreislauf und Atmung im Dienste des respiratorischen Gaswechsels . . . . .	53	169—210
<b>Mayerhofer, E.</b> (Zagreb). Die Akropathien des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der infantilen Akrodynie. . . . .	54	269—332
<b>Meythaler, F. und Margarete Ehrmann</b> (Rostock). Über Spontanhypoglykämien . . . . .	54	116—143
<b>Moeschlin, S. und K. Rohr</b> (Zürich). Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma . . . . .	57	723—821
<b>Mohr, W.</b> (Hamburg). Die Herz- und Gefäßstörungen bei den verschiedenen Malariaformen, unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographisch faßbarer Befunde . . . . .	58	73—152
<b>Nádrai, A.</b> (Budapest). Die Elektrokardiographie im Säuglings- und Kindesalter . . . . .	60	688—835
<b>Nolte, F. A.</b> (Bonn). Die Waben- und Sacklunge beim Erwachsenen und ihre Behandlung . . . . .	52	236—276
<b>Parade, G. W.</b> (Breslau) s. K. Gutzeit.		
<b>Pein, H. v.</b> (Freiburg i. Br.). Die physikalisch-chemischen Grundlagen der Odementstehung . . . . .	56	461—515
<b>Popper, Hans und Mandel, Emil</b> (Wien). Filtrations- und Resorptionsleistung in der Nierenpathologie . . . . .	53	685—794
— (Wien) s. Fuchs.		
<b>Preisseecker, E.</b> (Wien). Die Funktionsstörungen der weiblichen Brust in der Stillperiode und ihre Behandlung . . . . .	54	702—752
<b>Raab, W.</b> (Wien). Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Störungen . . . . .	51	125—184
<b>Ratschow, M.</b> (Halle a. S.). Über die nichtsexualspezifischen Wirkungen der Keimdrüsenstoffe, ein Beitrag zu ihrer therapeutischen Anwendung in der inneren Medizin . . . . .	60	138—207
<b>Rietti, F.</b> (Ferrara). Die akuten Leukämien . . . . .	54	397—458
<b>Rimpau, W.</b> (München). Das deutsche Feldfieber . . . . .	59	140—193
<b>Roholm, K.</b> (Kopenhagen). Fluorvergiftung. Eine Übersicht über die Rolle des Fluors in der Pathologie und Physiologie . . . . .	57	822—915
<b>Rohr, K.</b> (Zürich) s. Hotz. — s. S. Moeschlin.		
<b>Rosegger, H.</b> (Wien). Das Weltmannsche Hitzekoagulationsband . . . . .	57	183—240
<b>de Rudder, B.</b> (Frankfurt a. M.). Der D-Vitamin-Stoß . . . . .	60	275—313
<b>Sattler, A.</b> (Grimmenstein). Der idiopathische Spontanpneumothorax und ähnliche Krankheitsbilder . . . . .	59	213—283
<b>Schellong, F.</b> (Heidelberg). Grundzüge einer klinischen Vektordiagraphie des Herzens (mit einem Beitrag von A. Buckel, Berlin) . . . . .	56	657—743
<b>Scheurer, O.</b> (München). Die Temperaturen der menschlichen Haut . . . . .	59	753—820
<b>Schilling, V.</b> (Münster i. W.). Direkte, indirekte und Konserven-Bluttransfusion . . . . .	59	284—338
<b>Schmitt, Frida</b> (Göttingen). Die Stellung der Erythrocyten im Mineralhaushalt . . . . .	57	241—259
<b>Schretzenmayr, A.</b> (Gotenhafen). Die Beriberi des Menschen . . . . .	60	314—366
<b>Stodtmeister, R. und P. Büchmann</b> (Heidelberg). Die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer Anämie und akuten Leukämien . . . . .	60	367—445

	Band	Seite
<b>Schultz, W.</b> (Charlottenburg) und <b>E. Krüger.</b> Monocytenleukämie . . . . .	56	56—100
<b>Schuntermann, E.</b> (Hamburg). Kreislaufstörungen der Lunge . . . . .	57	1—137
<b>Schwab, R.</b> und <b>K. Göpfert</b> (Würzburg). Über die Entstehung des Herzinfarkts . . . . .	57	297—350
<b>Schwartz, K.</b> (Göttingen). Der hypophysäre Zwergwuchs im Kindesalter	58	285—330
<b>Seggel, K. A.</b> (Leipzig). Fluoreszenzphänomen und Porphyringehalt der Erythrocyten . . . . .	58	582—654
<b>Siedeck, H.</b> (Wien). Totale Thyreoidektomie bei Herzkranken . . . . .	59	1—28
<b>Steuer, K.</b> (Berlin). Über Dauerresultate der internen Magengeschwürsbehandlung . . . . .	59	100—139
<b>Stolte, K.</b> und <b>J. Wolff</b> (Breslau). Die Behandlung der klinischen Zuckerkrankheit bei frei gewählter Kost . . . . .	56	154—193
<b>Strauß, L. H.</b> (Köln). Nicotinwirkungen und -schädigungen . . . . .	52	375—438
<b>Strieck, F.</b> (Augsburg). Klinische Erfahrungen über die Anwendung neuer Insuline . . . . .	57	546—581
<b>Sylla, Ad.</b> (Halle a. S.). Die klinische Bedeutung des Tuberkulins . . . . .	54	527—584
<b>Taeger, H.</b> (München). Über die Bewertung des Bleigehalts von Blut, Stuhl und Urin bei der Diagnostik der Bleivergiftung und bei der Begutachtung Bleikranker . . . . .	54	459—526
<b>Thaddea, S.</b> (Berlin). Erkrankungen der Nebennieren . . . . .	54	753—882
<b>Tiemann, Fritz</b> (München). Enuresis nocturna et diurna (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie) . . . . .	51	323—385
<b>Timmermans, F. D.</b> (Köln). Konstitutionelle und habituelle Grundlagen des appendicitischen Krankheitsgeschehens . . . . .	51	1—39
<b>Uhlenbruck, P.</b> (Köln). Die Klinik der Coronarerkrankungen . . . . .	55	438—518
<b>Vaubel, E.</b> (Leipzig). Die Sichelzellenanämie . . . . .	52	504—542
<b>Wagner, Richard</b> (Wien). Die Speicherkrankheiten (Thesaurismosen) . . . . .	53	586—684
<b>Wehrlin, H.</b> (St. Gallen). Die Schweinehüter-Krankheit (Meningitis serosa porcinarum, Maladie des porchers) . . . . .	58	392—416
<b>Wehsarg, F. K.</b> (Aachen). Der Rheumatismus nodosus (als Beitrag zur Rheumaforschung) . . . . .	55	270—294
<b>Widenbauer, F.</b> (Danzig). Über den Vitamin B <sub>1</sub> -Haushalt des Menschen	57	351—398
<b>Wolff, J.</b> (Breslau). Die fetalen Erythroblastenkrankheiten (Hydrops congenitus universalis, Icterus neonatorum gravis, Anaemia neonatorum) als Ausdruck funktioneller Unreife . . . . .	60	72—137
— (Breslau) s. Stolte.		
<b>Wolter, Fr.</b> (Hamburg). Epidemische Gelbsucht (Hepatitis epidemica), Weilsche Krankheit (Icterus contagiosus) und verwandte Krankheitszustände. Ihre Ätiologie, Pathogenese und Prophylaxe. Eine vergleichend-epidemiologische Studie . . . . .	59	194—212

## II. Sachverzeichnis.

<b>Abakteriellen, Die</b> — Meningitiden (G. Fanconi, Zürich) . . . . .	57	399—545
<b>Akklimatisierungsprozesse, Die</b> Wirkung des Höhenklimas und die — in großer Höhe (A. Keys, Minneapolis) . . . . .	54	585—671
<b>Akrodyne</b> (infantile), Akropathien des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der — (E. Mayerhofer, Zagreb) . . . . .	54	269—332
<b>Akropathien</b> des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der infantilen Akrodyne (E. Mayerhofer, Zagreb). . . . .	54	269—332
<b>Allergische Komponente, Über</b> die Pathogenese der Appendicitis mit besonderer Berücksichtigung der — (L. Aschoff, Freiburg i. Br.) . . . . .	54	144—173
<b>Amöbenfrage, Der</b> heutige Stand der — Amöben, Amöbendysenterie, Amöbiose (Th. Doxiades, Athen) . . . . .	55	118—177
<b>Anaemia neonatorum, Die</b> fetalen Erythroblastenkrankheiten (Hydrops congenitus universalis, Icterus neonatorum gravis, —) als Ausdruck funktioneller Unreife (J. Wolff, Breslau) . . . . .	60	72—137
— (H. Lehndorff, Wien) . . . . .	52	611—667

	Band	Seite
<b>Anämie</b> , Die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer — und akuten Leukämien (R. Stodtmeister und P. Büchmann, Heidelberg) . . . . .	60	367—445
<b>Anämien</b> , Erkennung und Behandlung der — (L. Heilmeyer, Jena) . . . . .	55	320—437
<b>Appendicitis</b> , Über die Pathogenese der — mit besonderer Berücksichtigung der allergischen Komponente (L. Aschoff, Freiburg i. Br.) . . . . .	54	144—173
<b>Appendicitisches Krankheitsgeschehen</b> , konstitutionelle und habituelle Grundlagen (F. D. Timmermans, Köln) . . . . .	51	1—39
<b>Arthritis</b> und Tuberkulose (Wilhelm Berger, Graz) . . . . .	53	253—522
<b>Asthmatische Reaktion</b> (J. K. Friedjung, Wien) . . . . .	52	76—159
<b>Atmung</b> , Über die Regulation von Kreislauf und — im Dienste des respiratorischen Gaswechsels (Karl Matthes, Leipzig) . . . . .	53	169—210
<b>Azotämie</b> , chloroprive, Salz-mangelzustände und — (E. Kerpel-Fronius, Budapest) . . . . .	51	623—701
<b>Beriberi</b> , Die — des Menschen (A. Schretzenmayr, Gotenhafen) . . . . .	60	314—366
<b>Bleigehalt</b> , Über die Bewertung des — von Blut, Stuhl und Urin bei der Diagnostik der Bleivergiftung und bei der Begutachtung Bleikranker (H. Taeger, München) . . . . .	54	459—526
<b>Bleivergiftung</b> , Über die Bewertung des Bleigehalts von Blut, Stuhl und Urin bei der Diagnostik der — und bei der Begutachtung Bleikranker (H. Taeger, München) . . . . .	54	459—526
<b>Blut</b> , Die Fraktionierung des Reststickstoffes des — (P. Larizza, Pavia)	59	59—99
<b>Blut-</b> und Saftströmung in der Niere. (Zur klinischen Bedeutung des Niereninterstitiums.) (F. Fuchs und H. Popper, Wien) . . . . .	54	1—75
<b>Blutfarbstoff</b> , Blutkatalase und Wasserstoffsuperoxyd als wirkende Kräfte beim — (Pentdyopent in seiner Bedeutung für chemische Physiologie, Blutumsatz und Klinik) (K. Bingold, Nürnberg) . . . . .	60	1—71
<b>Blutkatalase</b> und Wasserstoffsuperoxyd als wirkende Kräfte beim Blutfarbstoff (Pentdyopent in seiner Bedeutung für chemische Physiologie, Blutumsatz und Klinik) (K. Bingold, Nürnberg) . . . . .	60	1—71
<b>Bluttransfusion</b> , Direkte, indirekte und Konserven- — (V. Schilling, Münster i. W.) . . . . .	59	284—338
<b>Brust</b> , weibliche, Die Funktionsstörungen der — — in der Stillperiode und ihre Behandlung (E. Preissecker, Wien) . . . . .	54	702—752
<b>Chlorophyll</b> , Mensch und — (J. Th. Brugsch, Berlin) . . . . .	56	614—656
<b>Colikrankheiten</b> , Die — im Kindesalter (K. Hassmann, Wien) . . . . .	55	68—117
<b>Coma</b> , Das thyreotoxische —, die thyreotoxische Krise (H. W. Bansi, Berlin) . . . . .	56	305—371
<b>Comas</b> , Die Bauchsymptomatologie des diabetischen — (Hch. Berning, Hamburg) . . . . .	57	582—612
<b>Coronarerkrankungen</b> , Die Klinik der — (P. Uhlenbruck, Köln) . . . . .	55	438—518
<b>Cushing-Syndrom</b> , seine Analyse und Synthese (E. Kehrler, Marburg a. L.)	55	178—211
<b>Cushingschen</b> , Über den — Symptomenkomplex (Malaguzzi-Valeri, Bari, Italien) . . . . .	58	29—72
<b>Diabetes mellitus</b> . Sein physiologisches Wesen und seine rationale Behandlung. Experimente und Beobachtungen (W. N. Boldyreff, Michigan, U.S.A.) . . . . .	55	212—269
<b>Diabetischer Stoffwechsel</b> , Extrainsuläre hormonale Regulatoren im — (H. Bartelheimer, Greifswald) . . . . .	59	594—752
<b>Diphtherie</b> , Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung (W. Behr, Plauen i. V.) . . . . .	52	160—235
<b>Diphtheriebacillen</b> , Der gegenwärtige Stand des Typenproblems bei — (F. v. Bormann, Heidelberg) . . . . .	53	211—252
<b>Diphtherische Herzschädigung</b> (A. Beer, Wien) . . . . .	59	339—381
<b>D-Vitamin-Stoß</b> , Der — — — (B. de Rudder, Frankfurt a. M.) . . . . .	60	275—313
<b>Eiweißkörper</b> , Einiges über die — und deren Bedeutung (K. Dirr, München)	57	260—296
<b>Elektrokardiographie</b> im Säuglings- und Kindesalter (A. Nádrai, Pecs) .	60	688—835
<b>Elliptocytose</b> , Die — (Ovalocytose) und ihre klinische Bedeutung (K. Lambrecht, Frankfurt a. M.) . . . . .	55	295—319
<b>Endokrine Krankheiten</b> und Infektionsresistenz (F. O. Höring, München)	52	336—374

	Band	Seite
<b>Enuresis nocturna et diurna</b> (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie) (F. Tiemann, München) . . . . .	51	323—385
<b>Erkältungskrankheiten</b> , paroxysmale Kältehäoglobinurie und ihre Beziehung zu — Eine theoretische und experimentelle Untersuchung (H. Lotze, Berlin) . . . . .	52	277—335
<b>Erythroblastenkrankheiten</b> , Die fetalen — (Hydrops congenitus universalis, Icterus neonatorum gravis, Anaemia neonatorum) als Ausdruck funktioneller Unreife (J. Wolff, Breslau) . . . . .	60	72—137
<b>Erythrocyten</b> , Die Stellung der — im Mineralhaushalt (Frida Schmitt, Göttingen) . . . . .	57	241—259
— Fluoreszenzphänomen und Porphyringehalt der — (K. A. Seggel, Leipzig) . . . . .	58	582—654
<b>Feldfieber</b> , Deutsches (W. Rimpau, München) . . . . .	59	140—193
<b>Fetale Erythroblastenkrankheiten</b> , Die — (Hydrops congenitus universalis, Icterus neonatorum) als Ausdruck funktioneller Unreife (J. Wolff, Breslau) . . . . .	60	72—137
<b>Fieber</b> , rheumatisches, Klinik (G. Edström, Lund) . . . . .	52	439—503
<b>Fluoreszenzphänomen</b> und Porphyringehalt der Erythrocyten (K. A. Seggel, Leipzig) . . . . .	58	582—654
<b>Fluorvergiftung</b> , Eine Übersicht über die Rolle des Fluors in der Pathologie und Physiologie (K. Roholm, Kopenhagen) . . . . .	57	822—915
<b>Fokalinfektion</b> (K. Gutzeit und G. W. Parade, Breslau) . . . . .	57	613—722
<b>Funktionsstörungen</b> der weiblichen Brust in der Stillperiode und ihre Behandlung (E. Preisseecker, Wien) . . . . .	54	702—752
<b>Gaswechsel</b> , respiratorischer, Über die Regulation von Kreislauf und Atmung im Dienste des — (Karl Matthes, Leipzig) . . . . .	53	169—210
<b>Gelbsucht</b> , Epidemische, und verwandte Krankheitszustände (Fr. Wolter, Hamburg) . . . . .	59	194—212
<b>Gewebe</b> , Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen — (H. Eppinger, Wien) . . . . .	51	185—217
<b>Granulomatose</b> , Die rheumatische (rheumatisches Fieber, Rheumatismus infectiosus specificus, Rheumatismus verus) vom Standpunkt des Morphologen (Th. Fahr, Hamburg) . . . . .	54	357—396
<b>Haffkrankheit</b> (B. zu Jeddelloh, Erlangen) . . . . .	57	138—182
<b>Hämophilie</b> (A. Fonio, Bern) . . . . .	51	443—530
<b>Haut</b> , Temperaturen der menschlichen — (O. Scheurer, München) . . . . .	59	753—820
<b>Hepatitis epidemica</b> (F. v. Bormann, Bremen) . . . . .	58	201—284
— (Epidemische Gelbsucht) und verwandte Krankheitszustände (Fr. Wolter, Hamburg) . . . . .	59	194—212
<b>Herz</b> , Morphologie, klinische und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken (P. Benedetti, Bologna) . . . . .	51	531—622
— Röntgenkymographische Untersuchungen des Herzens im Kindesalter (H. U. Köttgen, Münster) . . . . .	56	1—55
— Grundzüge einer klinischen Vektordiagraphie des Herzens (mit einem Beitrag von A. Buckel, Berlin) (F. Schellong, Heidelberg) . . . . .	56	657—743
— und Gefäßstörungen bei den verschiedenen Malariaformen, unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographisch faßbarer Befunde (W. Mohr, Hamburg) . . . . .	58	73—152
— und der Kreislauf bei den Hyperthyreotikern (H. Gotta, Buenos Aires) . . . . .	58	153—200
— Totale Thyreoidektomie bei — -kranken (H. Siedeck, Wien) . . . . .	59	1—28
<b>Herzerkrankungen</b> nach elektrischen Unfällen (S. Koeppen, Greifenberg) . . . . .	60	208—274
<b>Herzschädigung</b> , Über Klinik, Histologie und Theorie der diphtherischen — (A. Beer, Wien) . . . . .	59	339—381
<b>Herzfunktionsprüfungen</b> am gesunden und kranken Menschen (G. Lepel, Wilhelmshaven) . . . . .	54	76—115
<b>Herzinfarkts</b> , Über die Entstehung des — (R. Schwab und K. Göpfert, Würzburg) . . . . .	57	297—350
<b>Herzpulsation</b> , Moderne Methoden zur Untersuchung der — mittels Röntgenstrahlen (K. Heckmann, Hannover) . . . . .	52	543—610
<b>Hiatusbrüche</b> , Die — (Herniae diaphragmaticae hiatus oesophagei) (Heinrich Berning, Hamburg) . . . . .	53	523—585

	Band	Seite
<b>Hitzekoagulationsband</b> (H. Rosegger, Wien) . . . . .	57	183—240
<b>Höhenklima</b> , Die Wirkung des — und die Akklimatisierungsprozesse in großer Höhe (A. Keys, Minneapolis) . . . . .	54	585—671
<b>Hydrops congenitus universalis</b> , Die fetalen Erythroblastenkrankheiten (— — —, Icterus neonatorum gravis, Anaemia neonatorum) als Ausdruck funktioneller Unreife (J. Wolff, Breslau) . . . . .	60	72—137
<b>Hyperthyreotikern</b> , Das Herz und der Kreislauf bei den — (H. Gotta, Buenos Aires) . . . . .	58	152—200
<b>Hypophysen-Zwischenhirnsystem</b> und seine Störungen (W. Raab, Wien) . . . . .	51	125—184
<b>Icterus contagiosus</b> (Weilsche Krankheit) und verwandte Krankheitszustände (Fr. Wolter, Hamburg) . . . . .	59	194—212
<b>Icterus neonatorum gravis</b> , Die fetalen Erythroblastenkrankheiten (Hydrops congenitus universalis, — — —, Anaemia neonatorum) als Ausdruck funktioneller Unreife (J. Wolff, Breslau) . . . . .	60	72—137
<b>Ikterus</b> , Differentialdiagnose des — nach färberischen Merkmalen (H. Horsters, Berlin) . . . . .	56	575—613
<b>Infektionsresistenz</b> , Endokrine Krankheiten und — (F. O. Höring, München)	52	336—374
<b>Insuline</b> , Klinische Erfahrungen über die Anwendung neuer — (F. Strieck, Augsburg) . . . . .	57	546—581
<b>Kala-Azar</b> (Mittelmeer-) Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der — (Nach Beobachtungen in Griechenland, besonders auf der Insel Kreta.) (B. Malamos, Hamburg) . . . . .	52	1—75
<b>Kältehäoglobinurie</b> , paroxysmale und ihre Beziehung zu Erkältungskrankheiten. Eine theoretische und experimentelle Untersuchung (H. Lotze, Berlin) . . . . .	52	277—335
<b>Keimdrüsenstoffe</b> , Über die nichtsexualspezifischen Wirkungen der —, ein Beitrag zu ihrer therapeutischen Anwendung in der inneren Medizin (M. Ratschow, Halle a. S.) . . . . .	60	138—207
<b>Ketonkörperbildung</b> aus Aminosäuren (H. A. Heinsen, Gießen) . . . . .	54	672—701
<b>Knochenmark</b> , Semiologie des — (A. Fieschi, Pavia) . . . . .	59	382—593
— Über die Bedeutung der Reticuloendothelien und Plasmazellen des — (H. Fleischhacker, Wien) . . . . .	60	508—564
<b>Kochsalz</b> , Das — und seine Bedeutung in der Klinik (Hans Glatzel, Göttingen) . . . . .	53	1—168
<b>Kreislauf</b> , Über die Regulation von — und Atmung im Dienste des respiratorischen Gaswechsels (Karl Matthes, Leipzig) . . . . .	53	169—210
— Das Herz und der — bei den Hyperthyreotikern (H. Gotta, Buenos Aires) . . . . .	58	153—200
<b>Kreislaufstörungen</b> der Lunge (E. Schuntermann, Hamburg) . . . . .	57	1—137
<b>Leukämien</b> , Vergangene und moderne Forschungen über die — im Lichte der ätiopathogenetischen Probleme (A. Fieschi, Pavia) . . . . .	51	336—442
— Die akuten (F. Rietti, Ferrara) . . . . .	54	397—458
— Die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer Anämie und Akuten — (R. Stodtmeister u. P. Büchmann, Heidelberg)	60	367—445
<b>Leukoseforschung</b> , Ergebnisse der — der letzten Jahre (J. Engelbreth-Holm, Kopenhagen) . . . . .	56	267—304
<b>Liquor</b> , Oberflächenspannung in Serum und — (O. Künzel, Königsberg i.Pr.)	60	565—656
<b>Lunge</b> , Kreislaufstörungen der — (E. Schuntermann, Hamburg) . . . . .	57	1—137
<b>Lungenentzündungen</b> , Erkrankungen durch Mangan und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der — (H. E. Büttner, Görlitz) . . . . .	58	1—28
<b>Magengeschwürsbehandlung</b> , Über Dauerresultate der internen — (K. Steuer, Berlin) . . . . .	59	100—139
<b>Maladie des porchers</b> , Meningitis serosa porcinarum (Schweinehüter-Krankheit) (H. Wehrlin, St. Gallen) . . . . .	58	392—416
<b>Malariaformen</b> , Die Herz- und Gefäßstörungen bei den verschiedenen —, unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographisch faßbarer Befunde (W. Mohr, Hamburg) . . . . .	58	73—152
<b>Mangan</b> , Erkrankungen durch — und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der Lungenentzündungen (H. E. Büttner, Görlitz)	58	1—28

	Band	Seite
<b>Meningitiden</b> , Die abakteriellen — (G. Fanconi, Zürich) . . . . .	57	399—545
<b>Meningitis serosa porcinarum</b> , Maladie des porchers (Schweinehüter-Krankheit) (H. Wehrlin, St. Gallen) . . . . .	58	392—416
<b>Mensch und Chlorophyll</b> (J. Th. Brugsch, Berlin) . . . . .	56	614—656
<b>Mineralhaushalt</b> , Die Stellung der Erythrocyten im — (Frida Schmitt, Göttingen) . . . . .	57	241—259
<b>Monocytenleukämie</b> (W. Schultz und E. Krüger, Berlin) . . . . .	56	56—100
<b>Morphologie des Herzens</b> , Die klinische — und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken (P. Benedetti, Bologna) . . . . .	51	531—622
<b>Myelose</b> , Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der — als Neoplasma (S. Moeschlin und K. Rohr, Zürich) . . . . .	57	723—821
<b>Myopathien</b> , Die kryptogenen — (H. Günther, Naumburg) . . . . .	58	331—391
<b>Nebennieren</b> , Erkrankungen der — (S. Thaddea, Berlin) . . . . .	54	753—882
<b>Neoplasma</b> , Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als — (S. Moeschlin und K. Rohr, Zürich) . . . . .	57	723—821
<b>Nervenschädigung</b> , Die diphtherische — (A. Beer, Wien) . . . . .	60	657—687
<b>Neugeborenen-Anämien</b> (Anaemia neonatorum) (H. Lehndorff, Wien) . . . . .	52	611—667
<b>Nicotinwirkungen und -schädigungen</b> (L. H. Strauß, Köln) . . . . .	52	375—438
<b>Nierenpathologie</b> , Filtrations- und Resorptionsleistung in der — (Hans Popper und Emil Mandel, Wien) . . . . .	53	685—794
<b>Ödementstehung</b> , Die physikalisch-chemischen Grundlagen der — (H. v. Pein, Freiburg i. Br.) . . . . .	56	461—515
<b>Osteogenesis imperfecta congenita et tarda</b> (S. Kramer, Kitzingen a. M.) . . . . .	56	516—574
<b>Ovalocytose</b> , Die — (Elliptocytose) und ihre klinische Bedeutung (K. Lambrecht, Frankfurt a. M.) . . . . .	55	295—319
<b>Plasmazellen</b> , Über die Bedeutung der Reticuloendothelien und — des Knochenmarkes (H. Fleischhacker, Wien) . . . . .	60	508—564
<b>Pankreas</b> , Folgen der krankhaft gestörten äußeren Sekretion des — (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.) . . . . .	59	29—58
<b>Peptisches Geschwür</b> (Ulcus rotundum ventriculi et duodeni), Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.) . . . . .	54	333—356
<b>Porphyringehalt</b> , Fluoreszenzphänomen und — der Erythrocyten (K. A. Seggel, Leipzig) . . . . .	58	582—654
<b>Porphyrinstoffwechsel</b> , sekundäre Störungen (J. Brugsch, Berlin) . . . . .	51	86—124
<b>Pseudourämie</b> , Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen — und der echten Urämie (E. Becher, Frankfurt a. M.) . . . . .	56	193—266
<b>Respiratorischer Gaswechsel</b> , Über die Regulation von Kreislauf und Atmung im Dienste des — (Karl Matthes, Leipzig) . . . . .	53	169—210
<b>Reststickstoff</b> , Die Fraktionierung des — des Blutes (P. Larizza, Pavia) . . . . .	59	59—99
<b>Reticuloendothelien</b> , Über die Bedeutung der — und Plasmazellen des Knochenmarkes (H. Fleischhacker, Wien) . . . . .	60	508—564
<b>Rheumatisches Fieber</b> , Klinik (G. Edström, Lund) . . . . .	52	439—503
<b>Rheumatismus nodosus</b> (als Beitrag zur Rheumaforschung) (F. K. Wehsarg, Aachen) . . . . .	55	270—294
<b>Röntgenkymographische Untersuchungen</b> des Herzens im Kindesalter (H. U. Köttgen, Münster) . . . . .	56	1—55
<b>Röntgenstrahlen</b> , Moderne Methoden zur Untersuchung der Herz pulsation mittels — (K. Heckmann, Hannover) . . . . .	52	543—610
<b>Sacklung</b> , Die Waben- und Sacklung beim Erwachsenen und ihre Behandlung (F. A. Nolte, Bonn) . . . . .	52	236—276
<b>Saftströmung</b> in der Niere, Blut- und — (Zur klinischen Bedeutung des Niereninterstitiums) (F. Fuchs und H. Popper, Wien) . . . . .	54	1—75
<b>Salzmangelzustände</b> und chloroprive Azotämie (E. Kerpel-Fronius, Budapest) . . . . .	51	623—701
<b>Sauerstoffversorgung</b> des normalen und pathologischen Gewebes (H. Eppinger, Wien) . . . . .	51	185—217
<b>Scharlach</b> , Die Symptomenbilder des Scharlachs und ihr Wandel in den letzten 25 Jahren (H. Manes, Hamburg) . . . . .	51	40—85

	Band	Seite
<b>Schweinehüter-Krankheit</b> , Die — (Meningitis serosa porcinarum, Maladie des porchers) (H. Wehrlin, St. Gallen) . . . . .	58	392—416
<b>Serum</b> , Oberflächenspannung in — und Liquor (O. Künzel, Königsberg/Pr.)	60	565—656
<b>Serumeisenbestimmung</b> , Bedeutung der — für die Klinik (P. Büchmann, Heidelberg) . . . . .	60	446—507
<b>Sichelzellenanämie</b> (E. Vaubel, Leipzig) . . . . .	52	504—542
<b>Speicherkrankheiten</b> , Die — (Thesaurismosen) (Richard Wagner, Wien)	53	586—684
<b>Spontanhypoglykämien</b> , Über — (F. Meythaler und M. Ehrmann, Rostock)	54	116—143
<b>Spontanpneumothorax</b> , Der idiopathische — und ähnliche Krankheitsbilder (A. Sattler, Grimmenstein) . . . . .	59	212—283
<b>Sprue</b> , Die einheimische. (Auf Grund von 22 eigenen Fällen.) (H. W. Hotz und K. Rohr, Zürich) . . . . .	54	174—268
<b>Stercobilin</b> , Über — und Urobilin IX $\alpha$ (H. Halbach, München) . . . . .	55	1—28
<b>Sternalpunktion</b> , Die Ergebnisse der — (N. Henning und H. Keilhack, Fürth)	56	372—460
<b>Stillperiode</b> , Die Funktionsstörungen der weiblichen Brust in der — und ihre Behandlung (E. Preisseecker, Wien) . . . . .	54	702—752
<b>Stoffwechsel</b> , Extrainsuläre hormonale Regulatoren im diabetischen — (H. Bartelheimer, Greifswald) . . . . .	59	594—752
<b>Symptomenkomplex</b> (Cushing) (Malaguzzi-Valeri, Bari/Italien) . . . . .	58	29—72
<b>Syndrom von Cushing</b> , Das —, seine Analyse und Synthese (E. Kehrer, Marburg a. d. L.) . . . . .	55	178—211
<b>Thrombopathien</b> , Die erblichen — (R. Jürgens, Berlin) . . . . .	53	795—826
<b>Thyreoidektomie</b> , Totale — bei Herzkranken (H. Siedeck, Wien) . . . . .	59	1—28
<b>Thyreotoxische Krise</b> , Die —, das thyreotoxische Coma (H. W. Bansi, Berlin)	56	305—371
<b>Transmineralisation</b> und vegetarische Kost (H. Kaunitz, Wien) . . . . .	51	218—322
<b>Tryptisches Geschwür</b> (Ulcus rotundum ventriculi et duodeni), Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.)	54	333—356
<b>Tuberkulin</b> , Die klinische Bedeutung des — (A. Sylla, Halle a. S.) . . . . .	54	527—584
<b>Tuberkulose</b> , Arthritis und — (Wilhelm Berger, Graz) . . . . .	53	253—522
<b>Ulcus rotundum ventriculi et duodeni</b> . Peptisches und tryptisches Geschwür. Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.)	54	333—356
<b>Unfälle</b> , Herzerkrankungen nach elektrischen —n (S. Koeppen, Greifenberg in Pommern) . . . . .	60	208—274
<b>Urämie</b> , Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen Pseudourämie und der echten — (E. Becher, Frankfurt a. M.)	56	194—266
<b>Urobilin IX <math>\alpha</math></b> , Über Stercobilin und — (H. Halbach, München) . . . . .	55	1—28
<b>Vegetarische Kost</b> , Transmineralisation und — (H. Kaunitz, Wien) . . . . .	51	218—322
<b>Vektorkardiographie des Herzens</b> , Grundzüge einer klinischen — — — (F. Schellong, Heidelberg) (mit einem Beitrag von A. Buckel, Berlin)	56	657—743
<b>Vitamin B<sub>1</sub>-Haushalt</b> , Über den — des Menschen (F. Widenbauer, Danzig)	57	351—398
<b>Vitamin C</b> , Über die Bedeutung des — — für die klinische Medizin (L. L. Kirchmann, Wassenaar, Holland) . . . . .	56	101—153
<b>Vitamine</b> , Über den Stoffwechsel der — (W. v. Drigalski, Halle a. S.) . . . . .	55	29—65
<b>Wabenhunge</b> , Die Waben- und Sackhunge beim Erwachsenen und ihre Behandlung (F. A. Nolte, Bonn) . . . . .	52	236—276
<b>Wasserstoffsuperoxyd</b> , Blutkatalase und — als wirkende Kräfte beim Blutfarbstoff (Pentdyopent in seiner Bedeutung für chemische Physiologie, Blutumsatz und Klinik (K. Bingold, Nürnberg) . . . . .	60	1—71
<b>Weilsche Krankheit</b> und verwandte Krankheitszustände (Fr. Wolter, Hamburg) . . . . .	59	194—242
<b>Weltmannsche Hitzekoagulationsband</b> (H. Rosegger, Wien) . . . . .	57	183—240
<b>Zuckerkrankheit</b> , Die Behandlung der kindlichen — bei frei gewählter Kost (K. Stolte und J. Wolff, Breslau) . . . . .	56	154—193
— Probleme der experimentellen und klinischen Pathologie und Therapie der —. Kritische Übersicht für Theorie und Praxis (L. Horvai, Budapest) . . . . .	58	417—581
<b>Zwergwuchs</b> , Der hypophysäre — im Kindesalter (K. Schwartzler, Göttingen)	58	285—391

**Die Elektrokardiographie** und andere graphische Methoden in der Kreislaufdiagnostik. Von Professor Dr. **Arthur Weber**, Direktor des Balneologischen Universitäts-Instituts Bad Nauheim. Dritte Auflage. Mit 137 Abbildungen. XVII, 202 Seiten. 1937. RM 15.60; gebunden RM 16.50

---

**Grundzüge einer klinischen Vektordiagraphie des Herzens.** Von Professor Dr. **F. Schellong**, Vorstand des Krankenhauses Speyerershof in Heidelberg. Mit einem Beitrag „Der Siemens-Vektordiagraph“ von Dr. A. Buckel, Berlin. (Sonderdruck des gleichnamigen Beitrages in den Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Band 56.) Mit 68 Abbildungen. II, 88 Seiten. 1939. RM 12.—

---

**Röntgendiagnostik des Herzens und der großen Gefäße.** Von Dr. **Erich Zdansky**, Primararzt und Vorstand der Röntgenabteilung am Krankenhaus Wieden in Wien. Mit 384 Abbildungen im Text. VIII, 407 Seiten. 1939. RM 63.—; gebunden RM 66.—  
(Verlag von Julius Springer in Wien)

---

**Die Herz- und Gefäßkrankheiten.** Von Professor Dr. **Walter Frey**, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Bern. Mit 67 Abbildungen. V, 342 Seiten. 1936. RM 29.—; gebunden RM 32.60

---

**Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße.** Von Dr. **Ernst Edens**, a. o. Professor an der Universität München. Mit 239 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 1057 Seiten. 1929. RM 59.40; gebunden RM 62.10

---

**Das Beriberi-Herz.** Morphologie, Klinik, Pathogenese. Von Professor Dr. **K. F. Wenckebach**, em. Vorstand der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien. („Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen“, Band VI.) Mit 38 Abbildungen. VII, 106 Seiten. 1934. RM 12.—; gebunden RM 13.50

---

**Vitamine und Mangelkrankheiten.** Ein Kapitel aus der menschlichen Ernährungslehre. Von Dr. **Hermann Rudy**, Heidelberg. („Verständliche Wissenschaft“, 27. Band.) Mit 37 Abbildungen. IX, 159 Seiten. 1936. Gebunden RM 4.80

---

**Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie** nebst Bemerkungen zu ihrer Pathogenese und Ätiologie. Von Professor Dr. **P. György**, Heidelberg. (Sonderausgabe des gleichnamigen Beitrages in „Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde“, Band 36.) Mit 31 Abbildungen. II, 221 Seiten. 1929. RM 8.64

---

**Ernährungslehre.** Grundlagen und Anwendung. Bearbeitet von B. Bleyer, W. Diemair, O. Flössner, H. Glatzel, J. Kühnau, E. Lehnartz, W. Mollow †, A. Pillat, H. Rudy, A. Schittenhelm, H. Schönfeld, H. Schroeder, W. Schüffner, W. Stepp, P. Vogt-Møller, H. Wendt, F. Wirz. Herausgegeben von Professor Dr. **Wilhelm Stepp**, Direktor der I. Medizinischen Klinik der Universität München. Mit 34 Abbildungen. VIII, 622 Seiten. 1939. Gebunden RM 36.—

---

**Die Ergebnisse der Sternalpunktion.** Von Professor Dr. Norbert Henning, Direktor der Medizinischen Klinik im Städt. Krankenhaus Fürth i. B., und Dr. Heinz Keilhack, Oberarzt der Medizinischen Klinik im Städt. Krankenhaus Fürth i. B. (Sonderdruck des gleichnamigen Beitrages in den Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Band 56.) Mit 19 zum Teil farbigen Abbildungen. VI, 90 Seiten. 1939. RM 12.—

---

**Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.** Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Von Dr. med. Dr. jur. h. c. Otto Naegeli, o. ö. Professor der Inneren Medizin an der Universität und Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Zürich. Fünfte, vollkommen neubearbeitete und erweiterte Auflage. Mit 104 zum größten Teil farbigen Abbildungen. XVII, 704 Seiten. 1931. RM 77.40; gebunden RM 80.64

---

**Porphyrine und Porphyrinkrankheiten.** Von Privatdozent Dr. A. Van-notti, Sekundärarzt der Medizinischen Universitätsklinik Bern. Mit 64 Abbildungen. VII, 286 Seiten. 1937. RM 27.—

---

**Technik der Blutgruppenbestimmung.** Mit Einführung in die Blutgruppenpraxis für Krankenhausärzte und gerichtliche Sachverständige. Von Dr. med. Friedrich Pietrusky, o. Professor der gerichtlichen und sozialen Medizin an der Universität Bonn. Mit 5 Abbildungen im Text. V, 113 Seiten. 1940. RM 6.90

---

**Gerichtlich-medizinische und kriminalistische Blutuntersuchung.** Ein Leitfaden für Studierende, Ärzte und Kriminalisten. Von Dr. med. Kurt Walcher, o. Professor, Vorstand des Instituts für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Würzburg. Mit 49 zum Teil farbigen Abbildungen und einer farbigen Tafel. VII, 175 Seiten. 1939. RM 12.60; gebunden RM 13.80

---

**Die Leberkrankheiten.** Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie der Leber. Von Professor Dr. Hans Eppinger, Vorstand der I. Medizinischen Universitätsklinik in Wien. Mit 111 zum Teil farbigen Abbildungen. XIV, 801 Seiten. 1937. (Verlag von Julius Springer in Wien.) RM 66.—; gebunden RM 69.—

---

**Lehrbuch der inneren Medizin.** Von H. Assmann-Königsberg i. Pr., K. Beckmann-Stuttgart, G. v. Bergmann-Berlin, H. Bohnenkamp-Freiburg i. Br., R. Doerr-Basel, H. Eppinger-Wien, E. Grafe-Würzburg, Fr. Hiller-München, G. Katsch-Greifswald, W. Nonnenbruch-Prag, A. Schittenhelm-München, R. Schoen-Göttingen, R. Siebeck-Berlin, R. Staehelin-Basel, W. Stepp-München, H. Straub †-Göttingen, F. Stroebe-Bremen. Vierte, umgearbeitete und ergänzte Auflage. In zwei Bänden. 1939. Erster Band. Mit 192 Abbildungen. XI, 969 Seiten. Zweiter Band. Mit 163 Abbildungen. XIV, 886 Seiten. Gebunden RM 52.60

---

**Funktionelle Pathologie.** Eine klinische Sammlung von Ergebnissen und Anschauungen einer Arbeitsrichtung. Von Dr. Gustav von Bergmann, ordentl. Professor der Inneren Medizin und Direktor der II. Medizinischen Universitätsklinik Berlin. Zweite, umgearbeitete Auflage. Mit 73 Abbildungen. VII, 547 Seiten. 1936. Gebunden RM 26.60

---